

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 50 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 50 mg olaparib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

Hvid, uigennemsigtig, hård kapsel i størrelse 0, mærket med "OLAPARIB 50 mg" og AstraZenecas logo med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lynparza er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platin sensitiv recidiverende *BRCA*-muteret (germline og/eller somatisk) *high-grade* serøs epithelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som responderer (fuldstændigt eller delvist) på platinbaseret kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Lynparza bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerlægemidler.

Det skal være bekræftet, at patienterne har en mutation af et brystkræft modtageligt gen (*BRCA*) (enten germline eller tumor), inden behandling med Lynparza indledes. *BRCA*-mutationsstatus bør fastslås af et erfarent laboratorium under anvendelse af en valideret testmetode (se pkt. 5.1).

Der er begrænsede data for patienter med somatiske *BRCA*-muterede tumorer (se pkt. 5.1).

Genetisk rådgivning til patienter med *BRCA*-mutationer bør udføres ifølge lokale retningslinjer.

Dosering

Den anbefalede dosis af Lynparza er 400 mg (otte kapsler), som tages to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på 800 mg.

Patienterne bør påbegynde behandling med Lynparza senest 8 uger efter afslutning af den sidste dosis af det platinholdige regime.

Det anbefales, at behandlingen fortsættes, indtil progression af den underliggende sygdom. Der eksisterer ingen data om gentagelse af behandling med Lynparza ved et efterfølgende tilbagefald (se pkt. 5.1).

Vigtige forskelle i dosering mellem Lynparza kapsler og tabletter

Lynparza kapsler (50 mg) må ikke erstattes af Lynparza tabletter (100 mg og 150 mg) på milligram til milligram basis på grund af forskelle i dosering og biotilgængelighed af de individuelle formuleringer. Derfor skal den specifikke dosisbefaling for den enkelte formulering følges.

Manglende dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Lynparza, skal næste normale dosis tages på det planlagte tidspunkt.

Dosisjustering ved bivirkninger

Behandlingen kan afbrydes for at håndtere bivirkninger, såsom kvalme, opkastning, diarré og anæmi, og dosisreduktion kan overvejes (se pkt. 4.8).

Den anbefalede dosisreduktion er til 200 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 400 mg).

Hvis der er brug for endnu en dosisreduktion, så anbefales en reduktion til 100 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 200 mg).

Dosisjustering ved samtidig administration af CYP3A-inhibitorer

Samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A-inhibitorer frarådes, og alternative midler bør overvejes. Hvis en stærk CYP3A-inhibitor skal gives samtidig, anbefales det at reducere dosis af Lynparza- til 150 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 300 mg). Hvis en moderat CYP3A-inhibitor skal gives samtidig, anbefales det at reducere dosis af Lynparza til 200 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 400 mg) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter. Der er begrænsede kliniske data for patienter i alderen 75 år og derover.

Nedsat nyrefunktion

Den anbefalede dosis af Lynparza til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) er 300 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 600 mg) (se pkt. 5.2).

Lynparza kan administreres til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) uden dosisjustering.

Lynparza frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance \leq 30 ml/min), da sikkerhed og farmakokinetik ikke er undersøgt hos disse patienter. Lynparza bør udelukkende anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko, og patienten bør overvåges omhyggeligt for nyrefunktion og bivirkninger.

Nedsat leverfunktion

Lynparza kan administreres til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation A eller B) uden dosisjustering (se pkt. 5.2). Lynparza frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation C), da sikkerhed og farmakokinetik ikke er undersøgt hos disse patienter.

Ikke-kaukasiske patienter

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige for ikke-kaukasiske patienter. Der er imidlertid ikke behov for dosisjustering på baggrund af etnicitet (se pkt. 5.2).

Patienter med funktionsstatus 2 til 4

Der er meget begrænsede data tilgængelige for patienter med funktionsstatus 2 til 4.

Pædiatrisk population

Lynparzas sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Lynparza er til oral anvendelse.

På grund af indvirkningen af fødevarer på absorptionen af olaparib bør patienterne tage Lynparza mindst 1 time efter indtagelse af fødevarer og undlade at spise i op til 2 timer derefter.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning under behandlingen og i 1 måned efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologisk toksicitet

Der er rapporteret om hæmatologisk toksicitet hos patienter, som er behandlet med Lynparza, herunder kliniske diagnoser og/eller laboratoriefund af generelt let eller moderat (CTCAE grad 1 eller 2) anæmi, neutropeni, trombocytopeni og lymfopeni. Behandling med Lynparza bør ikke indledes, før patienten er kommet sig over hæmatologisk toksicitet, som skyldes tidligere anticancerbehandling (hæmoglobin-, trombocyt- og neutrofilniveauet bør være \leq CTCAE grad 1). *Baselinetest*, efterfulgt af månedlig monitorering, af komplet blodtælling anbefales i de første 12 måneders behandling og regelmæssigt derefter for at monitorere, om der sker klinisk signifikante ændringer i en eller flere parametre under behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis en patient udvikler svær hæmatologisk toksicitet eller afhængighed af blodtransfusion, bør behandling med Lynparza afbrydes og passende hæmatologiske undersøgelser indledes. Hvis blodparametrene forbliver klinisk unormale efter 4 ugers afbrydelse af behandling med Lynparza, anbefales analyse af knoglemarv og/eller cytogenetisk analyse af blodet.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Forekomsten af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML) hos patienter, som blev behandlet alene med Lynparza i kliniske studier, herunder langtidsopfølgning af overlevelse, var $<1,5$ %, og størstedelen af tilfældene havde dødelig udgang. Behandlingsvarigheden med olaparib til patienter, som udviklede MDS/AML, varierede fra <6 måneder til >2 år. Alle patienterne havde potentielle bidragende faktorer for udvikling af MDS/AML, idet de tidligere havde fået platinholdig kemoterapi. Mange havde også fået andre DNA-beskadigende stoffer og strålebehandling. Størstedelen af rapporterne var om *germline-mutationsbærere af brystcancerdisponeret gen 1 eller 2 (gBRCA1/2)*. Nogle af patienterne havde en historik med cancer eller knoglemarvsdysplasi. Hvis MDS og/eller AML diagnosticeres under behandling med Lynparza, anbefales det, at Lynparza seponeres, og patienten får en passende behandling.

Pneumonitis

Pneumonitis, herunder hændelser med dødelig udgang, er rapporteret hos $<1,0$ % af patienterne, behandlet med Lynparza i kliniske studier. Rapporterne om pneumonitis havde intet konsistent klinisk mønster og blev påvirket af en række prædisponerende faktorer (cancer og/eller metastaser i lungerne, underliggende pulmonær sygdom, tidligere rygning og/eller tidligere kemoterapi og strålebehandling). Hvis patienterne får nye eller forværrede respiratoriske symptomer, såsom dyspnø, hoste og feber, eller hvis der radiologisk observeres en abnormitet i brystet, bør behandling med Lynparza afbrydes, og der bør omgående igangsættes en undersøgelse. Hvis pneumonitis bekræftes, bør behandling med Lynparza ophøre, og patienten bør få passende behandling.

Embryoføtal toksicitet

Lynparza kan, baseret på dets virkningsmekanisme (PARP-hæmning), forårsage føtal skade, når det administreres til en gravid kvinde. Prækliniske studier med rotter har vist, at olaparib har negativ indvirkning på embryoføtal overlevelse og giver omfattende føtale misdannelser ved eksponering under det, der forventes ved den anbefalede humane dosis på 400 mg to gange dagligt.

Graviditet/antikonception

Lynparza bør ikke tages under graviditeten og af kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker antikonception under behandlingen og i 1 måned efter sidste dosis med Lynparza (se pkt. 4.6).

Interaktioner

Samtidig administration af Lynparza og potente eller moderate CYP3A-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt samtidig at tage en potent eller moderat CYP3A-inhibitor, bør dosis af Lynparza reduceres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration af Lynparza og potente eller moderate CYP3A-induktorer frarådes. Hvis en patient, som allerede får Lynparza, har behov for behandling med en potent eller moderat CYP3A-induktor, skal den ordinerende læge være opmærksom på, at effekten af Lynparza kan være væsentligt nedsat (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Kliniske undersøgelser af olaparib i kombination med andre anticancerlægemidler, herunder DNA-beskadigende lægemidler, indikerer en potensering og forlængelse af myelosuppressiv toksicitet. Den anbefalede Lynparza-monoterapidosis er ikke egnet til kombination med myelosuppressive anticancerlægemidler.

Kombinationen af olaparib og vacciner eller immunsuppressive lægemidler er ikke undersøgt. Derfor bør der udvises forsigtighed, hvis disse lægemidler administreres samtidigt med Lynparza, og patienterne bør følges nøje.

Farmakokinetiske interaktioner

Påvirkning fra andre lægemidler på olaparib

CYP3A4/5 er de isozymer, der hovedsageligt er ansvarlige for den metaboliske clearance af olaparib.

Et klinisk studie, der evaluerede påvirkningen fra itraconazol, en kendt CYP3A-inhibitor, viste, at administration sammen med olaparib øgede den gennemsnitlige olaparib- C_{max} med 42 % (90 % CI: 33-52 %) og det gennemsnitlige AUC med 170 % (90 % CI: 144-197 %). Derfor frarådes det at anvende kendte potente inhibitorer (fx itraconazol, telithromycin, clarithromycin, proteaseinhibitorer boostet med ritonavir eller cobicistat, boceprevir, telaprevir) eller moderate inhibitorer (fx erythromycin, diltiazem, fluconazol, verapamil) af dette isozym sammen med Lynparza (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af potente eller moderate CYP3A-inhibitorer er nødvendig, bør dosis af Lynparza reduceres. Det anbefales, at Lynparza-dosis reduceres til 150 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 300 mg) sammen med en potent CYP3A-inhibitor og til 200 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 400 mg) sammen med en moderat CYP3A-inhibitor (se pkt. 4.2 og 4.4). Det anbefales også at undlade at indtage grapefrugtjuice under behandling med Lynparza, da det er en CYP3A-inhibitor.

Et klinisk studie, der evaluerede påvirkningen fra rifampicin, en kendt CYP3A-induktor, viste, at administration sammen med olaparib reducerede den gennemsnitlige olaparib C_{max} med 71 % (90 % CI: 76-67 %) og det gennemsnitlige AUC med 87 % (90 % CI: 89-84 %). Derfor frarådes administration af kendte stærke induktorer af dette isozym (fx phenytoin, rifampicin, rifapentin, carbamazepin, nevirapin, phenobarbital og perikon) sammen med Lynparza, da det er muligt, at effekten af Lynparza kan blive væsentligt nedsat. Størrelsesordenen af de moderate til stærke induktorer (fx efavirenz, rifabutin) effekt på olaparibs eksponering er ikke fastlagt, og derfor frarådes samtidig administration af Lynparza og disse lægemidler også (se pkt. 4.4).

Påvirkning fra olaparib på andre lægemidler

Olaparib hæmmer CYP3A4 *in vitro* og forventes at være en svag CYP3A-inhibitor *in vivo*. Derfor bør der udvises forsigtighed, når sensitive CYP3A-substrater eller substrater med en snæver terapeutisk margin (fx simvastatin, cisaprid, ciclosporin, sekalealkaloide, fentanyl, pimozid, sirolimus, tacrolimus og quetiapin) kombineres med olaparib. Passende klinisk monitorering af patienter, der får CYP3A-substrater med en snæver terapeutisk margin samtidig med olaparib, anbefales.

Der er blevet vist induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 *in vitro*, hvor CYP2B6 er den, der mest sandsynligt induceres i klinisk relevant omfang. Det kan heller ikke udelukkes, at olaparib potentielt kan inducere CYP2C9, CYP2C19 og P-gp. Derfor kan olaparib ved samtidig administration reducere eksponeringen for substrater for disse metaboliske enzymer og dette transportprotein. Virkningen af nogle hormonelle antikonceptiva kan reduceres ved samtidig administration med olaparib (se også pkt. 4.4 og 4.6).

In vitro hæmmer olaparib efflukstransportøren P-gp (IC₅₀ = 76 µm), hvorfor det ikke kan udelukkes, at olaparib kan forårsage klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med substrater for P-gp (fx simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin og colchicin). Passende klinisk monitorering anbefales til patienter, der får denne type lægemiddel samtidig.

Det er vist, at olaparib hæmmer BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K *in vitro*. Det kan ikke udelukkes, at olaparib kan øge eksponeringen af substrater for BCRP (fx methotrexat, rosuvastatin), OATP1B1 (fx bosentan, glibenclamid, repaglinid, statiner og valsartan), OCT1 (fx metformin), OCT2 (fx serumkreatinin), OAT3 (fx furosemid og methotrexat), MATE1 (fx metformin) og MATE2K (fx metformin). Der bør især udvises forsigtighed, hvis olaparib administreres i kombination med statiner.

Kombination med anastrozol, letrozol og tamoxifen

Der er blevet udført et klinisk studie til vurdering af kombinationen af olaparib og anastrozol, letrozol eller tamoxifen. Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion med anastrozol eller letrozol, hvorimod tamoxifen reducerede eksponeringen for olaparib med 27 %. Den kliniske relevans af denne virkning er ikke kendt. Olaparib påvirker ikke tamoxifens farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder bør ikke blive gravide, mens de er i behandling med Lynparza og må ikke være gravide, når behandlingen indledes. Alle kvinder i den fertile alder skal have taget en graviditetstest inden behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal anvende effektivt antikonception under behandling og i 1 måned efter at have fået den sidste dosis af Lynparza (se pkt. 4.4). Da det ikke kan udelukkes, at olaparib kan reducere eksponeringen af substrater for CYP2C9 via enzyminduktion, kan effektiviteten af nogle hormonelle antikonceptiva være nedsat ved samtidig administration af olaparib. Derfor bør det overvejes at anvende en yderligere ikke-hormonel antikonceptionsmetode samt foretage regelmæssige graviditetstest under behandlingen (se pkt. 4.5).

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, herunder svære teratogene virkninger og virkninger på embryoføtal overlevelse hos rotter ved maternal systemisk eksponering, der er lavere end eksponeringen for mennesker ved terapeutiske doser (se pkt. 5.3). Der findes ingen data fra anvendelse af olaparib til gravide kvinder, men baseret på virkningsmekanismen for olaparib, bør Lynparza ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker antikonception under behandlingen og i 1 måned efter at have fået den sidste dosis af Lynparza. Se forrige afsnit ”Kvinder i den fertile alder/antikonception hos kvinder” for yderligere oplysninger om antikonception og graviditetsundersøgelser.

Amning

Der findes ingen dyrestudier om udskillelse af olaparib i mælk. Det er ukendt, om olaparib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Lynparza er kontraindiceret under amning og i 1 måned efter sidste dosis på grund af produktets farmakologiske egenskaber (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om fertilitet. I dyrestudier blev der ikke observeret nogen effekt på konception, men der er bivirkninger på embryoføtal overlevelse (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lynparza påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som tager Lynparza, kan opleve træthed, asteni eller svimmelhed. Patienter, som oplever disse symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Lynparza-monoterapi er blevet forbundet med bivirkninger, som generelt var af let eller moderat sværhedsgrad (CTCAE 1 eller 2) og som generelt ikke kræver afbrydelse af behandlingen. De hyppigst observerede bivirkninger i kliniske forsøg med patienter, som fik Lynparza-monoterapi ($\geq 10\%$), var kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, træthed, hovedpine, dysgeusi, nedsat appetit, svimmelhed og anæmi.

Bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen er baseret på poolede data fra 1.248 patienter, som blev behandlet med Lynparza-monoterapi i kliniske studier for den terapeutiske indikation i den anbefalede dosis.

Følgende bivirkninger er blevet identificeret i kliniske studier med patienter, som fik Lynparza-monoterapi, hvor patienteksponeringen er kendt. Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse (SOC) og derefter efter det foretrukne MedDRA-termniveau i Tabel 1. Inden for hver SOC er de foretrukne termer opstillet efter faldende hyppighed og derefter efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighed for forekomsten af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Opstilling af bivirkninger i tabelform

MedDRA-syste morganklasse	Bivirkninger	
	Samlet frekvens af alle CTCAE grader	Frekvens af CTCAE grad 3 og derover
Blod og lymfesystem	Meget almindelig Anæmi ^a Almindelig Neutropeni ^a , trombocytopeni ^a , leukopeni ^a Ikke almindelig Lymfopeni	Meget almindelig Anæmi ^a Almindelig Neutropeni ^a , trombocytopeni ^a , leukopeni ^a Ikke almindelig Lymfopeni
Immunsystemet	Almindelig Udslæt ^a Ikke almindelig Hypersensitivitet ^a , dermatitis ^a	-
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Nedsat appetit	Ikke almindelig Nedsat appetit

	Bivirkninger	
MedDRA-syste morganklasse	Samlet frekvens af alle CTCAE grader	Frekvens af CTCAE grad 3 og derover
Nervesystemet	Meget almindelig Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi	Ikke almindelig Svimmelhed, hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig Hoste ^a	Ikke almindelig Hoste ^a
Mave-tarm-kanal en	Meget almindelig Opkastning, diarré, kvalme, dyspepsi Almindelig Stomatitis, øvre abdominalsmerter	Almindelig Opkastning, diarré, kvalme Ikke almindelig Stomatitis, øvre abdominalsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Meget almindelig Træthed (inklusive asteni)	Almindelig Træthed (inklusive asteni)
Undersøgelser	Almindelig Stigning i blodkreatinin Ikke almindelig Forhøjelse af middelcellevolumen ^b	Ikke almindelig Stigning i blodkreatinin

^a Anæmi omfatter de foretrukne termer for anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat antal røde blodlegemer, erytrocypeni og nedsat hæmatokrit; Neutropeni omfatter de foretrukne termer for neutropeni, granulocypeni, nedsat granulocytal og nedsat neutrofilal, febril neutropeni, neutropenisk infektion og neutropenisk sepsis; Trombocypeni omfatter de foretrukne termer for trombocypeni, nedsat antal trombocytter, nedsat produktion af trombocytter og nedsat trombokrit; Leukopeni omfatter de foretrukne termer for leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer; Hoste omfatter de foretrukne termer for hoste og produktiv hoste; Udslæt omfatter de foretrukne termer for udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makulært udslæt, makulo-papuløst udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt, eksfoliativt udslæt og generaliseret erytem; Hypersensitivitet omfatter de foretrukne termer for hypersensitivitet og lægemiddelhypersensitivitet; Dermatitis omfatter de foretrukne termer for dermatitis, allergisk dermatitis og eksfoliativ dermatitis.

^b Repræsenterer forekomsten af laboratoriefund af stigninger i middelcellevolumen fra *baseline* til over den øvre normalgrænse (ULN), ikke af rapporterede bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologisk toksicitet

Anæmi og anden hæmatologisk toksicitet var generelt af lav grad (CTCAE grad 1 eller 2), men der var rapporter om CTCAE grad 3 og højere forekomster. Anæmi var den mest almindelige CTCAE grad ≥ 3 bivirkning, som blev rapporteret i kliniske studier. Mediantiden til første forekomst af anæmi var ca. 4 uger (ca. 7 uger for bivirkninger af CTCAE grad ≥ 3). Anæmi blev håndteret med dosisafbrydelser og dosisreduktioner (se pkt. 4.2) og, når det var nødvendigt, med blodtransfusioner. I Studie 19 var forekomsten af anæmi 22,8% (CTCAE grad ≥ 3 7,4%), og forekomsten af dosisafbrydelser, reduktioner og afbrydelser på grund af anæmi var henholdsvis 2,9 %, 3,7 % og 0 %; 10,3 % af patienterne, som blev behandlet med olaparib, havde brug for en eller flere blodtransfusioner under behandlingen. Der er påvist et eksponerings-respons-forhold mellem olaparib og fald i hæmoglobin. I kliniske studier med Lynparza var forekomsten af skift i CTCAE grad ≥ 2 (fald) fra *baseline* i hæmoglobin 20 %, absolutte neutrofiler 15 %, trombocytter 5 %, lymfocytter 30 % og leukocytter 20 % (alle % omtrentlige).

Forekomsten af stigninger i middelcellevolumen fra lav eller normal ved *baseline* til over ULN var ca. 55 %. Niveauet syntes at vende tilbage til normal efter seponering af behandlingen og syntes ikke at have nogen kliniske konsekvenser.

Baseline-test efterfulgt af månedlig monitorering af komplette blodtal anbefales i de første 12 måneder af behandlingen og regelmæssigt efter dette tidspunkt for at monitorere for klinisk signifikante ændringer i et eller flere parametre under behandling, som kunne kræve afbrydelse af doseringen eller dosisreduktion og/eller yderligere behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Andre laboratoriefund

I kliniske studier med Lynparza var forekomsten af skift i CTCAE grad ≥ 2 (stigninger) fra *baseline* i blodkreatinin ca. 15 %. Data fra et dobbeltblindet placebokontrolleret studie viste en middelstigning op til 23 % fra *baseline*, som forblev konsistent over tid og vendte tilbage til *baseline* efter seponering af behandlingen, tilsyneladende uden nogen kliniske følger. 90 % af patienterne havde kreatininværdier på CTCAE grad 0 ved *baseline*, og 10 % var CTCAE grad 1 ved *baseline*.

Kvalme og opkastning

Kvalme blev generelt rapporteret meget tidligt med første opståen inden for den første måned af behandling med Lynparza hos størstedelen af patienterne. Opkastning blev rapporteret tidligt med første opståen inden for de første to måneder af behandlingen med Lynparza hos størstedelen af patienterne. Både kvalme og opkastning blev rapporteret at være intermitterende for størstedelen af patienterne og kan håndteres ved afbrydelse af doseringen, dosisreduktion og/eller behandling med antiemetika. Antiemetisk profylakse er ikke påkrævet.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen studier med pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Der er begrænsede sikkerhedsdata tilgængelige for ældre (alder ≥ 75 år) og ikke-kaukasiske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomerne på overdosering er ikke fastslået, og der findes ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering med Lynparza. I tilfælde af overdosering bør lægerne følge almene understøttende forholdsregler og behandle patienten symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX46

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Olaparib er en potent inhibitor af humane poly (ADP-ribose) polymerasezymer (PARP-1, PARP-2 og PARP-3) og har vist sig at hæmme væksten af udvalgte tumorcellelinjer *in vitro* og tumorvækst *in vivo* enten som monoterapi eller i kombination med etableret kemoterapi.

PARP'er er nødvendige for effektiv reparation af enkeltstrengsbrud på DNA, og et vigtigt aspekt af PARP-induceret reparation kræver, at PARP, efter kromatinmodificering, automodificerer sig selv og skiller sig fra DNA'et for at lette adgang for baseexcisionsreparationszymer (BER). Når olaparib

bindes til det aktive site af DNA-associeret PARP, forhindrer det, at PARP dissocierer og indfanger det på DNA'et, hvorved der blokeres for reparation. I replikerende celler fører dette til DNA-dobbeltstrengsbrud (DSB), når replikationsgafler møder PARP-DNA-adduktet. I normale celler er homolog rekombinationsreparation (HRR), som kræver funktionelle *BRCA1*- og *-2*-gener, effektiv til at reparere disse DNA-DSB'er. I fravær af funktionelle *BRCA1*- eller *-2*-gener kan DNA-dobbeltstrengsbrud ikke repareres via HRR. I stedet for aktiveres alternative og fejlbehæftede stier, såsom den ikke-homologe endesammenføjning (NHEJ)-sti, hvilket fører til øget genomisk ustabilitet. Efter et antal runder med replikation kan genomisk ustabilitet nå uoverskuelige niveauer og resultere i cancertelledød, da cancerceller har en høj DNA-skadebelastning i forhold til normale celler.

I *BRCA*-defekte *in vivo*-modeller resulterede olaparib givet efter platinbehandling i en forsinkelse i tumorprogression og en stigning i samlet overlevelse i sammenligning med platinbehandling alene.

Detektering af *BRCA*-mutation

Patienterne er egnede til behandling med Lynparza, hvis de har en bekræftet skadelig eller formodet skadelig *BRCA*-mutation (dvs. en mutation, der ødelægger normal genfunktion) i enten kimcellelinjen (germline) eller tumoren (detekteret under anvendelse af en passende valideret test).

Klinisk virkning

Sikkerhed og virkning af olaparib som vedligeholdelsesterapi i behandlingen af patienter med platinsensitiv recidiverende (PSR) *high-grade* serøs ovarie-, tuba- eller primær peritoneal cancer efter behandling med to eller flere platinholdige regimer blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II-studie (studie 19). Studiet sammenlignede virkningen af olaparibvedligeholdelsesbehandling taget indtil progression med ingen vedligeholdelsesbehandling hos 265 (136 olaparib og 129 placebo) patienter med PSR serøs ovariecancer, som var i respons (CR [fuldstændig respons] eller PR [delvis respons]) bekræftet ifølge RECIST og/eller ifølge CA-125-kriterier som defineret af Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (mindst en 50 % reduktion i CA-125-niveauerne i forhold til den sidste prøve taget inden behandling, bekræftet 28 dage senere) efter fuldførelse af to eller flere tidligere platinholdige kemoterapibehandlinger. Det primære endepunkt var PFS (progressionsfri overlevelse) baseret på investigators vurdering under anvendelse af RECIST 1.0. Sekundære virkningsendepunkter omfattede OS (samlet overlevelse), DCR (sygdomskontrolrate) defineret som bekræftet CR/PR + SD (stabil sygdom), HRQoL (helbredsrelateret livskvalitet) og sygdomsrelaterede symptomer. Der blev også udført eksplorativ analyse af tiden til første efterfølgende behandling eller død (TFST) og tiden til anden efterfølgende behandling eller død (TSST- en tilnærmelse af PFS2).

Kun PSR-patienter med delvist platinsensitiv sygdom (platinfrit interval på 6 til 12 måneder) og patienter med platinsensitiv sygdom (platinfrit interval på > 12 måneder), som var i respons efter fuldførelse af sidste platinbaserede kemoterapi, blev indrulleret. Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget olaparib eller anden PARP-inhibitorbehandling. Patienterne kunne tidligere have modtaget bevacizumab, undtagen i regimet umiddelbart inden randomisering. Gentagen behandling med olaparib var ikke tilladt efter progression på olaparib.

Patienterne blev randomiseret til studiet gennemsnitligt 40 dage efter at have fuldført deres sidste platinkemoterapi. De havde i gennemsnit modtaget 3 tidligere kemoterapibehandlinger (interval 2-11) og 2,6 tidligere platinholdige kemoterapibehandlinger (interval 2-8). Platinfrit interval var > 12 måneder hos 60 % og > 6-12 måneder hos 40 % af patienterne. Respons på tidligere platinkemoterapi var fuldstændigt hos 45 % og delvist hos 55 % af patienterne. I olaparib- og placeboarmene havde henholdsvis 6 % og 5 % af patienterne tidligere modtaget bevacizumab.

Patienterne i olaparibgruppen fortsatte med at få behandling i længere tid end patienterne i placebogruppen. I alt 32 (23,5 %) patienter modtog behandling i ≥ 2 år i olaparibgruppen sammenlignet med 5 (3,9 %) patienter i placebogruppen. I alt 18 (13,2 %) patienter modtog behandling i ≥ 5 år i olaparibgruppen sammenlignet med 1 (0,8 %) patient i placebogruppen.

Studiet opfyldte sit primære mål og demonstrerede en statistisk signifikant forbedring af PFS for olaparib sammenlignet med placebo i den samlede population med en hazard ratio (HR) på 0,35

(95 % CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; median 8,4 måneder for olaparib *versus* 4,8 måneder for placebo). Ved den sidste OS-analyse (skæringsdato for data (DCO) 9. maj 2016) ved 79 % modenhed var HR ved sammenligning af olaparib og placebo 0,73 (95 % CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (opnåede ikke det præspecifiserede signifikansniveau på $< 0,0095$); median 29,8 måneder for olaparib *versus* 27,8 måneder for placebo).

En forudplanlagt sub-gruppeanalyse af *BRCA*-mutationsstatus identificerede patienter med *BRCA*-muteret ovariecancer ($n = 136$, 51,3 %), som den sub-gruppe, der fik den største kliniske fordel af vedligeholdelsesmonoterapi med olaparib. Deltagelsen krævede ikke bevis for *BRCA1/2*-mutation (*BRCA*-mutationsstatus blev for nogle patienter bestemt retrospektivt); 10 patienter i olaparib-armen og 10 patienter i placebo-armen blev defineret som at have somatisk *BRCA1/2*-mutation. Der var ingen strategi for multiple tests for sub-gruppeanalyserne.

Der var en statistisk signifikant forbedring af PFS, TFST og TSST hos *BRCA*-muterede patienter ($n = 136$). Den gennemsnitlige PFS-forbedring var 6,9 måneder over placebo for olaparibbehandlede patienter (HR 0,18; 95 % CI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; gennemsnitligt 11,2 måneder *versus* 4,3 måneder). Investigators vurdering af PFS var i overensstemmelse med en blindet, uafhængig, central radiologisk vurdering af PFS. Ved den endelige analyse (DCO 9. maj 2016) var tiden fra randomisering til starten på første efterfølgende behandling eller død (TFST) 9,4 måneder længere for olaparibbehandlede patienter (HR 0,33; 95 % CI 0,22–0,49; $p < 0,00001$; gennemsnitligt 15,6 måneder *versus* 6,2 måneder). Tiden fra randomisering til starten på anden efterfølgende behandling eller død (TSST) var 6,1 måneder længere for olaparibbehandlede patienter (HR 0,43; 95 % CI 0,29-0,64; $p = 0,00003$; gennemsnitligt 21,4 måneder *versus* 15,3 måneder). For det sekundære endepunkt OS var HR for olaparib *versus* placebo 0,62 (95 % CI 0,42-0,93; $p = 0,02140$; gennemsnitligt 34,9 måneder *versus* 30,2 måneder) (tabel 2). I den olaparibbehandlede gruppe forblev 28,4 % af patienterne i behandlingen i ≥ 2 år og 14,9 % i ≥ 5 år. I den placebobehandlede gruppe forblev 8,1 % af patienterne i behandling i ≥ 2 år og 1,6 % i ≥ 5 år. Inden for den *BRCA*-muterede population var sygdomskontrolraten ved 24 uger henholdsvis 57 % og 24 % for patienter i olaparib- og placebogruppen.

Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle mellem olaparib og placebo blandt patientrapporterede symptomer eller helbredsrelateret livskvalitet som målt ved forbedrings- og forværringsrater i FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) og Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

Nøgleresultaterne fra Studie 19 for *BRCA*-muterede patienter kan ses i tabel 2 samt i figur 1 og 2.

Tabel 2 Sammenfatning af nøglefund for virkning for patienter med *BRCA*-muteret PSR-ovariecancer i Studie 19

PFS (DCO 30. juni 2010)	N (hændelser/ patienter) (%)	Gennemsnit af PFS (måned)	HR^a	95 % CI	p-værdi* (2-sidet)
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- en tilnærmelse af PFS2 (DCO 9. maj 2016)	N	Gennemsnit af TSST (måned)	HR^a	95 % CI	p-værdi* (2-sidet)
Olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (73 % modenhed) (DCO 9. maj 2016)	N	Gennemsnit af OS (måned)	HR^a	95 % CI	p-værdi* (2-sidet)
Olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

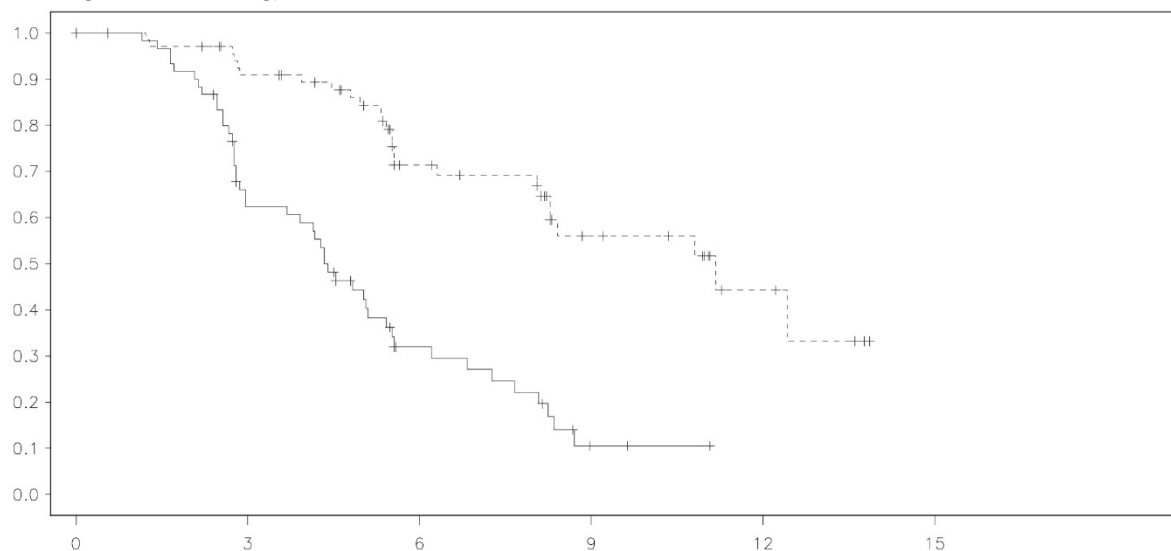
* Der var ingen strategi for multiple tests for sub-gruppeanalyserne.

^a HR= Hazard ratio. En værdi < 1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført under anvendelse af en Cox proportional hazards-model med faktorer for behandling, etnisk oprindelse, platinsensitivitet og respons på endelig platinbehandling.

^b Omkring en fjerdedel af de placebobehandlede patienter i den *BRCA*-muterede sub-gruppe (14/62; 22,6 %) fik en efterfølgende PARP-inhibitor.

^N Antal af hændelser/antal af randomiserede patienter; bd To gange dagligt; OS samlet overlevelse; PFS progressionsfri overlevelse; CI konfidensinterval; DCO Skæringsdato for data; TSST Tid fra randomisering til start af anden efterfølgende behandling eller død.

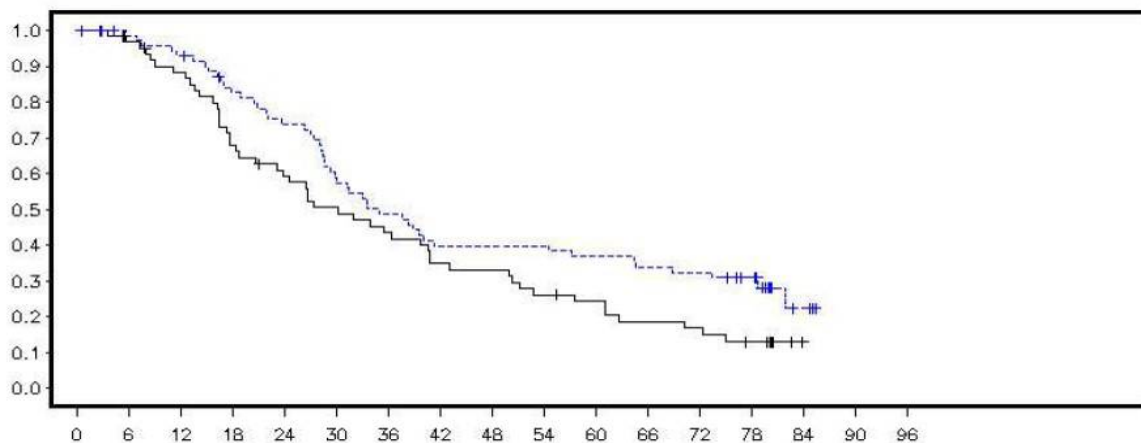
Figur 1 Studie 19: Kaplan-Meier-plot af PFS for *BRCA*-muterede patienter (53 % modenhed - investigators vurdering)



Måneder	0	3	6	9	12	15
n-olaparib	74	59	34	15	5	0
n-placebo	62	35	13	2	0	0

-----olaparib 400 mg bd to gange dagligt, ____placebo, x-akse=tiden fra randomisering i måneder, y-akse=PFS (progressionsfri overlevelse), n-olaparib= antal patienter i risiko -olaparib, n-placebo=antal patienter i risiko-placebo

Figur 2 Studie 19: Kaplan-Meier-plot af OS hos *BRCA*-muterede patienter (73 % modenhed)



Måneder	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
n-olaparib	74	69	65	56	50	39	33	27	27	27	25	23	22	16	3	0	0
n-placebo	62	58	52	40	34	29	25	20	19	15	13	10	9	6	0	0	0

-----olaparib 400 mg bd to gange dagligt, ____placebo, x-akse=tiden fra randomisering i måneder, y-akse=OS (samlet overlevelse), n-olaparib= antal patienter i risiko-olaparib, n-placebo=antal patienter i risiko-placebo

I studie 19 blev der identificeret 20 patienter med en somatisk tumor-*BRCA*-mutation (en mutation i tumoren, men vildtype i germline). De begrænsede data for disse somatisk tumor-*BRCA* (*sBRCA*)-muterede patienter viser, at færre patienter på olaparib rapporterede progressionshændelser eller dødsfald sammenlignet med placebo (Tabel 3).

Tabel 3 Resumé af progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse: *sBRCA*-muteret population i Studie 19

	N hændelser/patienter (%)
PFS	
Olaparib 400 mg to gange dagligt	3/10 (30 %)
Placebo	8/10 (80 %)
OS	
Olaparib 400 mg to gange dagligt	6/10 (60 %)
Placebo	8/10 (80 %)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lynparza i alle sub-grupper af den pædiatriske population, ved ovariecarcinom (eksklusive rhabdomyosarkom og kimcelletumorer) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for olaparib ved en kapseldosis på 400 mg to gange dagligt er kendetegnet ved en tilsyneladende plasmaclearance på ~8,6 l/time, et tilsyneladende distributionsvolumen på ~167 l og en terminal halveringstid på 11,9 timer.

Absorption

Efter oral administration af olaparib via kapselformuleringen er absorptionen hurtig, typisk med højeste plasmakoncentrationer opnået mellem 1 til 3 timer efter dosering. Ved multipel dosering er der ingen udpræget akkumulering, og steady state-eksponering opnås inden for ~3 til 4 dage.

Samtidig administration med fødevarer sætte hastigheden ned (t_{max} forsinket med 2 timer) og øgede marginalt omfanget af absorption af olaparib (AUC steg med ca. 20 %). Derfor anbefales det, at patienterne tager Lynparza mindst 1 time efter fødevarer og ikke bør spise i fortrinsvis op til 2 timer derefter (se pkt. 4.2).

Fordeling

In vitro-proteinbindingen er ca. 82 % ved klinisk relevante koncentrationer på 10 µg/ml.

In vitro var den humane plasmaproteinbinding af olaparib dosisafhængig; den bundne fraktion var ca. 91 % ved 1 µg/ml, faldt til 82 % ved 10 µg/ml og til 70 % ved 40 µg/ml. I opløsninger af rensede proteiner var olaparibfraktionen, der var bundet til albumin, ca. 56 %, som var uafhængig af olaparibkoncentrationerne. Ved anvendelse af den samme analyse var den fraktion, der var bundet til surt alfa-1-glykoprotein 29 % ved 10 µg/ml med en tendens til nedsat binding ved højere koncentrationer.

Biotransformation

In vitro blev CYP3A4/5 påvist at være de enzymer, som primært var ansvarlige for metabolisme af olaparib (se pkt. 4.5).

Efter oral dosering af ¹⁴C-olaparib til kvindelige patienter udgjorde uforandret olaparib størstedelen af den radioaktivitet, der var i kredsløb i plasma (70 %) og var den væsentligste komponent, som blev fundet i både urin og fæces (henholdsvis 15 % og 6 % af dosen). Metabolismen af olaparib er omfattende. Størstedelen af metabolismen skyldtes oxideringsreaktioner, hvor en række af de producerede komponenter gennemgik efterfølgende glucuronid- eller sulfatkonjugering. Op til 20, 37 og 20 metabolitter blev detekteret i henholdsvis plasma, urin og fæces, hvoraf størstedelen af dem repræsenterede < 1 % af det doserede materiale. En piperazin-3-ol-del med åben ring og to monooxygenerede metabolitter (hver ~10 %) var de største cirkulerende dele, hvor den ene monooxygenerede metabolit også var den største metabolit i ekskretet (henholdsvis 6 % og 5 % af radioaktiviteten i urinen og fæces).

In vitro hæmmede olaparib ikke eller i ringe grad UGT2B7 eller CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 2E1 og forventes ikke at være en klinisk signifikant tidsafhængig hæmmer af nogen af disse CYP-enzymmer. Olaparib hæmmede UGT1A1 *in vitro*, men PBPK-simulationer tyder på, at dette ikke er af klinisk betydning. *In vitro* er olaparib et substrat af efflukstransporteren P-gp, men det er usandsynligt, at det er af klinisk signifikans (se pkt. 4.5).

In vitro-data viste også, at olaparib ikke er et substrat for OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, BCRP- eller MRP2 og ikke hæmmer OATP1B3, OAT1 eller MRP2.

Elimination

Efter en enkelt dosis af ¹⁴C-olaparib blev ~86 % af den doserede radioaktivitet genfundet inden for en opsamlingsperiode på 7 dage, ~44 % via urinen og ~42 % via fæces. Størstedelen af materialet blev udskilt som metabolitter.

Særlige populationer

I populationsbaserede PK-analyser var patientens alder, legemsvægt eller race (herunder kaukasiske og japanske patienter) ikke signifikante covariater.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) steg AUC med 24 % og C_{max} med 15 % i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering af Lynparza til patienter med let nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) steg AUC med 44 % og C_{max} med 26 % i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering af Lynparza anbefales til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Der er ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation A) steg AUC med 15 % og C_{max} med 13 %, og hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation B) steg AUC med 8 %, og C_{max} faldt med 13 % i sammenligning med patienter med normal leverfunktion.

Dosisjustering af Lynparza er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Der er ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation C).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen studier for at undersøge olaparibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Genotoksicitet

Olaparib udviste intet mutagent potentiale, men var klastogent i pattedyrsceller *in vitro*. Når der blev givet doser oralt til rotter, inducerede olaparib mikronuclei i knoglemarven. Denne klastogenicitet er i overensstemmelse med den kendte farmakologi af olaparib og indikerer potentiale for genotoksicitet hos mennesker.

Toksicitet efter gentagne doser

I toksicitetsstudier med gentagne doser af op til 6 måneders varighed med rotter og hunde var daglige orale doser af olaparib veltolererede. Det væsentligste primære målorgan for toksicitet for begge arter var knoglemarven med associerede forandringer i perifere hæmatologiske parametre. Disse ændringer var reversible inden for 4 uger efter afbrydelse af doseringen. Hos rotter blev der også bemærket minimale degenerative virkninger på mave-tarm-kanalen. Disse fund forekom ved eksponeringer, som var under dem, der blev set klinisk. Studier med humane knoglemarvsceller viste også, at direkte eksponering for olaparib kan medføre toksicitet overfor knoglemarvsceller i *ex vivo*-analyser.

Reproduktionstoksikologi

I et fertilitetsstudie med hunrotter fik rotterne doser indtil implantation, og selvom der blev observeret forlænget østral periode hos nogle dyr, sås der ingen påvirkning af parringsaktivitet og drægtighedsrate. Der var imidlertid en let reduktion af embryoføtal overlevelse.

I et studie af embryoføtal udvikling hos rotter og ved dosisniveauer, der ikke inducerede signifikant maternal toksicitet, forårsagede olaparib nedsat embryoføtal overlevelse, reduceret føtal vægt og føtale udviklingsanomalier, herunder svære øjenmisdannelser (fx anoftalmi, mikroftalmi), vertebrale/ribbensmisdannelser, og viscerale og skeletale abnormiteter.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med olaparib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Lauroylmacrogol-32-glycerider

Kapselskal

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Gellangummi (E418)

Kaliumacetat

Trykfarve

Shellac

Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfrys. Kapsler, der har været frosset, skal destrueres.

Lynparza kapsler kan opbevares i op til 3 måneder under 30°C. Kapslerne skal destrueres efter denne periode.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-plastikflaske med børnesikret lukning indeholdende 112 hårde kapsler.

Pakning med 448 kapsler (4 flasker a 112 kapsler).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. december 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tablet).

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter

Gul til mørkegul, oval, bikonveks tablet, præget med "OP100" på den ene side og ingenting på den anden side.

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter

Grøn til grågrøn, oval, bikonveks tablet, præget med "OP150" på den ene side og ingenting på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lynparza er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv recidiverende *high-grade* epitelial ovarie-, tuba- eller primær peritonealcancer, som responderer (fuldstændigt eller delvist) på platinbaseret kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Lynparza bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerlægemidler.

Dosering

Lynparza fås som 100 mg og 150 mg tabletter.

Den anbefalede dosis Lynparza er 300 mg (to 150 mg tabletter) indtaget to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på 600 mg. 100 mg tabletten er tilgængelig til dosisreduktion.

Patienterne bør påbegynde behandling med Lynparza senest 8 uger efter afslutning af den sidste dosis af det platinholdige regime.

Det anbefales, at behandlingen fortsættes, indtil progression af den underliggende sygdom. Der eksisterer ingen data om gentagelse af behandling med Lynparza ved et efterfølgende tilbagefald (se pkt. 5.1).

Vigtige forskelle i dosering mellem Lynparza tabletter og kapsler

Lynparza tabletter (100 mg og 150 mg) må ikke erstattes af Lynparza kapsler (50 mg) på milligram til milligram basis på grund af forskelle i dosering og biotilgængelighed af de individuelle formuleringer. Derfor skal den specifikke dosisbefaling for den enkelte formulering følges.

Manglende dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Lynparza, skal næste normale dosis tages på det planlagte tidspunkt.

Dosisjustering ved bivirkninger

Behandlingen kan afbrydes for at håndtere bivirkninger, såsom kvalme, opkastning, diarré og anæmi, og dosisreduktion kan overvejes (se pkt. 4.8).

Den anbefalede dosisreduktion er til 250 mg (én 150 mg tablet og én 100 mg tablet) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 500 mg).

Hvis der er brug for endnu en dosisreduktion, så anbefales en reduktion til 200 mg (to 100 mg tabletter) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 400 mg).

Dosisjustering ved samtidig administration af CYP3A-inhibitorer

Samtidig anvendelse af stærke eller moderate CYP3A-inhibitorer frarådes, og alternative midler bør overvejes. Hvis en stærk CYP3A-inhibitor skal gives samtidig, anbefales det at reducere dosis af Lynparza til 100 mg (én 100 mg tablet) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 200 mg). Hvis en moderat CYP3A-inhibitor skal gives samtidig, anbefales det at reducere dosis af Lynparza til 150 mg (én 150 mg tablet) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 300 mg) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter. Der er begrænsede kliniske data for patienter i alderen 75 år og derover.

Nedsat nyrefunktion

Den anbefalede dosis af Lynparza til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) er 200 mg (to 100 mg tabletter) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 400 mg) (se pkt. 5.2).

Lynparza kan administreres til patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) uden dosisjustering.

Lynparza frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance \leq 30 ml/min), da sikkerhed og farmakokinetik ikke er undersøgt hos disse patienter. Lynparza bør udelukkende anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko, og patienten bør overvåges omhyggeligt for nyrefunktion og bivirkninger.

Nedsat leverfunktion

Lynparza kan administreres til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation A eller B) uden dosisjustering (se pkt. 5.2). Lynparza frarådes til patienter med svært

nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation C), da sikkerhed og farmakokinetik ikke er undersøgt hos disse patienter.

Ikke-kaukasiske patienter

Der er begrænsede kliniske data tilgængelige for ikke-kaukasiske patienter. Der er imidlertid ikke behov for dosisjustering på baggrund af etnicitet (se pkt. 5.2).

Patienter med funktionsstatus 2 til 4

Der er meget begrænsede data tilgængelige for patienter med funktionsstatus 2 til 4.

Pædiatrisk population

Lynparzas sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Lynparza er til oral anvendelse.

Lynparza tabletter skal synkes hele og ikke tygges, knuses, opløses eller deles. Lynparza tabletter kan tages uden hensyntagen til måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning under behandlingen og i 1 måned efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologisk toksicitet

Der er rapporteret om hæmatologisk toksicitet hos patienter, som er behandlet med Lynparza, herunder kliniske diagnoser og/eller laboratoriefund af generelt let eller moderat (CTCAE grad 1 eller 2) anæmi, neutropeni, trombocytopeni og lymfopeni. Behandling med Lynparza bør ikke indledes, før patienten er kommet sig over hæmatologisk toksicitet, som skyldes tidligere anticancerbehandling (hæmoglobin-, trombocyt- og neutrofilniveauer bør være \leq CTCAE grad 1). *Baselinetest*, efterfulgt af månedlig monitorering af komplet blodtælling anbefales i de første 12 måneders behandling og regelmæssigt derefter for at monitorere, om der sker klinisk signifikante ændringer i en eller flere parametre under behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis en patient udvikler svær hæmatologisk toksicitet eller afhængighed af blodtransfusion, bør behandling med Lynparza afbrydes og passende hæmatologiske undersøgelser indledes. Hvis blodparametrene forbliver klinisk unormale efter 4 ugers afbrydelse af behandling med Lynparza, anbefales analyse af knoglemarv og/eller cytogenetisk analyse af blodet.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Forekomsten af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML) hos patienter, som blev behandlet alene med Lynparza i kliniske studier, herunder langtidsopfølgning af overlevelse, var $<1,5$ %, og størstedelen af tilfældene havde dødelig udgang. Behandlingsvarigheden med olaparib til patienter, som udviklede MDS/AML, varierede fra <6 måneder til >2 år; data med længere eksponeringsvarighed er begrænsede. Alle patienterne havde potentielle bidragende faktorer for udvikling af MDS/AML, idet de tidligere havde fået platinholdig kemoterapi. Mange havde også fået andre DNA-beskadigende stoffer og strålebehandling. Størstedelen af rapporterne var om germline-mutationsbærere af brystcancer disponeret gen 1 eller 2 (*gBRCA1/2*). Nogle af patienterne havde en historik med cancer eller knoglemarvsdysplasi. Hvis MDS og/eller AML diagnosticeres under behandling med Lynparza, anbefales det, at Lynparza seponeres, og patienten får en passende behandling.

Pneumonitis

Pneumonitis, herunder hændelser med dødelig udgang, er rapporteret hos <1,0 % af patienterne, behandlet med Lynparza i kliniske studier. Rapporterne om pneumonitis havde intet konsistent klinisk mønster og blev påvirket af en række prædisponerende faktorer (cancer og/eller metastaser i lungerne, underliggende pulmonær sygdom, tidligere rygning og/eller tidligere kemoterapi og strålebehandling). Hvis patienterne får nye eller forværrede respiratoriske symptomer, såsom dyspnø, hoste og feber, eller hvis der radiologisk observeres en abnormitet i brystet, bør behandling med Lynparza afbrydes, og der bør omgående igangsættes en undersøgelse. Hvis pneumonitis bekræftes, bør behandling med Lynparza ophøre, og patienten bør få passende behandling.

Embryoføtal toksicitet

Lynparza kan, baseret på dets virkningsmekanisme (PARP-hæmning), forårsage føtal skade, når det administreres til en gravid kvinde. Prækliniske studier med rotter har vist, at olaparib har negativ indvirkning på embryoføtal overlevelse og giver omfattende føtale misdannelser ved eksponering under det, der forventes ved den anbefalede humane dosis på 300 mg to gange dagligt.

Graviditet/antikonception

Lynparza bør ikke tages under graviditeten og af kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker antikonception under behandlingen og i 1 måned efter sidste dosis med Lynparza (se pkt. 4.6).

Interaktioner

Samtidig administration af Lynparza og stærke eller moderate CYP3A-inhibitorer frarådes (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt samtidig at tage en stærk eller moderat CYP3A-inhibitor, bør dosis af Lynparza reduceres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration af Lynparza og stærke eller moderate CYP3A-induktorer frarådes. Hvis en patient, som allerede får Lynparza, har behov for behandling med en stærk eller moderat CYP3A-induktor, skal den ordinerende læge være opmærksom på, at effekten af Lynparza kan være væsentligt nedsat (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Kliniske undersøgelser af olaparib i kombination med andre anticancerlægemidler, herunder DNA-beskadigende lægemidler, indikerer en potensering og forlængelse af myelosuppressiv toksicitet. Den anbefalede Lynparza-monoterapidosis er ikke egnet til kombination med myelosuppressive anticancerlægemidler.

Kombinationen af olaparib og vacciner eller immunsuppressive lægemidler er ikke undersøgt. Derfor bør der udvises forsigtighed, hvis disse lægemidler administreres samtidigt med Lynparza, og patienterne bør følges nøje.

Farmakokinetiske interaktioner

Påvirkning fra andre lægemidler på olaparib

CYP3A4/5 er de isozymer, der hovedsageligt er ansvarlige for den metaboliske clearance af olaparib.

Et klinisk studie, der evaluerede påvirkningen fra itraconazol, en kendt CYP3A-inhibitor, viste, at administration sammen med olaparib øgede den gennemsnitlige olaparib- C_{max} med 42 % (90 % CI: 33-52 %) og det gennemsnitlige AUC med 170 % (90 % CI: 144-197 %). Derfor frarådes det at anvende kendte stærke inhibitorer (fx itraconazol, telithromycin, clarithromycin, proteaseinhibitorer boostet med ritonavir eller cobicistat, boceprevir, telaprevir) eller moderate inhibitorer (fx erythromycin, diltiazem, fluconazol, verapamil) af dette isozym sammen med Lynparza (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration af stærke eller moderate CYP3A-inhibitorer er nødvendig, bør dosis af Lynparza reduceres. Det anbefales, at Lynparza-dosis reduceres til 100 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 200 mg) sammen med en stærk CYP3A-inhibitor eller 150 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 300 mg) sammen med en moderat CYP3A-inhibitor (se pkt. 4.2 og 4.4). Det anbefales også at undlade at indtage grapefrugtjuice under behandling med Lynparza, da det er en CYP3A-inhibitor.

Et klinisk studie, der evaluerede påvirkningen fra rifampicin, en kendt CYP3A-induktor, viste, at administration sammen med olaparib reducerede den gennemsnitlige olaparib C_{max} med 71 % (90 % CI: 76-67 %) og det gennemsnitlige AUC med 87 % (90 % CI: 89-84 %). Derfor frarådes administration af kendte stærke induktorer af dette isozym (fx phenytoin, rifampicin, rifapentin, carbamazepin, nevirapin, phenobarbital og perikon) sammen med Lynparza, da det er muligt, at effekten af Lynparza kan blive væsentligt nedsat. Størrelsesordenen af de moderate til stærke induktorer (fx efavirenz, rifabutin) effekt på olaparibs eksponering er ikke fastlagt og derfor frarådes samtidig administration af Lynparza og disse lægemidler også (se pkt. 4.4).

Påvirkning fra olaparib på andre lægemidler

Olaparib hæmmer CYP3A4 *in vitro* og forventes at være en svag CYP3A-inhibitor *in vivo*. Derfor skal der udvises forsigtighed, når sensitive CYP3A-substrater eller substrater med en snæver terapeutisk margin (fx simvastatin, cisaprid, ciclosporin, sekalealkaloide, fentanyl, pimozid, sirolimus, tacrolimus og quetiapin) kombineres med olaparib. Det anbefales at udføre passende klinisk monitorering af patienter, der får CYP3A-substrater med en snæver terapeutisk margin samtidig med olaparib.

Der er blevet vist induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 *in vitro*, hvor CYP2B6 er den, der mest sandsynligt induceres i klinisk relevant omfang. Det kan heller ikke udelukkes, at olaparib potentielt kan inducere CYP2C9, CYP2C19 og P-gp. Derfor kan olaparib ved samtidig administration reducere eksponeringen for substrater for disse metaboliske enzymer og transportprotein. Virkningen af nogle hormonelle antikonceptiva kan reduceres ved samtidig administration med olaparib (se punkt 4.4 og 4.6).

In vitro hæmmer olaparib efflukstransporterer P-gp ($IC_{50} = 76 \mu m$), hvorfor det ikke kan udelukkes, at olaparib kan forårsage klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med substrater for P-gp (fx simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin og colchicin). Passende klinisk monitorering anbefales til patienter, der får denne type lægemiddel samtidig.

Det er vist, at olaparib hæmmer BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K *in vitro*. Det kan ikke udelukkes, at olaparib kan øge eksponeringen af substrater for BCRP (fx methotrexat, rosuvastatin), OATP1B1 (fx bosentan, glibenclamid, repaglinid, statiner og valsartan), OCT1 (fx metformin), OCT2 (fx serumkreatinin), OAT3 (fx furosemid og methotrexat), MATE1 (fx metformin) og MATE2K (fx metformin). Der bør især udvises forsigtighed, hvis olaparib administreres i kombination med statiner.

Kombination med anastrozol, letrozol og tamoxifen

Der er blevet udført et klinisk studie til vurdering af kombinationen af olaparib og anastrozol, letrozol eller tamoxifen. Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion med anastrozol eller letrozol, hvorimod tamoxifen reducerede eksponeringen for olaparib med 27 %. Den kliniske relevans af denne virkning er ikke kendt. Olaparib påvirker ikke tamoxifens farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder bør ikke blive gravide, mens de er i behandling med Lynparza og må ikke være gravide, når behandlingen indledes. Alle kvinder i den fertile alder skal have taget en graviditetstest inden behandlingen. Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 1 måned efter at have fået den sidste dosis af Lynparza (se pkt. 4.4). Da det ikke kan udelukkes, at olaparib kan reducere eksponeringen af substrater for CYP2C9 via enzyminduktion, kan effektiviteten af nogle hormonelle antikonceptiva være nedsat ved samtidig administration af olaparib. Derfor bør det overvejes at anvende en yderligere ikke-hormonel antikonceptionsmetode samt foretage regelmæssige graviditetstest under behandlingen (se pkt. 4.5).

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, herunder svære teratogene virkninger og virkninger på embryoføtal overlevelse hos rotter ved maternel systemisk eksponering, der er lavere end

eksponeringen i mennesker ved terapeutiske doser (se pkt. 5.3). Der findes ingen data fra anvendelse af olaparib til gravide kvinder, men baseret på virkningsmekanismen for olaparib, bør Lynparza ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker antikonception under behandlingen og i 1 måned efter at have fået den sidste dosis af Lynparza. (Se forrige afsnit "Kvinder i den fertile alder/antikonception hos kvinder" for yderligere oplysninger om antikonception og graviditetsundersøgelser.)

Amning

Der findes ingen dyrestudier om udskillelse af olaparib i modermælk. Det er ukendt, om olaparib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Lynparza er kontraindiceret under amning og i 1 måned efter sidste dosis på grund af produktets farmakologiske egenskaber (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der findes ingen kliniske data om fertilitet. I dyrestudier blev der ikke observeret nogen effekt på konception, men der er bivirkninger på embryoføtal overlevelse (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lynparza påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som tager Lynparza, kan opleve træthed, asteni eller svimmelhed. Patienter, som oplever disse symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Lynparza-monoterapi er blevet forbundet med bivirkninger, som generelt var af let eller moderat sværhedsgrad (CTCAE 1 eller 2) og som generelt ikke kræver afbrydelse af behandlingen. De hyppigst observerede bivirkninger i kliniske forsøg med patienter, som fik Lynparza-monoterapi ($\geq 10\%$), var kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, træthed, hovedpine, dysgeusi, nedsat appetit, svimmelhed og anæmi.

Bivirkninger i tabelform

Sikkerhedsprofilen er baseret på poolede data fra 1.248 patienter, som blev behandlet med Lynparza-monoterapi i kliniske studier for den terapeutiske indikation i den anbefalede dosis.

Følgende bivirkninger er blevet identificeret i kliniske studier med patienter, som fik Lynparza-monoterapi, hvor patienteksponeringen er kendt. Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse (SOC) og derefter efter det foretrukne MedDRA-termniveau i Tabel 1. Inden for hver SOC er de foretrukne termer opstillet efter faldende hyppighed og derefter efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighed for forekomsten af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Opstilling af bivirkninger i tabelform

MedDRA-systemorganklasser	Bivirkninger	
	Frekvens af alle CTCAE grader	Frekvens af CTCAE grad 3 og derover
Blod og lymfesystem	<p>Meget almindelig Anæmi^a</p> <p>Almindelig Neutropeni^a, trombocytopeni^a, leukopeni^a</p> <p>Ikke almindelig Lymfopeni</p>	<p>Meget almindelig Anæmi^a</p> <p>Almindelig Neutropeni^a, trombocytopeni^a, leukopeni^a</p> <p>Ikke almindelig Lymfopeni</p>
Immunsystemet	<p>Almindelig Udslæt^a</p> <p>Ikke almindelig Hypersensitivitet^a, dermatitis^a</p>	-
Metabolisme og ernæring	<p>Meget almindelig Nedsat appetit</p>	<p>Ikke almindelig Nedsat appetit</p>
Nervesystemet	<p>Meget almindelig Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi</p>	<p>Ikke almindelig Svimmelhed, hovedpine</p>
Luftveje, thorax og mediastinum	<p>Meget almindelig Hoste^a</p>	<p>Ikke almindelig Hoste^a</p>
Mave-tarmkanalen	<p>Meget almindelig Opkastning, diarré, kvalme, dyspepsi</p> <p>Almindelig Stomatitis, øvre abdominalsmerter</p>	<p>Almindelig Opkastning, diarré, kvalme</p> <p>Ikke almindelig Stomatitis, øvre abdominalsmerter</p>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<p>Meget almindelig Træthed (inklusive asteni)</p>	<p>Almindelig Træthed (inklusive asteni)</p>
Undersøgelser	<p>Almindelig Stigning i blodkreatinin</p> <p>Ikke almindelig Forhøjelse af middelcellevolumen^b</p>	<p>Ikke almindelig Stigning i blodkreatinin</p>

^a Anæmi omfatter de foretrukne termer for anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat antal røde blodlegemer, erytrocytopeni og nedsat hæmatokrit; Neutropeni omfatter de foretrukne termer for neutropeni, granulocytopeni, nedsat granulocytaltal og nedsat neutrofilantal, febril neutropeni, neutropenisk infektion og neutropenisk sepsis; Trombocytopeni omfatter de foretrukne termer for trombocytopeni, nedsat antal trombocytter, nedsat produktion af trombocytter og nedsat trombokrit; Leukopeni omfatter de foretrukne termer for leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer; Hoste omfatter de foretrukne termer for hoste og produktiv hoste; Udslet omfatter de foretrukne termer for udslet, erytematøst udslet, generaliseret udslet, makulært udslet, makulo-papuløst udslet, papuløst udslet, kløende udslet, eksfoliativt udslet og generaliseret erytem; Hypersensitivitet omfatter de foretrukne termer for hypersensitivitet og lægemiddelhypersensitivitet; Dermatitis omfatter de foretrukne termer for dermatitis, allergisk dermatitis og eksfoliativ dermatitis.

^b Repræsenterer forekomsten af laboratoriefund af stigninger i middelcellevolumen fra *baseline* til over den øvre normalgrænse (ULN), ikke af rapporterede bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologisk toksicitet

Anæmi og anden hæmatologisk toksicitet var generelt af lav grad (CTCAE grad 1 eller 2), men der var rapporter om CTCAE grad 3 og højere forekomster. Anæmi var den mest almindelige CTCAE grad ≥ 3 bivirkning, som blev rapporteret i kliniske studier. Mediantiden til første forekomst af anæmi var ca. 4 uger (ca. 7 uger for bivirkninger af CTCAE grad ≥ 3). Anæmi blev håndteret med dosisafbrydelser og dosisreduktioner (se pkt. 4.2) og, når det var nødvendigt, med blodtransfusioner. I SOLO2 var forekomsten af bivirkningen anæmi 43,6 % (CTCAE grad ≥ 3 19,5 %), og forekomsten af dosisafbrydelser, reduktioner og afbrydelser på grund af anæmi var henholdsvis 16,9 %, 8,2 % og 3,1 %; 17,9 % af patienterne, som blev behandlet med olaparib, havde brug for en eller flere blodtransfusioner. Der er påvist et eksponerings-respons-forhold mellem olaparib og fald i hæmoglobin. I kliniske studier med Lynparza var forekomsten af skift i CTCAE grad ≥ 2 (fald) fra *baseline* i hæmoglobin 20 %, absolutte neutrofiler 15 %, trombocytter 5 %, lymfocytter 30 % og leukocytter 20 % (alle % omtrentlige).

Forekomsten af stigninger i middelcellevolumen fra lav eller normal ved *baseline* til over ULN var ca. 55 %. Niveauet syntes at vende tilbage til normal efter seponering af behandlingen og syntes ikke at have nogen kliniske konsekvenser.

Baseline-test efterfulgt af månedlig monitorering af komplette blodtal anbefales i de første 12 måneder af behandlingen og regelmæssigt efter dette tidspunkt for at monitorere for klinisk signifikante ændringer i et eller flere parametre under behandling, som kunne kræve afbrydelse af doseringen eller dosisreduktion og/eller yderligere behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Andre laboratoriefund

I kliniske studier med Lynparza var forekomsten af skift i CTCAE grad ≥ 2 (stigninger) fra *baseline* i blodkreatinin ca. 15 %. Data fra et dobbeltblindet placebokontrolleret studie viste en middelstigning op til 23 % fra *baseline*, som forblev konsistent over tid og vendte tilbage til *baseline* efter seponering af behandlingen, tilsyneladende uden nogen kliniske følger. 90 % af patienterne havde kreatininværdier på CTCAE grad 0 ved *baseline*, og 10 % var CTCAE grad 1 ved *baseline*.

Kvalme og opkastning

Kvalme blev generelt rapporteret meget tidligt med første opståen inden for den første måned af behandling med Lynparza hos størstedelen af patienterne. Opkastning blev rapporteret tidligt med første opståen inden for de første to måneder af behandlingen med Lynparza hos størstedelen af patienterne. Både kvalme og opkastning blev rapporteret at være intermitterende for størstedelen af patienterne og kan håndteres ved afbrydelse af doseringen, dosisreduktion og/eller behandling med antiemetika. Antiemetisk profylakse er ikke påkrævet.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen studier med pædiatriske patienter.

Andre særlige populationer

Der er begrænsede sikkerhedsdata tilgængelige for ældre (alder ≥ 75 år) og ikke-kaukasiske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af olaparib. Der er ikke rapporteret nogen uventede bivirkninger blandt et lille antal patienter, som tog en daglig dosis på op til 900 mg olaparib tabletter over to dage. Der findes ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering med Lynparza, og symptomerne på overdosering er ikke fastslået. I tilfælde af overdosering bør lægerne følge almene understøttende forholdsregler og behandle patienten symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX46

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Olaparib er en potent inhibitor af humane poly (ADP-ribose) polymerasezymer (PARP-1, PARP-2 og PARP-3) og har vist sig at hæmme væksten af udvalgte tumorcellelinjer *in vitro* og tumorvækst *in vivo* enten som monoterapi eller i kombination med etableret kemoterapi.

PARP'er er nødvendige for effektiv reparation af enkeltstrengsbrud på DNA, og et vigtigt aspekt af PARP-induceret reparation kræver, at PARP, efter kromatinmodificering, automodificerer sig selv og skiller sig fra DNA'et for at lette adgang for baseexcisionsreparationszymer (BER). Når olaparib bindes til det aktive site af DNA-associeret PARP, forhindrer det, at PARP dissocierer og indfanger det på DNA'et, hvorved der blokeres for reparation. I replikerende celler fører dette til DNA-dobbeltstrengsbrud (DSB), når replikationsgafler møder PARP-DNA-addukterne. I normale celler er homolog rekombinationsreparation (HRR) effektiv til at reparere disse DNA-DSB'er. I cancertyper, der mangler de funktionelle komponenter af HRR såsom BRCA1 eller 2, kan DNA-DSB'er ikke repareres nøjagtigt eller effektivt. I stedet for aktiveres alternative og fejlbehæftede reparationsmekanismer, såsom den klassiske ikke-homologe endesammenføjning (NHEJ), hvilket fører til øget genomisk ustabilitet. Efter et antal runder med replikation kan genomisk ustabilitet nå uoverskuelige niveauer og resultere i cancercelledød, da cancerceller allerede har en høj DNA-skadebelastning i forhold til normale celler. I fravær af *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutationer kan HRR-stien kompromitteres via andre mekanismer, men den tilgrundliggende afvigelse og penetrans er ikke fuldt ud belyst. En ikke fuldt funktionel HRR-mekanisme er en af de vigtigste determinanter for platinsensitivitet i ovariecancer og andre cancertyper.

I *BRCA1/2*-defekte *in vivo*-modeller resulterede olaparib givet efter platinbehandling i en forsinkelse i tumorprogression og en stigning i samlet overlevelse i sammenligning med platinbehandling alene, hvilket korrelerede med perioden med vedligeholdelsesbehandling med olaparib.

Detektering af *BRCA1/2*-mutation

Hvis der diagnosticeres en *BRCA1/2*-mutationsstatus, skal den udføres af et erfarent laboratorium under anvendelse af en valideret testmetode.

Genetisk rådgivning til patienter, der er testet for brystcancer disponerede gener 1/2 (*BRCA1/2*)-mutationer, bør udføres ifølge lokale retningslinjer.

Klinisk virkning og sikkerhed

SOLO2-studiet (D0816C00002)

Sikkerhed og virkning af olaparib som vedligeholdelsesbehandling af platinsensitiv recidiverende (PSR) ovariecancer, tubacancer eller primær peritoneal cancer blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie med patienter med germline *BRCA1/2*-muteret sygdom. Studiet sammenlignede virkningen af vedligeholdelsesbehandling med Lynparza [300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange daglig], som blev taget indtil progression med virkningen af placebobehandling hos 295 patienter med *high-grade* serøs eller endometrioid PSR-ovariecancer (2:1 randomisering: 196 olaparib og 99 placebo), som opnåede respons (CR [komplet respons] eller PR [delvist respons]) efter afslutning af platinholdig kemoterapi.

Patienter, som havde fået to eller flere platinholdige regimer og hvis sygdom var vendt tilbage > 6 måneder efter afslutning af den næstsidste platinbaserede kemoterapi, blev inkluderet. Patienterne måtte ikke tidligere have fået olaparib eller anden behandling med PARP-inhibitorer. Patienterne

kunne tidligere have fået bevacizumab, med undtagelse af den behandling, der lå umiddelbart før randomiseringen.

Der var evidens for, at alle patienter ved baseline havde germline-*BRCA1/2*-mutation (*gBRCA1/2m*). Patienter med *BRCA1/2*-mutationer blev identificeret enten ved germline-test i blod via en lokal test eller Myriad CLIA Integrated *BRCA*Analysis[®]-test eller ved at teste en tumorprøve ved en lokal test. Der blev opdaget større strukturelle ændringer i *BRCA1/2* generne hos 4,7 % (14/295) af de randomiserede patienter.

Demografiske og *baseline* egenskaber var generelt godt afbalanceret mellem olaparib og placebo-armene. Medianalderen var 56 år i begge arme. Ovariecancer var den primære tumor hos > 80 % af patienterne. Den mest almindelige histologiske type var serøs (> 90 %), endometrioid histologi blev rapporteret hos 6 % af patienterne. I olaparib-armen havde 55 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 45 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. I placebo-armen havde 61 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 39 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. De fleste patienter havde en ECOG performance status på 0 (81 %). Platinfrit interval var > 12 måneder hos 60 % og > 6-12 måneder hos 40 % af patienterne. Respons på tidligere platinkemoterapi var fuldstændigt hos 47 % og delvist hos 53 % af patienterne. I olaparib- og placeboarmene havde henholdsvis 17 % og 20 % af patienterne tidligere modtaget bevacizumab.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på investigators vurdering under anvendelse af Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Sekundære endepunkter omfattede tid fra randomisering til anden progression eller død (PFS2); OS (samlet overlevelse), tid fra randomisering til seponering af behandlingen eller død (TDT), tid fra randomisering til første efterfølgende anticancerbehandling eller død (TFST), tid fra randomisering til start af anden efterfølgende anticancerbehandling eller død (TSST) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL).

Studiet opfyldte sit primære mål og demonstrerede en statistisk signifikant forbedring i investigatorvurderet PFS for olaparib sammenlignet med placebo med en hazard ratio (HR) på 0,30 (95 % CI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; median 19,1 måneder for olaparib vs 5,5 måneder for placebo). Investigatorvurderingen af PFS blev understøttet af en blindet, uafhængig, central radiologisk vurdering af PFS (HR 0,25; 95 % CI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; median 30,2 måneder for olaparib og 5,5 måneder for placebo). Efter 2 år forblev 43 % olaparibbehandlede patienter progressionsfrie i sammenligning med kun 15 % placebobehandlede patienter.

En sammenfatning af de primære, objektive resultater for patienter med *gBRCA1/2 m* PSR-ovariecancer i SOLO2 er præsenteret i Tabel 2 og Figur 1.

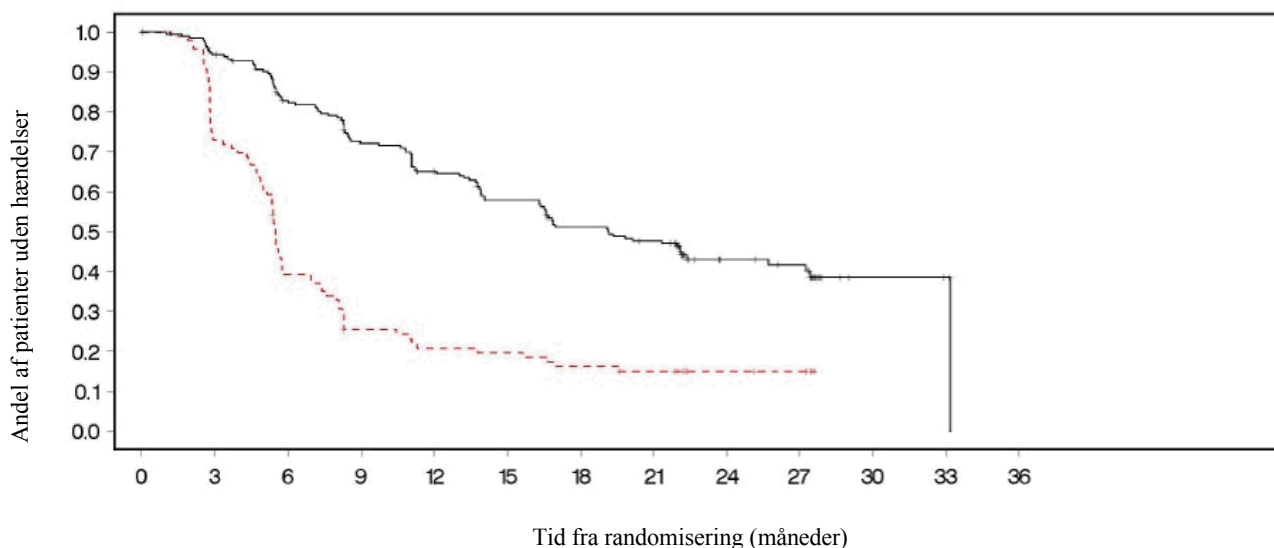
Tabel 2 Sammenfatning af de primære, objektive resultater for patienter med *gBRCA1/2 m* PSR-ovariecancer i SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
PFS (63% modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2-sidet)	$p < 0,0001$	

^a HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført under anvendelse af en log-rank-test stratificeret efter respons på tidligere platinbaseret kemoterapi (CR eller PR) og tid til sygdomsprogression (>6-12 måneder og >12 måneder) i den næstsidste platinbaserede kemoterapi.

bd To gange dagligt; PFS Progressionsfri overlevelse; CI Konfidensinterval.

Figur 1 SOLO2: Kaplan-Meier-plot af PFS hos patienter med *gBRCA1/2m* PSR-ovariecancer (63 % modenhed - investigatorvurdering)



----- Placebo bd ----- Olaparib 300 mg bd

Antal patienter i risiko:

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

bd To gange dagligt; PFS Progressionsfri overlevelse

De sekundære endepunkter TFST og PFS2 viste en vedvarende og statistisk signifikant forbedring for olaparib sammenlignet med placebo (Tabel 3).

Tabel 3 Sammenlægning af centrale sekundære objektive resultater for patienter med *gBRCA1/2m* PSR ovariecancer i SOLO2

	Olaparib 300 mg tablet bd	Placebo
TFST (58% modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediantid (måneder) (95% CI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95% CI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
P-værdi* (2-sidet)	p<0,0001	
PFS2 (40% modenhed)		
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediantid (måneder) (95% CI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95% CI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P-værdi (2-sidet)	p=0,0002	

* Ikke kontrolleret for multiplicitet

^a HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført ved anvendelse af en log-rank test stratificeret ved respons på tidligere platin-kemoterapi (CR eller PR) og tid til sygdomsprogression (> 6-12 måneder og > 12 måneder) i den næstsidste platinbaserede kemoterapi.

bd To gange dagligt; NR ikke nået; CI konfidensinterval; PFS2 tid fra randomisering til anden progression eller død; TFST Tid fra randomisering til start af første, efterfølgende behandling eller død.

Blandt patienterne, der deltog i studiet med målbar sygdom (mål-læsioner ved *baseline*) blev der opnået en objektiv responsrate på 41 % i Lynparza-armen *versus* 17 % på placebo. Af de patienter, der blev behandlet med Lynparza, som deltog i studiet med tegn på sygdom (mål- eller ikke-mål-læsioner ved *baseline*), oplevede 15,0 % fuldt respons sammenlignet med 9,1 % af patienterne på placebo.

På tidspunktet for analysen af PFS var medianvarigheden af behandlingen 19,4 måneder for olaparib og 5,6 måneder for placebo. Størstedelen af patienterne forblev på startdosen 300 mg olaparib bd. Forekomsten af dosisafbrydelser, -reduktioner og -seponeringer på grund af en bivirkning var henholdsvis 45,1 %, 25,1 % og 10,8 %. Dosisafbrydelserne forekom hyppigst i de første 3 måneder,

og dosisreduktionerne i de første 3-6 måneder af behandlingen. De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse eller dosisreduktion var anæmi, kvalme og opkastning.

Resultater fra patientrapporterede oplysninger (PRO) indikerede ingen forskel mellem patienter behandlet med olaparib sammenlignet med placebo efter vurdering af ændringen fra *baseline* i Trial Outcome Index (TOI) fra Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O).

Studie 19 (D0810C00019)

Sikkerhed og effekt af olaparib som vedligeholdelsesbehandling i behandlingen af patienter med PSR ovariecancer, herunder patienter med tubacancer eller med primær peritoneal cancer, efter behandling med to eller flere platinholdige regimer, blev undersøgt i et stort randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II-studie (studie 19). Studiet sammenlignede effekten af vedligeholdelsesbehandling med Lynparza kapsler [400 mg (8 x 50 mg kapsler) to gange dagligt], som blev taget indtil progression, med placebobehandling hos 265 (136 olaparib og 129 placebo) patienter med PSR *high-grade* serøs ovariecancer, som havde respons (CR eller PR) efter fuldførelse af platinholdig kemoterapi. Det primære endepunkt var PFS baseret på investigatorvurdering under anvendelse af RECIST 1.0. Sekundære effektendepunkter omfattede OS, sygdomskontrolrate (DCR) defineret som bekræftet CR/PR + SD (stabil sygdom), HRQoL og sygdomsrelaterede symptomer. Der blev også udført eksplorative analyser af TFST og TSST.

Patienter, hvis sygdom var vendt tilbage > 6 måneder efter afslutning af deres næstsidste platinbaserede kemoterapi, blev inkluderet. Deltagelse krævede ikke bevis for *BRCA1/2*-mutation (BRCA-mutationsstatus blev for nogle patienter bestemt retrospektivt). Patienterne måtte ikke tidligere have fået olaparib eller anden behandling med PARP-inhibitorer. Patienterne kunne tidligere have fået bevacizumab, med undtagelse af den behandling, der lå umiddelbart før randomiseringen. Gentaget behandling med olaparib var ikke tilladt efter progression under behandling med olaparib.

Patienter med *BRCA1/2*-mutationer blev identificeret enten ved germline-test i blod via en lokal test eller med Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis®-test eller ved at teste en tumorprøve ved en lokal test udført af Foundation Medicine. Der blev opdaget større strukturelle ændringer i *BRCA1/2* generne hos 7,4 % (10/136) af de randomiserede patienter.

Demografiske og *baseline* egenskaber var generelt godt afbalanceret mellem olaparib- og placebo-armene. Medianalderen var 59 år i begge arme. Ovariecancer var den primære tumor hos 86 % af patienterne. I olaparib-armen havde 44 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 56 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. I placebo-armen havde 49 % af patienterne kun modtaget 2 tidligere behandlingslinjer, mens 51 % havde modtaget 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. De fleste patienter havde en ECOG performance status på 0 (77 %). Platinfrit interval var > 12 måneder hos 60 % og > 6-12 måneder hos 40 % af patienterne. Respons på tidligere platinbaseret kemoterapi var fuldstændigt hos 45 % og delvist hos 55 % af patienterne. I olaparib- og placeboarmene havde henholdsvis 6 % og 5 % af patienterne tidligere modtaget bevacizumab.

Studiet opfyldte sit primære mål og påviste en statistisk signifikant forbedring af PFS for olaparib i sammenligning med placebo i den samlede population med en HR på 0,35 (95 % CI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; median 8,4 måneder for olaparib vs 4,8 måneder for placebo). Ved den endelige OS-analyse (skæringsdato for data (DCO) 9. maj 2016) ved 79 % modenhed var hazard ratio ved sammenligning af olaparib med placebo 0,73 (95 % CI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (opnåede ikke det præspecificerede signifikansniveau på $< 0,0095$); median 29,8 måneder for olaparib *versus* 27,8 måneder for placebo). I den olaparibbehandlede gruppe forblev 23,5 % ($n = 32/136$) af patienterne på behandlingen i ≥ 2 år sammenlignet med 3,9 % ($n = 5/128$) af patienterne på placebo. Selvom antallet af patienter var begrænset, forblev 13,2 % ($n = 18/136$) af patienterne i den olaparibbehandlede gruppe på behandlingen i ≥ 5 år sammenlignet med 0,8 % ($n = 1/128$) i placebogruppen.

En planlagt sub-gruppeanalyse identificerede patienter med *BRCA1/2*-muteret ovariecancer ($n = 136$, 51,3 %; heraf 20 patienter, som havde en somatisk tumor-*BRCA1/2*-mutation) som den sub-gruppe, der opnåede den største kliniske fordel af vedligeholdelsesbehandling med olaparib monoterapi. Der

blev også observeret en fordel hos patienter med *BRCA1/2*-vildtype/varianter af usikker betydning (*BRCA1/2 wt/VUS*), selvom dette var af mindre størrelsesorden. Der var ingen strategi for multiple tests for sub-gruppeanalyserne.

En sammenfatning af de primære objektive resultater for patienter med *BRCA1/2*-muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR-ovariecancer i Studie 19 er præsenteret i Tabel 4 og for alle patienter i Studie 19 i Tabel 4 og Figur 2.

Tabel 4 Sammenfatning af de primære objektive resultater for alle patienter og patienter med *BRCA1/2*-muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR-ovariecancer i studie 19

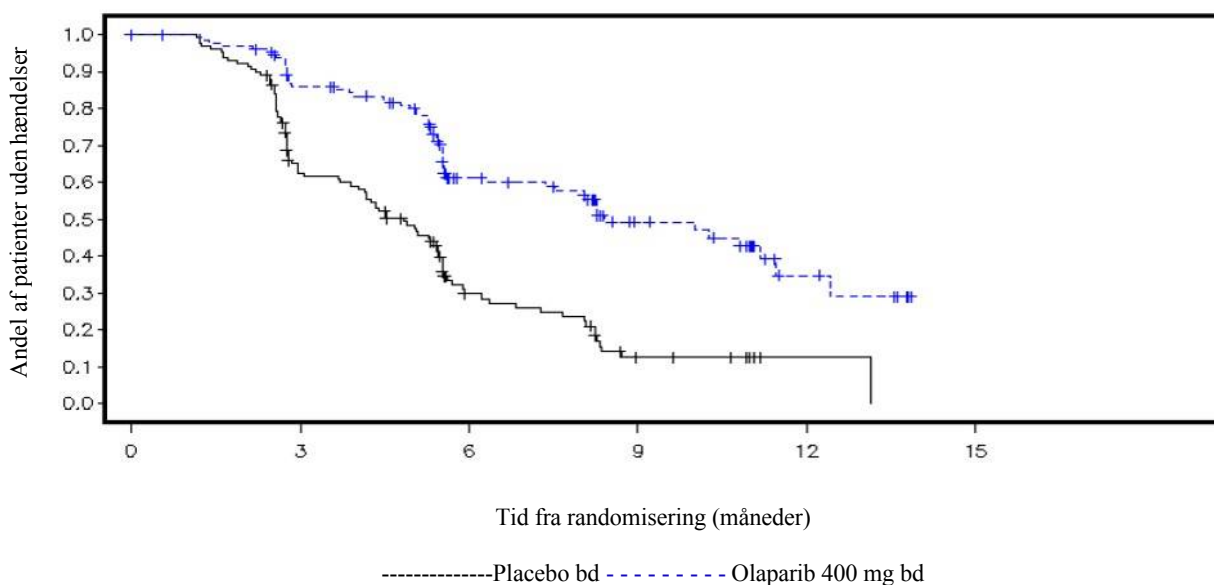
	Alle patienter ^a		<i>BRCA1/2</i> -muteret		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo
PFS – DCO 30. juni 2010						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2-sidet)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^a Alle patienter består af følgende sub-grupper: *BRCA1/2*-muteret, *BRCA1/2 wt/VUS* og *BRCA1/2*-status ukendt (11 patienter med ukendt status, ikke vist som en separat undertype i tabellen).

^b HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført under anvendelse af en Cox-proportional hazards-model med faktorer for behandling, etnisk oprindelse, platin sensitivitet og respons på endelig platinbehandling.

bd To gange dagligt; PFS Progressionsfri overlevelse; DCO Skæringsdato for data; CI Konfidensinterval; NR Ikke opnået.

Figur 2 Studie 19: Kaplan-Meier-plot af PFS i FAS (58 % modenhed - investigatorvurdering) DCO 30. juni 2010



136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Placebo

bd To gange dagligt; DCO Skæringsdato for data; FAS Fuldt analysesæt; PFS progressionsfri overlevelse

Et sammendrag af de vigtigste sekundære objektive resultater for patienter med *BRCA1/2*-muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR ovariecancer i Studie 19 er vist i Tabel 5 og for alle patienter i Studie 19 i Tabel 5 og Figur 3.

Tabel 5 Sammendrag af vigtigste sekundære objektive resultater for alle patienter og patienter med *BRCA1/2* muteret og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR ovariecancer i Studie 19

	Alle patienter ^a		<i>BRCA1/2</i> -muteret		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsler bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsler bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsler bd	Placebo
OS - DCO 09 maj 2016						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2-sidet) [*]	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09 maj 2016						
Antal hændelser: Samlet antal patienter (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Mediantid (måneder) (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-værdi (2-sidet) [*]	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Der var ingen strategi for multiple tests for subgruppeanalyserne eller for alle patienterne TFST.

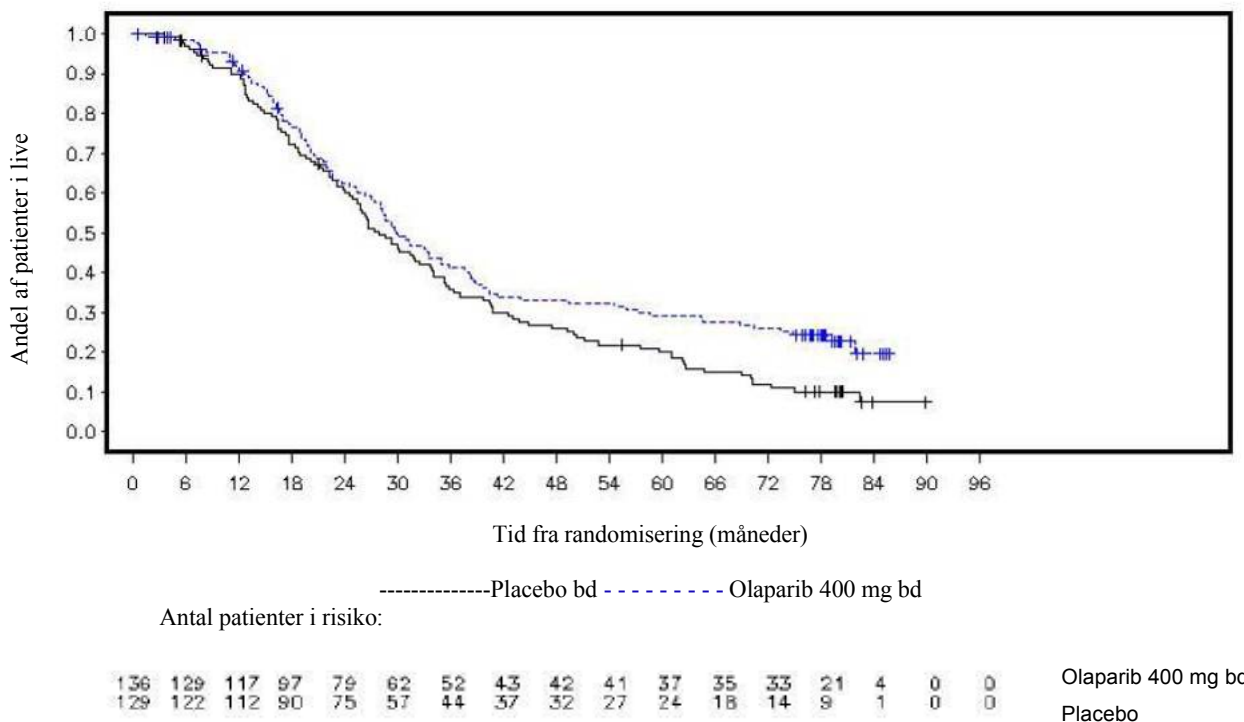
^a Alle patienter består af følgende subgrupper: *BRCA1/2*-muteret, *BRCA1/2 wt/VUS* og *BRCA1/2*-status ukendt (11 patienter med status ukendt, ikke vist som en separat undergruppe i tabellen).

^b HR= Hazard Ratio. En værdi <1 favoriserer olaparib. Analysen blev udført ved anvendelse af en Cox proportional hazards-model med faktorer for behandling, etnisk oprindelse, platinsensivitet og respons på endelig platinbehandling.

^c Ca. en fjerdedel af placebobehandlede patienter i den *BRCA*-muterede subgruppe (14/62; 22,6%) modtog en efterfølgende PARP-hæmmer.

bd To gange dagligt; OS Samlet overlevelse; DCO data cut off; CI konfidensinterval; TFST tid fra randomisering til start af første efterfølgende behandling eller død.

Figur 3 Studie 19: Kaplan Meier-plot af OS i FAS (79 % modenhed) DCO 9. maj 2016



bd To gange dagligt; DCO Skæringsdato for data; FAS Fuldt analysesæt; OS Samlet overlevelse

På tidspunktet for analysen af PFS var medianvarigheden af behandlingen 8 måneder for olaparib og 4 måneder for placebo. Størstedelen af patienterne forblev på startdosen 400 mg olaparib bd. Forekomsten af dosisafbrydelser, -reduktioner og -seponeringer på grund af en bivirkning var henholdsvis 34,6 %, 25,7 % og 5,9 %. Dosisafbrydelserne og -reduktionerne forekom hyppigst i de første 3 måneder af behandlingen. De hyppigste bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse eller dosisreduktion var kvalme, anæmi, opkastning, neutropeni og træthed. Forekomsten af bivirkningen anæmi var 22,8% (CTCAEgrad ≥ 3 7,4%).

Resultater fra patientrapporterede oplysninger (PRO) indikerede ingen forskel mellem patienterne behandlet med olaparib sammenlignet med placebo målt ved forbedrings- og forværringsrater i Trial Outcome Index (TOI) og Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lynparza i alle sub-grupper af den pædiatriske population ved ovariecarcinoma (eksklusive rhabdomyosarkom og kimcelletumorer) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for olaparib ved en tabletdosis på 300 mg er kendetegnet ved en tilsyneladende plasmaclearance på ~ 7 l/time, et tilsyneladende distributionsvolumen på ~ 158 l og en terminal halveringstid på 15 timer. Ved multipel dosering blev der observeret en AUC-akkumulationsratio på 1,8, og PK viste sig at være tidsafhængig i en lav grad.

Absorption

Efter oral administration af olaparib via tabletdoseringen (2 x 150 mg) er absorptionen hurtig, typisk med højeste median plasmakoncentrationer opnået 1,5 timer efter dosering.

Administration samtidig med fødevarer satte hastigheden ned (t_{max} forsinket med 2,5 timer og C_{max} reduceret med ca. 21 %), men påvirkede ikke signifikant omfanget af absorption af olaparib (AUC øget med 8 %). Derfor kan Lynparza tages uden hensyntagen til fødevarer (se pkt. 4.2).

Fordeling

In vitro-plasmaproteinbindingen er ca. 82 % ved 10 µg/ml, som er ca. C_{max} .

In vitro var den humane plasmaproteinbinding af olaparib dosisafhængig; den bundne fraktion var ca. 91 % ved 1 µg/ml, faldt til 82 % ved 10 µg/ml og til 70 % ved 40 µg/ml. I opløsninger af rensede proteiner var olaparibfraktionen, der var bundet til albumin, ca. 56 %, som var uafhængig af olaparibkoncentrationerne. Ved anvendelse af den samme analyse var den fraktion, der var bundet til surt alfa-1-glykoprotein 29 % ved 10 µg/ml med en tendens til nedsat binding ved højere koncentrationer.

Biotransformation

In vitro blev CYP3A4/5 påvist at være de enzymer, som primært var ansvarlige for metabolisme af olaparib (se pkt. 4.5).

Efter oral dosering af ^{14}C -olaparib til kvindelige patienter udgjorde uforandret olaparib størstedelen af den radioaktivitet, der var i kredsløb i plasma (70 %) og var den væsentligste komponent, som blev fundet i både urin og fæces (henholdsvis 15 % og 6 % af dosen). Metabolismen af olaparib er omfattende. Størstedelen af metabolismen skyldtes oxideringsreaktioner, hvor en række af de producerede komponenter gennemgik efterfølgende glucuronid- eller sulfatkonjugering. Op til 20, 37 og 20 metabolitter blev detekteret i henholdsvis plasma, urin og fæces, hvoraf størstedelen af dem repræsenterede < 1 % af det doserede materiale. En piperazin-3-ol-del med åben ring og to monooxygenerede metabolitter (hver ~10 %) var de største cirkulerende dele, hvor den ene monooxygenerede metabolit også var den største metabolit i ekskretet (henholdsvis 6 % og 5 % af radioaktiviteten i urinen og fæces).

In vitro hæmmede olaparib ikke eller i ringe grad UGT2B7, eller CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 og forventes ikke at være en klinisk signifikant tidsafhængig hæmmer af nogen af disse CYP-enzymmer. Olaparib hæmmede UGT1A1 *in vitro*, men PBPK-simulationer tyder på, at dette ikke er af klinisk betydning. *In vitro* er olaparib et substrat af efflukstransporteren P-gp, men det er usandsynligt, at det er af klinisk signifikans (se pkt. 4.5).

In vitro-data viser også, at olaparib ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP eller MRP2 og ikke er en inhibitor for OATP1B3, OAT1 eller MRP2.

Elimination

Efter en enkelt dosis af ^{14}C -olaparib blev ~86 % af den doserede radioaktivitet genfundet inden for en opsamlingsperiode på 7 dage, ~44 % via urinen og ~42 % via fæces. Størstedelen af materialet blev udskilt som metabolitter.

Særlige populationer

I populationsbaserede PK-analyser var patientens alder, legemsvægt eller race (herunder ikke-kaukasiske og japanske patienter) ikke signifikante covariater.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) steg AUC med 24 % og C_{max} med 15 % i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt med dosisjustering af Lynparza til patienter med let nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) steg AUC med 44 % og C_{max} med 26 % i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering af Lynparza anbefales til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Der er ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation A) steg AUC med 15 % og C_{\max} med 13 % og hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation B) steg AUC med 8 % og C_{\max} faldt med 13 % i sammenligning med patienter med normal leverfunktion. Dosisjustering af Lynparza er ikke nødvendig til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Der er ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klassifikation C).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført nogen studier for at undersøge olaparibs farmakokinetik hos pædiatriske patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Genotoksicitet

Olaparib udviste intet mutagent potentiale, men var klastogent i pattedyrsceller *in vitro*. Når der blev givet doser oralt til rotter, inducerede olaparib mikronuclei i knoglemarven. Denne klastogenicitet er i overensstemmelse med den kendte farmakologi af olaparib og indikerer potentiale for genotoksicitet hos mennesker.

Toksicitet efter gentagne doser

I toksicitetsstudier med gentagne doser af op til 6 måneders varighed med rotter og hunde var daglige orale doser af olaparib veltolererede. Det væsentligste primære målorgan for toksicitet for begge arter var knoglemarven med associerede forandringer i perifere hæmatologiske parametre. Disse ændringer var reversible inden for 4 uger efter afbrydelse af doseringen. Hos rotter blev der også bemærket minimale degenerative virkninger på mave-tarm-kanalen. Disse fund forekom ved eksponeringer, som var under dem, der blev set klinisk. Studier med humane knoglemarvsceller viste også, at direkte eksponering for olaparib kan medføre toksicitet overfor knoglemarvsceller i *ex vivo*-analyser.

Reproduktionstoksikologi

I et fertilitetsstudie med hunrotter fik rotterne doser indtil implantation, og selvom der blev observeret forlænget østral periode hos nogle dyr, sås der ingen påvirkning af parringsaktivitet og drægtighedsrate. Der var imidlertid en let reduktion af embryoføtal overlevelse.

I et studie af embryoføtal udvikling hos rotter og ved dosisniveauer, der ikke inducerede signifikant maternal toksicitet, forårsagede olaparib nedsat embryoføtal overlevelse, reduceret føtal vægt og føtale udviklingsanomalier, herunder svære øjenmisdannelser (fx anoftalmi, mikroftalmi), vertebrale/ribbensmisdannelser, og viscerale og skeletale abnormiteter.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med olaparib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Copovidon

Silica, kolloid vandfri

Mannitol

Natriumstearyl fumarat

Tabletovertræk

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172) (kun 150 mg tabletter)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/Alu ikke-perforeret blister indeholdende 8 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser:

56 filmovertrukne tabletter (7 blisterkort).

Multipakning, der indeholder 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. december 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
PAES: For yderligere at bekræfte virkningen af olaparib hos patienter med platin sensitiv recidiverende <i>BRCA</i> -muteret <i>high-grade serøs</i> ovariecancer, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af studie D0816C00002, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie.	
Den kliniske forsøgsrapport skal indsendes senest:	juni 2020
PAES: For yderligere at definere virkningen af olaparib hos patienter med	

<p>platinsensitiv recidiverende somatisk <i>BRCA</i>-muteret <i>high-grade serøs</i> ovariecancer, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et åbent, enkeltarmet, ikke-randomiseret fase IV-multicenterstudie med patienter med recidiverende platinsensitiv ovariecancer med helt eller delvist respons efter platinbaseret kemoterapi og som har tab-af-funktion germline eller somatisk(e) <i>BRCA</i>-mutation(er).</p> <p>Den kliniske forsøgsrapport skal indsendes senest:</p>	<p>september 2018</p>
<p>PAES: For yderligere at definere effektiviteten af olaparib som vedligeholdelsesbehandling af patienter med platinfølsom, tilbagevendende (PSR) ikke-germline <i>BRCA</i> muteret <i>high-grade</i> ovariecancer og undersøge prædiktive biomarkører inden for denne patientgruppe, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af undersøgelsen D0816C00020 (OPINION), et enkeltarmet, åbent fase IIIb-multicenterstudie af vedligeholdelsesbehandling hos PSR ikke-germline <i>BRCA</i>-muterede ovariecancerpatienter, som er i helt eller delvis respons efter platinbaseret kemoterapi.</p> <p>Den kliniske forsøgsrapport skal indsendes senest:</p>	<p>juni 2021</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 50 mg hårde kapsler
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
448 kapsler (4 flasker a 112 kapsler)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza tabletter, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 50 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKE/ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 50 mg hårde kapsler
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
112 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza tabletter, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza kapsler, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 100 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza kapsler, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 150 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE MULTIPAKNING - med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
Multipakning: 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza kapsler, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 100 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE MULTIPAKNING - med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
Multipakning: 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza kapsler, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE - uden blue box****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 100 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza kapsler, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 100 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE - uden blue box****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 150 mg filmovertrukne tabletter
olaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Skift ikke til Lynparza kapsler, medmindre din læge fortæller dig det

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/959/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

lynparza 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg tabletter
olaparib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lynparza 150 mg tabletter
olaparib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lynparza 50 mg hårde kapsler olaparib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lynparza
3. Sådan skal du tage Lynparza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Lynparza er, og hvordan det virker

Lynparza indeholder det aktive stof olaparib. Olaparib er en type kræftmedicin, der kaldes en PARP-inhibitor (poly[adenosindifosfatribose]polymerase inhibitor).

Hos patienter med mutationer (forandringer) i visse gener, der kaldes *BRCA* (brystcanceren), som har risiko for at udvikle visse typer kræft, kan PARP-inhibitorer slå kræftcellerne ihjel ved at blokere et enzym, der er med til at reparere DNA.

Hvad Lynparza anvendes til

Lynparza anvendes til behandling af en type kræft i æggestokkene, som kaldes "BRCA-muteret ovariecancer". Det anvendes efter kræften har reageret på tidligere behandling med standard kemoterapi baseret på platin. Der bruges en test til at bestemme, om du har *BRCA*-muteret kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lynparza

Tag ikke Lynparza:

- hvis du er allergisk over for olaparib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lynparza (angivet i punkt 6)
- hvis du ammer (se punkt 2 nedenfor for yderligere oplysninger).

Du må ikke tage Lynparza, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du tager Lynparza.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apoteketspersonalet eller sundhedspersonalet, før eller mens du tager Lynparza:

- hvis du har lavt antal blodlegemer i en blodprøve. Dette kan være lavt antal røde eller hvide blodlegemer eller lavt antal blodplader. Se punkt 4 for mere information om disse bivirkninger, herunder tegn og symptomer, som du skal holde øje med (for eksempel feber eller infektion, blå mærker eller blødning). I sjældne tilfælde kan dette være et tegn på mere alvorlige problemer med knoglemarven, såsom “myelodysplastisk syndrom” (MDS) eller “akut myeloid leukæmi” (AML).
- hvis du oplever nye eller forværrede symptomer på kortåndethed, hoste eller hvæsen. Et lille antal patienter, som blev behandlet med Lynparza, rapporterede om lungebetændelse (pneumonitis). Pneumonitis er en alvorlig tilstand, der ofte kræver behandling på hospitalet.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet før eller under behandlingen med Lynparza, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig.

Tests og undersøgelser

Din læge vil undersøge dit blod inden og under behandlingen med Lynparza.

Du vil få taget en blodprøve:

- inden behandling
- hver måned i det første års behandling
- i regelmæssige intervaller, som bestemmes af din læge efter det første års behandling.

Hvis dit blodtal falder ned på et lavt niveau, kan du have behov for at få en blodtransfusion (hvor du vil få nyt blod eller blodbaserede produkter fra en donor).

Brug af anden medicin sammen med Lynparza

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept og naturlægemidler. Det er fordi Lynparza kan påvirke den måde, hvorpå noget anden medicin virker, og noget anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Lynparza virker.

Fortæl det til din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager eller planlægger at tage noget af følgende medicin:

- anden medicin mod kræft
- en vaccine eller en medicin, der undertrykker immunsystemet, da du i så fald kan have brug for at blive fulgt nøje
- itraconazol, fluconazol – anvendes mod svampeinfektioner
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin – anvendes til bakterieinfektioner
- proteaseinhibitorer boostet med ritonavir eller cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – anvendes mod virusinfektioner, herunder hiv
- rifampicin, rifapentin, rifabutin – anvendes mod bakterieinfektioner, herunder tuberkulose (TB)
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital – anvendes som beroligende middel eller til at behandle kramper (krampeanfald) og epilepsi
- naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) – anvendes hovedsageligt mod depression
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – anvendes til behandling af hjertesygdomme eller forhøjet blodtryk
- bosentan – anvendes til behandling af forhøjet blodtryk i lungerne
- statiner, for eksempel simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – anvendes til at nedsætte kolesterolniveauet i blodet
- dabigatran – anvendes til at fortynde blodet
- glibenclamid, metformin, repaglinid – anvendes til behandling af sukkersyge
- sekalealkaloider – anvendes til behandling af migræne og hovedpine

- fentanyl – anvendes til behandling af smerter i forbindelse med kræft
- pimozid, quetiapin – anvendes til behandling af psykiske lidelser
- cisaprid – anvendes til behandling af maveproblemer
- colchicin – anvendes til behandling af urinsyreigt
- ciclosporin, sirolimus, tacrolimus – anvendes til undertrykkelse af immunsystemet
- methotrexat – anvendes til behandling af kræft, leddegigt og psoriasis

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager noget af ovenstående, eller hvis du tager anden medicin. De ovennævnte typer medicin er måske ikke de eneste, der kan påvirke Lynparza.

Brug af Lynparza sammen med drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, mens du er i behandling med Lynparza. Det kan påvirke den måde, hvorpå medicinen virker.

Antikonception, graviditet og amning

- Du bør ikke tage Lynparza, hvis du er gravid eller måske bliver gravid. Det er fordi, det kan skade et ufødt barn.
- Du bør ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Du skal anvende effektiv beskyttelse mod graviditet, mens du tager denne medicin og i 1 måned efter du har taget den sidste dosis af Lynparza. Det vides ikke, om Lynparza kan påvirke effekten af visse hormonelle præventionsmidler. Fortæl det til lægen, hvis du tager et hormonelt præventionsmiddel, da din læge kan anbefale at supplere med en ikke-hormonel beskyttelse mod graviditet.
- Du skal tage en graviditetstest, inden du påbegynder behandling med Lynparza, regelmæssigt under behandlingen samt 1 måned efter du har taget din sidste dosis af Lynparza. Hvis du bliver gravid i dette tidsrum, skal du straks tale med din læge.
- Det vides ikke, om Lynparza går over i modermælken. Du må ikke amme, hvis du tager Lynparza og indtil 1 måned efter du har taget din sidste dosis af Lynparza. Hvis du har planer om at amme, skal du tale med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lynparza kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, svag eller træt mens du tager Lynparza, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Lynparza

Din læge har udskrevet Lynparza **kapsler** til dig. Bemærk, at Lynparza også findes som 100 mg og 150 mg **tabletter**.

- Doserne i Lynparza kapsler og tabletter er ikke de samme.
- Hvis du tager den forkerte dosis eller en tablet i stedet for en kapsel, kan det betyde, at Lynparza ikke virker korrekt, eller at du får flere bivirkninger.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sundhedspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Sådan skal du tage medicinen

- Én dosis (8 kapsler) Lynparza synkes med vand, én gang om morgenen og én gang om aftenen.
- Tag Lynparza mindst 1 time efter et måltid. Du må helst ikke spise i op til 2 timer efter, du har taget Lynparza.

Hvor meget skal du tage

- Lægen vil fortælle dig, hvor mange kapsler Lynparza, du skal tage. Det er vigtigt, at du tager den fulde anbefalede dosis hver dag. Bliv ved med det så længe, din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet siger, du skal.

- Den normale anbefalede dosis er 8 kapsler (400 mg), der tages gennem munden to gange dagligt (i alt 16 kapsler hver dag).

Lægen kan udskrive en anden dosis, hvis:

- du har problemer med nyrerne. Du vil blive bedt om at tage 6 kapsler (300 mg) to gange dagligt - i alt 12 kapsler hver dag.
- du tager visse lægemidler, der kan påvirke Lynparza (se punkt 2).
- du har visse bivirkninger, mens du tager Lynparza (se punkt 4). Lægen kan reducere din dosis eller stoppe behandlingen, enten i kortere tid eller permanent.

Hvis du har taget for meget Lynparza

Hvis du tager mere Lynparza end din normale dosis, skal du straks kontakte din læge eller det nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Lynparza

Hvis du glemmer at tage Lynparza, skal du tage din næste normale dosis på det planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser samtidig) som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker noget af følgende:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- en følelse af åndenød, en følelse af ekstrem træthed, bleg hud eller hurtigt puls – dette kan være symptomer på et fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- allergiske reaktioner (fx nældefeber, vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær, svimmelhed, som alle er tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner).

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- kvalme
- opkastning
- træthed eller svaghed
- fordøjelsesbesvær eller halsbrand (dyspepsi)
- appetitløshed
- hovedpine
- ændring af hvordan mad smager (dysgeusi)
- svimmelhed
- hoste
- diarré – hvis den bliver voldsom, skal du straks fortælle det til lægen.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- udslæt eller kløende udslæt på hævet, rød hud (dermatitis)
- ømhed i munden (mundbetændelse)
- smerter i maveområdet under ribbenene (øvre abdominalsmerter).

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- fald i antallet af blodplader i blodet (trombocytopeni) – du kan bemærke følgende symptomer:
 - blå mærker eller blødning i længere tid end normalt, hvis du slår dig
- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni, neutropeni eller lymfopeni), som kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner, og som kan være forbundet med feber
- stigning i blodkreatinin – denne test bruges til at undersøge, hvordan dine nyrer fungerer.

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- øgning i størrelsen af de røde blodlegemer (ikke forbundet med nogen symptomer).

Lægen vil undersøge dit blod hver måned i det første år af behandlingen og regelmæssigt derefter. Lægen vil fortælle dig, hvis der sker nogen ændringer i dine blodprøver, som kan kræve behandling.

Kontakt straks lægen, hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses. Kassér Lynparza kapsler, der har været frosset.

Hvis du foretrækker det, kan du opbevare Lynparza kapsler udenfor køleskabet (under 30°C) i op til 3 måneder. Efter denne periode kasséres eventuelle kapsler, der ikke er blevet brugt. Det anbefales, at du noterer datoen for hvornår kapslerne er taget ud af køleskabet, og datoen for hvornår de bør kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lynparza indeholder:

- Aktivt stof: olaparib 50 mg. Hver hård kapsel indeholder 50 mg olaparib.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer):
 - Kapselindhold: lauroylmacrogol-32-glycerider.
 - Kapselskal: hypromellose, titandioxid (E171), gellangummi (E418), kaliumacetat.
 - Trykfarve på kapslen: shellac, jernoxid, sort (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Lynparza er en hvid, uigennemsigtig hård kapsel mærket med "OLAPARIB 50 mg" og AstraZenecas logo med sort blæk.

Lynparza leveres i HDPE-plastikflasker indeholdende 112 hårde kapsler. En pakning indeholder 448 kapsler (4 flasker a 112 kapsler).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

România

AstraZeneca Pharma SRL

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Lynparza 100 mg fillovertrukne tabletter
Lynparza 150 mg fillovertrukne tabletter
olaparib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lynparza
3. Sådan skal du tage Lynparza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Lynparza er, og hvordan det virker

Lynparza indeholder det aktive stof olaparib. Olaparib er en type kræftmedicin, der kaldes en PARP-inhibitor (poly [adenosindifosfatribose]polymerase inhibitor).

PARP-inhibitorer kan ødelægge kræftceller, der ikke er gode til at reparere DNA-skader. Disse specifikke kræftceller kan identificeres ved:

- at de reagerer på platinbaseret kemoterapi, eller
- at de har beskadigede DNA-reparationsgener, såsom *BRCA*-gener (brystcancer gener).

Hvad Lynparza anvendes til

Lynparza anvendes til behandling af kræft i æggestokkene, som er vendt tilbage. Det kan anvendes efter kræften har reageret på tidligere behandling med standard kemoterapi baseret på platin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lynparza

Tag ikke Lynparza:

- hvis du er allergisk over for olaparib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer (se punkt 2 nedenfor for yderligere oplysninger).

Du må ikke tage Lynparza, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, inden du tager Lynparza.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før eller under behandlingen med Lynparza:

- hvis du har lavt antal blodlegemer i en blodprøve. Dette kan være lavt antal røde eller hvide blodlegemer eller lavt antal blodplader. Se punkt 4 for mere information om disse bivirkninger, herunder tegn og symptomer, som du skal holde øje med (for eksempel feber eller infektion, blå mærker eller blødning). I sjældne tilfælde kan dette være et tegn på mere alvorlige problemer med knoglemarven, såsom "myelodysplastisk syndrom" (MDS) eller "akut myeloid leukæmi" (AML).
- hvis du oplever nye eller forværrede symptomer på kortåndethed, hoste eller hvæsen. Et lille antal patienter, som blev behandlet med Lynparza, rapporterede om lungebetændelse (pneumonitis). Lungebetændelse er en alvorlig tilstand, der ofte kræver behandling på hospitalet.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig, før eller under behandling med Lynparza.

Tests og undersøgelser

Din læge vil undersøge dit blod inden og under behandlingen med Lynparza.

Du vil få taget en blodprøve:

- inden behandling
- hver måned i det første års behandling
- i regelmæssige intervaller, som bestemmes af din læge efter det første års behandling.

Hvis dit blodtal falder til et lavt niveau, kan du have behov for at få en blodtransfusion (hvor du vil få nyt blod eller blodbaserede produkter fra en donor).

Brug af anden medicin sammen med Lynparza

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept og naturlægemidler. Det er fordi Lynparza kan påvirke den måde, hvorpå noget anden medicin virker, og noget anden medicin kan påvirke den måde, hvorpå Lynparza virker.

Fortæl det til din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager eller planlægger at tage noget af følgende medicin:

- anden medicin mod kræft
- en vaccine eller en medicin, der undertrykker immunsystemet, da du i så fald kan have brug for at blive fulgt nøje
- itraconazol, fluconazol – anvendes mod svampeinfektioner
- telithromycin, clarithromycin, erythromycin – anvendes til bakterieinfektioner
- proteaseinhibitorer boostet med ritonavir eller cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – anvendes mod virusinfektioner, herunder hiv
- rifampicin, rifapentin, rifabutin – anvendes mod bakterieinfektioner, herunder tuberkulose (TB)
- phenytoin, carbamazepin, phenobarbital – anvendes som beroligende middel eller til at behandle kramper (krampeanfald) og epilepsi
- naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) – anvendes hovedsageligt mod depression
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – anvendes til behandling af hjertelidelser eller forhøjet blodtryk
- bosentan – anvendes til behandling af forhøjet blodtryk i lungerne
- statiner, for eksempel simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – anvendes til at nedsætte kolesterolniveauet i blodet
- dabigatran – anvendes til at fortynde blodet

- glibenclamid, metformin, repaglinid – anvendes til behandling af sukkersyge
- sekalealkaloider – anvendes til behandling af migræne og hovedpine
- fentanyl – anvendes til behandling af smerter i forbindelse med kræft
- pimozid, quetiapin – anvendes til behandling af psykiske lidelser
- cisaprid – anvendes til behandling af maveproblemer
- colchicin – anvendes til behandling af urinsyreigt
- ciclosporin, sirolimus, tacrolimus – anvendes til undertrykkelse af immunsystemet
- methotrexat – anvendes til behandling af kræft, leddegigt og psoriasis.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager noget af ovenstående, eller hvis du tager anden medicin. De ovennævnte typer medicin er måske ikke de eneste, der kan påvirke Lynparza.

Brug af Lynparza sammen med drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, mens du er i behandling med Lynparza. Det kan påvirke den måde, hvorpå medicinen virker.

Antikonception, graviditet og amning

- Du bør ikke tage Lynparza, hvis du er gravid eller måske bliver gravid. Det er fordi, det kan skade et ufødt barn.
- Du bør ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Du skal anvende effektiv beskyttelse mod graviditet, mens du tager denne medicin og i 1 måned efter du har taget den sidste dosis af Lynparza. Det vides ikke, om Lynparza kan påvirke effekten af visse hormonelle præventionsmidler. Fortæl det til lægen, hvis du tager et hormonelt præventionsmiddel, da din læge kan anbefale at supplere med en ikke-hormonel beskyttelse mod graviditet.
- Du skal tage en graviditetstest, inden du påbegynder behandling med Lynparza, regelmæssigt under behandlingen samt 1 måned efter du har taget din sidste dosis af Lynparza. Hvis du bliver gravid i dette tidsrum, skal du straks tale med din læge.
- Det vides ikke, om Lynparza går over i modermælken. Du må ikke amme, hvis du tager Lynparza og indtil 1 måned efter du har taget din sidste dosis af Lynparza. Hvis du har planer om at amme, skal du tale med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Lynparza kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig svimmel, svag eller træt mens du tager Lynparza, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Lynparza

Din læge har udskrevet Lynparza **filmovertrukne tabletter** til dig. Bemærk, at Lynparza også findes som en 50 mg **kapsel**.

- Doserne i Lynparza tabletter og kapsler er ikke de samme.
- Hvis du tager den forkerte dosis eller en kapsel i stedet for en tablet, kan det betyde, at Lynparza ikke virker korrekt, eller at du får flere bivirkninger.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sundhedspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Sådan skal du tage medicinen

- Synk Lynparza tabletter hele, med eller uden mad.
- Tag Lynparza én gang om morgenen og én gang om aftenen.
- Du må ikke tygge, knuse, opløse eller dele tabletterne, da det kan påvirke, hvor hurtigt medicinen bliver optaget i din krop.

Så meget skal du tage

- Lægen vil fortælle dig, hvor mange tabletter Lynparza, du skal tage. Det er vigtigt, at du tager den fulde anbefalede dosis hver dag. Bliv ved med det så længe din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet siger, du skal.
- Den normale anbefalede dosis er 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt – i alt 4 tabletter hver dag.

Lægen kan udskrive en anden dosis, hvis:

- du har problemer med nyrerne. Du vil blive bedt om at tage 200 mg (2 x 100 mg tabletter) to gange dagligt – i alt 4 tabletter hver dag.
- du tager visse lægemidler, der kan påvirke Lynparza (se punkt 2).
- du har visse bivirkninger, mens du tager Lynparza (se punkt 4). Lægen kan reducere din dosis eller stoppe behandlingen, enten i kortere tid eller permanent.

Hvis du har taget for meget Lynparza

Hvis du tager mere Lynparza end din normale dosis, skal du straks kontakte din læge eller det nærmeste hospital.

Hvis du har glemt at tage Lynparza

Hvis du glemmer at tage Lynparza, skal du tage din næste normale dosis på det planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser samtidig) som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker noget af følgende:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- en følelse af åndenød, en følelse af ekstrem træthed, bleg hud eller hurtigt puls – dette kan være symptomer på et fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- allergiske reaktioner (fx nældefeber, vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær, svimmelhed, som alle er tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner).

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- kvalme
- opkastning
- træthed eller svaghed
- fordøjelsesbesvær eller halsbrand (dyspepsi)
- appetitløshed
- hovedpine
- ændring af hvordan mad smager (dysgeusi)
- svimmelhed
- hoste
- diarré – hvis den bliver voldsom, skal du straks fortælle det til lægen.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- udslæt eller kløende udslæt på hævet, rød hud (dermatitis)
- ømhed i munden (mundbetændelse)
- smerter i maveområdet under ribbenene (øvre abdominalsmerter).

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- fald i antallet af blodplader i blodet (trombocytopeni) – du kan bemærke følgende symptomer:
 - blå mærker eller blødning i længere tid end normalt, hvis du slår dig
- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni, neutropeni eller lymfopeni), som kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner, og som kan være forbundet med feber
- stigning i blodkreatinin – denne test bruges til at undersøge, hvordan dine nyrer fungerer.

Ikke almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- øgning i størrelsen af de røde blodlegemer (ikke forbundet med nogen symptomer).

Lægen vil undersøge dit blod hver måned i det første år af behandlingen og regelmæssigt derefter. Lægen vil fortælle dig, hvis der sker nogen ændringer i dine blodprøver, som kan kræve behandling.

Kontakt straks lægen, hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken samt blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lynparza indeholder:

Aktivt stof: olaparib

- Hver Lynparza 100 mg filmovertrukket tablet indeholder 100 mg olaparib.
- Hver Lynparza 150 mg filmovertrukket tablet indeholder 150 mg olaparib.

Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer):

- Tabletkerne: copovidon, kolloid vandfri silica, mannitol, natriumstearylfumarat.
- Tabletovertræk: hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171), jernoxid; gul (E172), jernoxid; sort (E172) (kun 150 mg tabletter).

Udseende og pakningsstørrelser

Lynparza 100 mg tabletter er gule til mørkegule, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter markeret med "OP100" på den ene side og ingenting på den anden side.

Lynparza 150 mg tabletter er grønne til grågrønne, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter markeret med "OP150" på den ene side og ingenting på den anden side.

Lynparza leveres i pakninger indeholdende 56 filmovertrukne tabletter (7 blisterkort med 8 tabletter i hver), eller multipakninger indeholdende 112 (2 pakninger a 56) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.