

奥拉帕尼（Lynparza, Olaparib）FDA 官方说明书

新闻来源：未知 发布时间：2017-10-30 15:44:42

1 适应症和用途

1.1 治疗突变的 gBRCA 晚期卵巢癌

Lynparza is 适用为单药治疗患者 有害的或被怀疑有害的生殖系突变的 BRCA(当用 FDA 批准的测试检测) 晚期卵巢癌，曾被 3 种或更多化疗既往线治疗。

这个适应症是根据客观反应率和反应时间，加速批准下被批准的[见临床研究(14)]。继续批准这个适应症取决于在验证性试验中临床获益的证实和描述。

2 剂量和给药方法

2.1 患者选择

对晚期卵巢癌用 Lynparza 的治疗患者的选择根据有无有害的或被怀疑有害的生殖系 BRCA-突变的存在[见适应症和用途(1)和临床研究(14)]。

2.2 推荐给药

Lynparza 的推荐剂量是 400 mg(8 粒 50 mg 胶囊)服用每天 2 次，每天总剂量 800 mg。连续治疗直至疾病进展或不可接受毒性。

如某患者丢失一剂 Lynparza，指导患者在时间表下一剂量服用。

整吞完整胶囊。不要嚼，溶解，或打开胶囊。不要服用表现变形或显示泄漏的胶囊[见如何供应/贮存和处置(16.2)]。

2.3 对不良反应剂量调整

处理不良反应，考虑治疗给药中断或剂量减低。

推荐剂量减低是至 200 mg(四粒 50 mg 胶囊)服用每天 2 次，每天总剂量 400 mg。

如需要进一步最后剂量减低，那么减低至 100 mg(两粒 50 mg 胶囊)服用每天 2 次，每天总量 200 mg。

2.4 对使用 CYP3A 抑制剂量调整

避免同时使用强和适度 CYP3A 抑制剂和考虑另外有较低 CYP3A 抑制作用药物。如不能避免抑制剂, 减低 Lynparza 剂量至 150 mg(三粒 50 mg 胶囊)对强 CYP3A 抑制剂或 200 mg 服用每天 2 次(四粒 50 mg 胶囊)对适度 CYP3A 抑制剂服用每天 2 次[见药物相互作用(7.2)]。

3 剂型和规格

Lynparza(奥拉帕尼)被供应以白色, 不透明, 硬胶囊(50 mg), 帽上用黑墨汁标记有“奥拉帕尼 50 mg”和体上 AstraZeneca 标志。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病

在一项 Lynparza 单药治疗单臂试验, 在有有害的或被怀疑有害的生殖系 BRCA-突变的(gBRCAm)晚期癌患者在 6/298(2%)纳入患者曾被确证骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病(MDS/AML)。在一项随机化安慰剂对照试验, 有晚期卵巢癌患者用 Lynparza 治疗 MDS/AML 发生 3/136(2%)。总体而言, 在 22/2,618(<1%)用 Lynparza 治疗患者报道 MDS/AML。MDS/AML 病例的多数(17/22 例)为致命性, 而发生继发性 MDS/癌-治疗相关 AML 用 Lynparza 患者治疗时间变动从<6 个月至>2 年。所有患者以前有化疗用铂剂和/或其他 DNA 损伤剂。

基线完全血计数测试在基线时和其后每月。直至患者以前化疗(≤CTCAE 级别 1)所致血液学毒性已经恢复前不要开始 Lynparza。对延长的血液学毒性, 中断 Lynparza 和每周基线血细胞计数直至恢复。如果 4 周后水平没有恢复至 CTCAE 级别 1 或更低, 介绍患者至一位学员学家为进一步研究, 包括骨髓分析和血样品为细胞遗传学。如果确证是 MDS/AML, 终止 Lynparza。

5.2 肺炎

用 Lynparza 治疗患者<1%发生肺炎, 包括致命性病例。如果患者存在新或恶化的呼吸症状例如呼吸困难, 发热, 咳嗽, 喘息或发生一个放射影像异常, 中断用 Lynparza 治疗和及时开始调查研究。如果确证肺炎, 终止 Lynparza。

5.3 胚胎 -胎儿毒性

当给予至一例妊娠妇女 Lynparza 可致胎儿危害。根据其作用机制和动物中发现。在大鼠中奥拉帕尼致畸胎性和致胚胎-胎儿毒性。在暴露低于接受推荐人剂量 400 mg 每天 2 次暴露时。如患者当用此药时成为妊娠，忠告患者对胎儿潜在危害[见特殊人群中使用(8.1)]。

忠告有生殖潜能女性同时用 Lynparza 避免成为妊娠，如正在考虑避孕方法，治疗期间和 Lynparza 末次剂量后至少 1 个月使用有效避孕[见特殊人群中使用(8.6)]。

6 不良反应

在说明书其他地方讨论以下不良反应：

- 骨髓增生异常综合征/急性髓性白血病[见警告和注意事项(5.1)]
- 肺炎[见警告和注意事项(5.2)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在 300 例患者有 gBRCA-突变的晚期卵巢癌中曾研究 Lynparza 400 mg 每天 2 次作为单药治疗，而 223 例这些患者曾接受 3 线或以上以前的化疗。

在 223 例有 gBRCA-突变的 卵巢癌患者接受 3 线或以上以前化疗(包括 137 例患者在研究 1 中有可测量的疾病)[见临床研究(14)] 在 40% 患者中不良反应导致剂量剂量中断，4% 患者剂量减低，而 7% 患者终止药物。8 例(4%)患者有不良反应导致死亡，两例归咎于急性白血病，和一例归咎于 COPD，脑血管意外，小肠穿孔，肺栓塞，脓毒血症，和缝合破裂。表 1 报告了 223 例患者的≥20%报道的不良反应的频数(在 6 项研究)有 gBRCA-突变的晚期卵巢癌曾接受 3 线或以上以前的化疗被用 Lynparza 治疗 400 mg 每天 2 次。在这些患者中对 Lynparza 中位暴露是 158 天。

表 1 有 gBRCA-突变的 晚期卵巢癌 患者接受 Lynparza 报道的在 $\geq 20\%$ 不良反应

不良反应	3 或更多线以前化疗	
	1-4 级 N=223 %	3-4 级 N=223 %
血液和淋巴疾病		
贫血	34	18
胃肠道疾病		
腹痛/不适	43	8
食欲减退	22	1
恶心	64	3
呕吐	43	4
腹泻	31	1
消化不良	25	0
一般疾病		
疲乏/乏力	66	8
感染和虫染		
鼻咽炎/URI	26	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
关节痛/肌肉骨骼痛	21	0
肌痛	22	0

表 2 报告在 223 例有 gBRCA-突变的 晚期卵巢癌曾接受三线或以上以前 化疗接受 Lynparza 400 mg 每天 2 次患者异常实验室发现的频数。

在 223 例接受 Lynparza 患者曾被鉴定以下不良反应和实验室异常 ≥ 10 至 $<20\%$ 和不包括在表内: 咳嗽, 便秘, 味觉障碍, 周边水肿, 背痛, 眩晕, 头痛, 泌尿道感染, 呼吸困难, 和皮疹。在 223 例接受 Lynparza 患者以下不良反应和实验室异常曾被鉴定 ≥ 1 至 $<10\%$ 和未包括在表内: 白细胞减少, 口腔炎, 周围神经病变, 发热, 低镁血症, 高血糖, 焦虑, 抑郁, 失眠, 尿痛, 尿失禁, 外阴阴道疾病, 干皮肤/湿疹, 瘙痒, 高血压, 静脉血栓(包括肺栓塞), 和潮热。

表 2 在有 gBRCA-突变的 晚期卵巢癌 接受 Lynparza 患者报道的实验室异常

实验室参数*	3 或更多线以前化疗	
	1-4 级 N=223 %	3-4 级 N=223 %
血红蛋白减低(贫血)	90	15
绝对中性粒细胞计数减低	25	7
血小板减低	30	3
淋巴细胞减少	56	17
红细胞均数体积升高	57	-
肌酐增加*	30	2

*有 CTCAE 级别 1 实验室值的患者被允许进入 临床研究

表 3 展示被报道不良反应在 $\geq 20\%$ 患者来自一项在患者用铂敏感, 复发, 高级别严重卵巢癌用 2 或更多含铂方案治疗后随机化试验 Lynparza 400 mg 每天 2 次作为维持单药治疗与安慰剂比较。表 4 展示来自这个随机化试验患者中实验室异常。在 96 例有 gBRCA-突变患者中, 53 例接受 Lynparza, 和 43 例接受安慰剂。对有一种 gBRCA 突变患者用 Lynparza 治疗中位时间为 11.1 个月与之比较对有 gBRCA 突变用安慰剂患者为 4.4 个月。

接受 Lynparza 患者不良反应导致剂量中断为 26%和接受安慰剂患者为 7%；Lynparza 患者剂量减低为 15%和安慰剂 患者 5%；和 Lynparza 终止治疗 9%和安慰剂患者为 0%。Lynparza 患者 1 例 (2%)死亡因不良反应的结果。

表 3 在有 gBRCA-突变的 卵巢癌随机试验中在≥20%患者报道的不良反应

不良反应	Lynparza N=53		安慰剂 N=43	
	1-4 级 %	3-4 级 %	1-4 级 %	3-4 级 %
血液和淋巴疾病				
贫血	25	4	7	2
胃肠道疾病				
腹痛/不适	47	0	58	2
食欲减退	25	0	14	0
恶心	75	2	37	0
呕吐	32	4	9	0
腹泻	28	4	21	2
消化不良	25	0	14	0
味觉障碍	21	0	9	0
一般疾病				
疲乏(包括乏力, 昏睡)	68	6	53	2
感染和虫染				
鼻咽炎/咽炎/URI	43	0	16	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
关节痛/肌肉骨骼痛	32	4	21	0
肌痛	25	2	12	0
背痛	25	6	21	0
神经系统疾病				
头痛	25	0	19	2
呼吸, 胸, 纵隔疾病				
咳嗽	21	0	14	0
皮肤和皮下组织				
皮炎/皮疹	25	0	14	0

表 4 在随机试验中有 gBRCA-突变的 卵巢癌患者实验室异常

实验室参数*	Lynparza		安慰剂	
	1-4级 %	3-4级 %	1-4级 %	3-4级 %
血红蛋白减低	85	8	58	2
绝对中性粒细胞计数减低	32	8	23	0
血小板减低	26	6	19	0
红细胞均数体积升高	85	-	44	-
肌酐增加*	26	0	5	0

*有 CTCAE 级别 1 实验室值患者被允许进入临床研究。

7 药物相互作用

奥拉帕尼是主要被 CYP3A 代谢。

7.1 抗癌药

Lynparza 临床研究与其他骨髓抑制抗癌药联用，包括 DNA 损伤药，表明加强和延长骨髓抑制毒性。

7.2 药物可能增加奥拉帕尼血浆浓度

在患者(N=57)，伊曲康唑[itraconazole]，一种强 CYP3A 抑制剂的共同给药，增加奥拉帕尼的 AUC 2.7-倍。一种中度 CYP3A 抑制剂，氟康唑[fluconazole]，预计增加奥拉帕尼的 AUC 2-倍。

避免同时使用强 CYP3A 抑制剂(如，伊曲康唑，泰利霉素[telithromycin]，克拉霉素[clarithromycin]，酮康唑[ketoconazole]，伏立康唑[voriconazole]，奈法唑酮[nefazodone]，泊沙康唑[posaconazole]，利托那韦[ritonavir]，洛匹那韦[lopinavir]/利托那韦，茚地那韦[indinavir]，沙奎那韦[saquinavir]，奈非那韦[nelfinavir]，波普瑞韦[boceprevir]，特拉匹韦[telaprevir])和中度 CYP3A 抑制剂(如，安普那韦[amprenavir]，阿瑞吡坦[aprepitant]，阿扎那韦[atazanavir]，环丙沙星[ciprofloxacin]，克唑替尼[crizotinib]，达芦那韦[darunavir]/利托那韦，地尔硫卓[diltiazem]，红霉素[erythromycin]，氟康唑，福沙那韦[fosamprenavir]，伊马替尼[imatinib]，维拉帕米[verapamil])。如强或中度 CYP3A 抑制剂必须共同给药，减低 Lynparza 剂量[见剂量和给药方法(2.4)]。

Lynparza 治疗期间避免避免柚子和塞维利亚橙子[见剂量和给药方法(2.4)和临床药理学(12.3)]。

7.3 可能减低奥拉帕尼血浆浓度药物

在患者(N=22)中，的共同给药利福平[rifampicin]，一种强 CYP3A 诱导剂，减低奥拉帕尼 AUC 87%。一种中度 CYP3A 诱导剂，依非韦伦[efavirenz]，预计减低奥拉帕尼 AUC 50-60%。

避免同时使用强 CYP3A 诱导剂(如，苯妥英钠[phenytoin]，利福平，卡马西平[carbamazepine]，圣约翰草)和中度 CYP3A4 诱导剂(如，波生坦[bosentan]，依非韦伦，依曲韦林[etravirine]，莫达非尼[modafinil]，萘夫西林[nafcillin])。如避免一个中度 CYP3A 诱导剂，认识减低 Lynparza 疗效潜能[见临床药理学(12.3)]。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠 类别 D[见警告和注意事项(5.3)]

风险总结

根据其作用机制和动物中发现当给予妊娠妇女 Lynparza 可能致胎儿危害。在暴露低于接受推荐人剂量 400 mg 每天 2 次患者奥拉帕尼致畸胎性和在大鼠中致胚胎-胎儿毒性。如在妊娠期间使用药物，或如用药物时患者成为妊娠，忠告患者对胎儿潜在危害和对丢失妊娠潜在风险。

动物数据

在雌性大鼠一项生育力和早期胚胎发育研究中，在交配前至妊娠第 6 天口服给予奥拉帕尼，在剂量水平 15 mg/kg/day(有母体全身暴露推荐剂量时人暴露(AUC_{0-24h})约 11%时)导致植入后丢失增加。

在一项胚胎-胎儿发育研究，妊娠大鼠在器官形成期时接受口服剂量 0.05 和 0.5 mg/kg/day 奥拉帕尼。一个剂量 0.5 mg/kg/day(有母体全身暴露推荐剂量人暴露(AUC_{0-24h})的约 0.3%)致胚胎-胎儿毒性包括植入后丢失增加和眼重大畸形(无眼，小眼球)，脊椎/肋骨(额外肋骨或骨化中心；融合或缺乏神经弓，肋骨，和胸骨)，颅骨(融合的外枕)和横膈(疝)。另外异常或变异体包括不完全或缺乏骨化(脊椎/胸骨，肋骨，肢体)和在脊椎/胸骨，骨盆带，肺，胸腺，肝，输尿管和脐带动脉中其他发现。在剂量 0.05 mg/kg/day 奥拉帕尼观察到低发生率的眼，肋骨和输尿管中上述某些发现。

8.2 哺乳母亲

不知道奥拉帕尼是否排泄在人乳汁中。因为许多药物被排泄在人乳汁和因为哺乳婴儿对严重不良反应来自奥拉帕尼潜能，应做出决定是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

8.3 儿童使用

尚未在儿童患者中确定 Lynparza 的安全性和疗效。

8.4 老年人使用

在 Lynparza 的临床研究纳入 735 例有晚期实体肿瘤患者[其中多数(69%)有卵巢癌]接受 Lynparza 400 mg 每天 2 次作为单药治疗，148 例(20%)患者是年龄 ≥65 岁。不管除了 CTCAE ≥3 的不良反应该报道年龄≥65 岁患者(53.4%)比<65 岁患者(43.4%)更频，没有个别不良事件或全身器官类型解释观察到差别，安全性图形相似。

8.5 生殖潜能的女性

当给予至一例妊娠妇女 Lynparza 可致胎儿危害[见特殊人群中使用(8.1)]。忠告有生殖潜能女性患者当用 Lynparza 避免妊娠。如正在考虑避孕方法，用 Lynparza 治疗期间和对 Lynparza 末次剂量后至少 1 个月使用高效避孕避孕。指导患者如她们成为妊娠，或如用 Lynparza 时如怀疑妊娠 联系其卫生保健提供者。

8.6 肝受损

尚未研究肝受损对暴露于 Lynparza 的影响。Lynparza 临床试验排除有胆红素 $>1.5 \times \text{ULN}$ 和 $\text{AST/ALT} \geq 2.5 \times \text{ULN}$ (肝转移的存在中 $\geq 5 \times \text{ULN}$) 患者。没有有基线肝受损(血清胆红素 $>1.5 \times \text{ULN}$) 患者数据[见临床药理学(12.3)]。

8.7 肾受损

根据初步数据，有轻度肾受损患者($\text{CLcr} = 50\text{-}80 \text{ mL/min}$)与有正常肾功能患者($\text{CLcr} > 80 \text{ mL/min}$)比较观察到均数暴露(AUC) 增加 1.5 倍。有 $\text{CLcr} 50$ 至 80 mL/min 患者对开始剂量无需剂量调整，但患者应被密切监视毒性。没有有中度或严重肾受损($\text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)患者或用透析患者的数据[见临床药理学(12.3)]。

9 药物过量

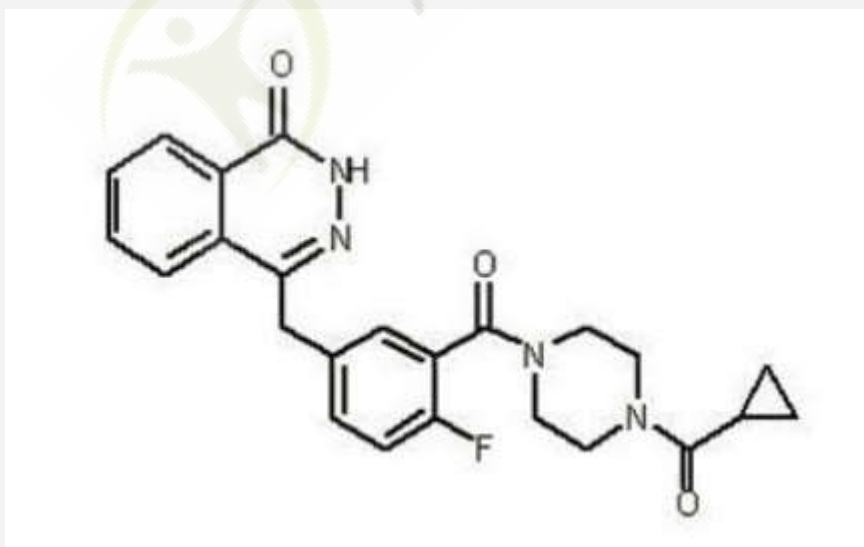
在 Lynparza 过量事件中没有特异性治疗，和未确定过量的症状。在过量事件中，医生应遵循一般支持性措施和对症地治疗。

10 一般描述

奥拉帕尼是一种哺乳动物聚腺苷 5'-二磷酸核糖聚合酶(PARP)的抑制剂。

化学名是

4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-4-fluorophenyl)methyl]phthalazin-1(2H)one
和有以下化学结构：



对 Lynparza 经验分子式为 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$ 和相对分子质量为 434.46。

奥拉帕尼是一种晶体固体,是非-手性和显示 pH-无关低溶解度跨越生理学 pH 范围约 0.1 mg/mL。

可以得到 Lynparza 在 50 mg 为口服给予胶囊。每粒胶囊含奥拉帕尼作为活性成分和以下无活性成分:

- 胶囊内容: 月桂酰聚氧甘油酯
- 胶囊壳: 羟丙甲纤维素, 二氧化钛, 结冷胶, 醋酸钾
- 胶囊打印墨汁: 虫胶, 氧化正亚铁

11 临床药理学

11.1 作用机制

Lynparza 是一种聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)酶抑制剂,包括 PARP1, PARP2, 和 PARP3。PARP 酶是涉及正常细胞动态平衡,例如 DNA 转录,细胞周期调节,和 DNA 修复。奥拉帕尼 在体外曾被显示抑制选择肿瘤细胞株生长和在人类的小鼠异种移植人癌模型减低肿瘤生长作为单药治疗或基于铂化疗后两方面。注意到用奥拉帕尼治疗后在细胞株中和有 BRCA 缺陷的小鼠肿瘤模型增加细胞毒性和抗-肿瘤活性。体外研究已显示奥拉帕尼-诱导细胞毒性可能涉及 PARP 酶活性的抑制作用和 PARP-DNA 复合物形成增加,导致细胞动态平衡破坏和细胞死亡。

11.2 药代动力学

吸收

奥拉帕尼通过胶囊制剂的口服给予后,迅速被吸收有峰血浆浓度典型地在给药后 1 至 3 小时实现。用多次给药无明显积蓄(积蓄比值 1.4 – 1.5 对每天 2 次给药), 3 至 4 天内实现稳态暴露。

有限数据提示在跨越剂量范围 100 至 400 mg, 奥拉帕尼的全身暴露(AUC)的增加低于正比例但跨越试验 PK 数据是变异的。

与一种高脂肪餐共同给药显示吸收速率(T_{max} 延迟 2 小时), 但不显著改变奥拉帕尼吸收的程度(均数 AUC 增加约 20%)。

分布

单次 400 mg 剂量奥拉帕尼后奥拉帕尼在稳态时有一个均数(\pm 标准差)表观分布容积 167 ± 196 L。在血浆浓度实现在 400 mg 每天 2 次给药后奥拉帕尼的体外蛋白结合是约 82%。

代谢

在体外，CYP3A4 被显示是主要负责奥拉帕尼代谢的酶。

口服给予 14C-奥拉帕尼至女性患者后，未变化奥拉帕尼占血浆中循环放射性的多数(70%)。它被广泛地代谢在尿和粪中未变化药物放射性分别占 15%和 6%。代谢多数归咎于氧化反应与产生一些组分进行随后葡萄糖醛酸或硫酸结合。

排泄

单次 400 mg 剂量奥拉帕尼后观察到一个均数(\pm 标准差)末端血浆半衰期 11.9 ± 4.8 小时和表观血浆清除率 8.6 ± 7.1 L/h。

单次剂量 14C-奥拉帕尼后，在 7 天收集期间 86%给予的放射性被回收，44%通过尿和 42%通过粪。物料的多数作为代谢物被排泄。

根据来自专门致力肾受损试验初步数据，当奥拉帕尼被给予有轻度肾受损患者($CL_{cr} = 50-80$ mL/min; N=14)与有正常肾功能患者比较($CL_{cr} >80$ mL/min; N=8) 奥拉帕尼的均数 AUC 和 C_{max} 分别增加 1.5 和 1.2-倍。在有 $CL_{cr} < 50$ mL/min 患者或在用透析患者没有数据。

药物相互作用

在体外，奥拉帕尼是 CYP3A4 的一个抑制剂和在临床上实现的更高浓度是 CYP2B6 一种诱导剂。奥拉帕尼对其他 CYP 同工酶产生很小无抑制作用。体外研究曾显示奥拉帕尼是 CYP3A4 的底物。

根据来自一项药物-相互作用试验数据(N=57)，当奥拉帕尼是与伊曲康唑，一种强 CYP3A 抑制剂联合给予时，奥拉帕尼的 AUC 和 C_{max} 分别增加 2.7-和 1.4-倍。用基于生理学药代动力学 (PBPK) 模型模拟提示一个中度 CYP3A 抑制剂(氟康唑)可增加奥拉帕尼的 AUC 和 C_{max} 分别 2-和 1.1-倍。

根据来自一项药物-相互作用试验数据(N=22)，当奥拉帕尼与利福平，一种强 CYP3A 诱导剂联合给予时奥拉帕尼的 AUC 和 C_{max} 减低分别 87%和 71%。用 PBPK 模型模拟提示一种中度 CYP3A 诱导剂(依非韦伦)可能减低奥拉帕尼的 AUC 和 C_{max} 分别 50 - 60%和 20 - 30%。

体外研究曾显示奥拉帕尼是 P-gp 的底物和 BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 和 MATE2K 的抑制剂，不知道这些发现的临床相关。

12 非临床毒理学

12.1 癌发生，突变发生，生育力受损

未曾用奥拉帕尼进行致癌性研究。

奥拉帕尼在体外染色体试验在哺乳动物 CHO 细胞和在一项体内大鼠骨髓微核试验是致染色体断裂。这个致染色体断裂性与这个致染色体断裂性与奥拉帕尼的主要药理学结果基因组不稳定性一致和表明对人中遗传毒性潜能。奥拉帕尼在细菌逆向突变(Ames)试验没有致突变性。

在一项生育力研究中，雌性大鼠接受口服奥拉帕尼在剂量 0.05，0.5，和 15 mg/kg/day 共至少 14 天从交配前至妊娠的第一周，在剂量直至 15 mg/kg/day(母体全身暴露在推荐剂量人暴露(AUC0-24h)约 11%)对交配和生育力无不良影响。

在一项雄性生育力研究中，奥拉帕尼在大鼠口服剂量直至 40 mg/kg/day(有全身暴露在推荐剂量人暴露(AUC0-24h)的约 7%)至少 70 天奥拉帕尼治疗后对交配和生育力没有影响。

13 临床研究

在有害的或被怀疑有害的生殖系突变的 BRCA(gBRCAm)晚期癌患者(研究 1)单臂研究中研究 Lynparza 的疗效。总共纳入以前曾用 3 或更多化疗线治疗的 137 例有可测量的，gBRCAm 相关卵巢癌患者。所有患者接受 Lynparza 在剂量 400 mg 每天 2 次作为单药治疗直至疾病进展或不能耐受的毒性。研究者按照 RECIST v1.1 评估总体反应率(ORR)和反应时间(DOR)。

患者的中位年龄为 58 岁，多数为高加索人(94%)和 93%有 ECOG PS 0 或 1。有害的或被怀疑有害的，在 97%(59/61)对血样品可得到的患者生殖线 BRCA 突变状态被回顾性通过协同诊断 BRAC 分析 CDx™ 确证，它是被 FDA 批准为 Lynparza 治疗选择患者。

表 5 中总结来自研究 1 疗效结果。

表 5 研究 1 接受 3 种或更多以前化疗线有突变 gBRCA 晚期卵巢癌患者总体反应和反应时间

	N=137
总体反应率(95% CI)	34%(26, 42)
完全缓解	2%
部分缓解	32%
中位反应时间月数DOR(95% CI)	7.9(5.6, 9.6)

14 如何供应/贮存和处置

14.1 贮存

贮存在 25 °C(77 °F)，外出允许至 15-30 °C(59-86 °F)[见 USP 控制室温]。

Lynparza 不应被暴露至温度大于 40 °C 或 104 °F。如怀疑已被暴露于温度大于 40 °C 或 104 °F 不要服用。

15 患者咨询资料

见 FDA-批准的患者说明书(用药指南)

- 给药指导：**告知患者如何用 Lynparza[见剂量和给药方法(2.1)]。Lynparza 应被服用每天 2 次。指导患者如他们丢失一剂 Lynparza，不要为组成丢失药粒服用额外剂量。他们应在寻常时间服用下一次正常剂量。应整吞每粒胶囊。不要嚼，溶解，或打开胶囊。患者不应与柚子或 Seville 橙服用 Lynparza。
- MDS/AML：**忠告患者如他们经受虚弱，疲倦，发热，体重减轻，频繁感染，瘀伤，易出血，气喘，尿或粪血，和/或实验室低血细胞计数，或需要输血联系其卫生保健提供者。这可能是血液学毒性征象或一种更严重不寻常骨髓问题称为‘骨髓增生异常综合征’(MDS)或‘急性髓性白血病’(AML)用 Lynparza 治疗患者中曾报道[见警告和注意事项(5.1)]。
- 肺炎：**忠告患者如经受任何新或呼吸症状变坏包括气短，发热，咳嗽，或喘息联系其卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.2)]。
- 妊娠和生殖潜力女性：**忠告女性告知其卫生保健提供者如她们妊娠或成为妊娠。告知女性患者对胎儿危害和丢失妊娠潜能[见特殊人群中使用(8.1)]。忠告有生育力女性用 Lynparza 治疗期间和对接受 Lynparza 末次剂量后至少 1 个月使用有效避孕[见警告和注意事项(5.3)和特殊人群中使用(8.1， 8.6)]。
- 哺乳母亲：**忠告患者当服用 Lynparza 时不要哺乳[见特殊人群中使用(8.3)]。
- 恶心/呕吐：**忠告患者接受 Lynparza 患者轻度或中度恶心和/或呕吐是非常常见和他们应联系其卫生保健提供者将忠告可得到的抗吐治疗选择。