

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lynparza 50 mg kapsler, harde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 50 mg olaparib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Hvit, ugjennomsiktig, hard kapsel i størrelse 0, merket med "OLAPARIB 50 mg" og AstraZeneca-logoen med svart trykk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Lynparza er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv *BRCA*-mutert (kimbanen og/eller somatisk) høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig respons eller delvis respons) på platinabasert kjemoterapi.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Lynparza bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i bruk av legemidler til kreftbehandling.

Pasientene må ha påvist mutasjon (enten i kimbanen eller i svulst) i gener (*BRCA*) som gir økt risiko for brystkreft før Lynparza-behandling igangsettes. *BRCA*-mutasjonsstatus bør undersøkes i et kvalifisert laboratorium ved å benytte en validert testmetode (se pkt. 5.1).

Det er begrenset med data hos pasienter med somatisk *BRCA*-muterte tumorer (se pkt. 5.1).

Genetisk rådgivning til pasienter med *BRCA*-mutasjoner bør utføres i henhold til lokalt regelverk.

### Dosering

Anbefalt dose av Lynparza er 400 mg (åtte kapsler) som skal tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 800 mg.

Pasientene bør starte behandling med Lynparza senest 8 uker etter at deres siste dose med et platina-basert regime er avsluttet.

Det er anbefalt at behandlingen fortsetter til progresjon av underliggende sykdom. Det finnes ikke data på gjentatt behandling med Lynparza ved etterfølgende tilbakefall (se pkt. 5.1).

### *Viktige doseringsforskjeller mellom Lynparza kapsler og tablett*

Lynparza kapsler (50 mg) skal ikke erstattes med Lynparza tablett (100 mg og 150 mg) på en milligram-til-milligrambasis på grunn av forskjeller i dosering og biotilgjengelighet for hver formulering. De spesifikke doseringsanbefalingene for hver formulering skal derfor følges.

### *Glemt dose*

Dersom en pasient glemmer en dose av Lynparza, skal pasienten ta neste normale dose til planlagt tidspunkt.

### *Dosejusteringer ved bivirkninger*

Behandling kan avbrytes for å håndtere bivirkninger som kvalme, oppkast, diaré og anemi. Dosereduksjon kan vurderes (se pkt. 4.8).

Den anbefalte dosereduksjonen er til 200 mg to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 400 mg).

Dersom en ytterligere dosereduksjon er nødvendig, anbefales en reduksjon til 100 mg to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 200 mg).

### *Dosejusteringer ved samtidig administrering med CYP3A-hemmere*

Samtidig bruk av kraftige eller moderate CYP3A-hemmere anbefales ikke, og alternative midler bør vurderes. Dersom en kraftig CYP3A-hemmer må administreres samtidig, anbefales det å redusere dosen av Lynparza til 150 mg to ganger daglig (tilsvarende en total daglig dose på 300 mg). Dersom en moderat CYP3A-hemmer må administreres samtidig, anbefales det å redusere dosen av Lynparza til 200 mg to ganger daglig (tilsvarende en total daglig dose på 400 mg) (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen justering av startdose er nødvendig hos eldre pasienter. Det er begrensede kliniske data hos pasienter i alderen 75 år og eldre.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) er anbefalt dose 300 mg Lynparza to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg) (se pkt. 5.2).

Lynparza kan gis til pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 51-80 ml/min) uten dosejustering.

Lynparza er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min), da sikkerhet og farmakokinetikk ikke er undersøkt hos disse pasientene. Lynparza kan brukes av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kun hvis fordelene oppveier den potensielle risikoen, og pasienten bør overvåkes nøye med tanke på nyrefunksjon og bivirkninger.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Lynparza kan administreres til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B) uten dosejustering (se pkt. 5.2). Lynparza er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), da sikkerhet og farmakokinetikk ikke er undersøkt hos disse pasientene.

#### *Ikke-kaukasiske pasienter*

Det er begrensede kliniske data tilgjengelig hos ikke-kaukasiske pasienter. Det er imidlertid ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av etnisitet (se pkt. 5.2).

#### *Pasienter med funksjonstilstand 2 til 4*

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig hos pasienter med funksjonstilstand 2 til 4.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Lynparza hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Lynparza er til peroral bruk.

På grunn av effekten av mat på absorpsjonen av olaparib, bør pasientene ta Lynparza minst én time etter mat, og bør helst avstå fra å spise i 2 timer etterpå.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming under behandling og i 1 måned etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Hematologisk toksisitet

Hematologisk toksisitet har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Lynparza, inkludert kliniske diagnoser og/eller laboratoriefunn av generelt mild eller moderat (CTCAE grad 1 eller 2) anemi, nøytropeni, trombocytopeni og lymfopeni. Pasientene bør ikke starte behandling med Lynparza før de er restituert fra hematologisk toksisitet forårsaket av tidligere kreftbehandling (hemoglobin-, blodplate- og nøytrofilverdier bør være  $\leq$  CTCAE grad 1). Fullstendig blodtelling ved "baseline" og deretter månedlig, er anbefalt de første 12 månedene av behandlingen og periodevis etter dette tidspunktet for å overvåke klinisk signifikante endringer av parametre under behandling (se pkt. 4.8).

Hvis en pasient utvikler alvorlig hematologisk toksisitet eller behov for blodtransfusjon, skal behandling med Lynparza avbrytes og hensiktsmessig hematologisk testing bør igangsettes. Dersom blodparameterne forblir klinisk unormale etter et 4 ukers doseavbrudd med Lynparza, anbefales benmargsanalyse og/eller cytogenetisk analyse av blodet.

#### Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

Forekomsten av myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi (MDS/AML) hos pasienter behandlet med Lynparza som monoterapi i kliniske studier, inkludert langvarig overlevelsesoppfølging, var  $< 1,5\%$ , og de fleste tilfellene var fatale. Behandlingsvarigheten med olaparib hos pasienter som utviklet MDS/AML var fra  $< 6$  måneder til  $> 2$  år. Alle pasientene hadde potensielt medvirkende årsaker til utviklingen av MDS/AML, ettersom de tidligere hadde mottatt platinaholdig kjemoterapi. Mange hadde også fått andre DNA-skadende midler og strålebehandling. De fleste tilfellene var hos bærere av kimcelle brystkreftgen 1 eller 2 (*gBRCA1/2*)-mutasjon. Noen av pasientene hadde tidligere hatt kreft eller benmargdysplasi. Dersom MDS og/eller AML blir diagnostisert under behandling med Lynparza, anbefales det at Lynparza seponeres og at pasienten får egnet behandling.

#### Pneumonitt

Pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert hos  $< 1,0\%$  av pasienter som ble behandlet med Lynparza i kliniske studier. De rapporterte pneumonitt-tilfellene hadde ikke et konsistent klinisk mønster og det fantes en rekke predisponerende og konfunderende faktorer (kreft og/eller metastaser i lungene, underliggende lungesykdom, røykehistorikk og/eller tidligere kjemoterapi og strålebehandling). Hvis pasienten får nye eller en forverring av respiratoriske symptomer som dyspné, hoste og feber, eller et unormalt radiologisk funn observeres i brystet, bør Lynparza-behandlingen avbrytes og utredning raskt igangsettes. Ved bekreftet pneumonitt skal Lynparza-behandlingen avbrytes og pasienten behandles hensiktsmessig.

### Embryoføtal toksisitet

På grunn av virkningsmekanismen (PARP-hemming) kan Lynparza forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne. Prekliniske studier på rotter har vist at olaparib fører til skadelige effekter på embryoføtal overlevelse og inducerer store misdannelser hos fosteret ved lavere eksponering enn det som kan forventes ved anbefalt dose på 400 mg to ganger daglig hos mennesker.

### Graviditet/prevensjon

Lynparza bør ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandlingen og i 1 måned etter å ha mottatt siste dose av Lynparza (se pkt. 4.6).

### Interaksjoner

Samtidig administrering av Lynparza med kraftige eller moderate CYP3A-hemmere anbefales ikke (se pkt. 4.5). Dersom en kraftig eller moderat CYP3A-hemmer må administreres samtidig, bør dosen av Lynparza reduseres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administrering av Lynparza med kraftige eller moderate CYP3A-induktorer anbefales ikke. I tilfelle en pasient som allerede får Lynparza behøver behandling med en kraftig eller moderat CYP3A-induktor, bør forskriver være oppmerksom på at effekten av Lynparza kan bli betydelig redusert (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

Kliniske studier med olaparib i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, inkludert DNA-skadelige midler, viser en forsterkning og forlengelse av myelosuppressiv toksisitet. Den anbefalte dosen av Lynparza ved monoterapi er ikke egnet for kombinasjon med myelosuppressive legemidler mot kreft.

Kombinasjon av olaparib med vaksiner eller immunsuppressive midler har ikke blitt undersøkt. Derfor bør man vise forsiktighet hvis disse legemidlene blir administrert samtidig med Lynparza, og pasienten bør overvåkes nøye.

### Farmakokinetiske interaksjoner

#### *Effekt av andre legemidler på olaparib*

CYP3A4/5 er isoenzymene som hovedsakelig er ansvarlige for metabolsk clearance av olaparib.

En klinisk studie for å evaluere effekten av itraconazol, en kjent CYP3A-hemmer, har vist at samtidig administrering med olaparib øker gjennomsnittlig  $C_{max}$  for olaparib med 42 % (90 % KI: 33-52 %) og gjennomsnittlig AUC med 170 % (90 % KI: 144-197 %). Kjente kraftige hemmere av dette isoenzymet (f.eks. itraconazol, telitromycin, klaritromycin, proteasehemmere forsterket med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir) eller moderate hemmere (f.eks. erytromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) er derfor ikke anbefalt sammen med Lynparza (se pkt. 4.4). Dersom kraftige eller moderate CYP3A-hemmere må administreres samtidig, bør Lynparza-dosen reduseres. Det anbefales å redusere dosen av Lynparza til 150 mg to ganger daglig (tilsvarende en total daglig dose på 300 mg) med en kraftig CYP3A-hemmer, eller 200 mg to ganger daglig (tilsvarende en total daglig dose på 400 mg) med en moderat CYP3A-hemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice under behandlingen med Lynparza, da det er en CYP3A-hemmer.

En klinisk studie for å evaluere effekten av rifampicin, en kjent CYP3A-induktor, har vist at samtidig administrering med olaparib reduserer gjennomsnittlig  $C_{max}$  for olaparib med 71 % (90 % KI: 76-67 %) og gjennomsnittlig AUC med 87 % (90 % KI: 89-84 %). Kjente kraftige induktorer av dette isoenzymet (f.eks. fenytoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital og johannesurt) er derfor ikke anbefalt sammen med Lynparza, siden det er mulig at effekten av Lynparza kan bli betydelig redusert. Størrelsen på effekten av moderate til kraftige induktorer (f.eks. efavirenz, rifabutin) på olaparibeksponering er ikke fastslått. Samtidig administrering av Lynparza med disse legemidlene er derfor heller ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

#### *Effekt av olaparib på andre legemidler*

Olaparib hemmer CYP3A4 *in vitro* og er antatt å være en svak CYP3A-hemmer *in vivo*. Det bør derfor utvises forsiktighet når sensitive CYP3A-substrater eller substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergotalkaloider, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus og kvetiapin) kombineres med olaparib. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales for pasienter som får CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu samtidig med olaparib.

Induksjon av CYP1A2, 2B6 og 3A4 er vist *in vitro*, der CYP2B6 mest sannsynlig induseres i en grad som har klinisk betydning. Olaparibs potensiale for å inducere CYP2C9, CYP2C19 og P-gp kan heller ikke utelukkes. Olaparib kan derfor ved samtidig administrering redusere eksponeringen for substrater av disse metaboliserende enzymene og transportprotein. Effekten av noen hormonelle prevensjonsmidler kan reduseres ved samtidig administrering med olaparib (se også pkt. 4.4 og 4.6).

Olaparib hemmer efflukstransportøren P-gp *in vitro* (IC<sub>50</sub>= 76 mikromM). Det kan derfor ikke utelukkes at olaparib forårsaker klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med P-gp-substrater (f.eks. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoksin og kolkisin). Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales for pasienter som får slike legemidler samtidig.

Olaparib er vist å være en hemmer av BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K *in vitro*. Det kan ikke utelukkes at olaparib kan øke eksponeringen av substrater for BCRP (f.eks. metotreksat, rosuvastatin), OATP1B1 (f.eks. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statiner og valsartan), OCT1 (f.eks. metformin), OCT2 (f.eks. serumkreatinin), OAT3 (f.eks. furosemid og metotreksat), MATE1 (f.eks. metformin) og MATE2K (f.eks. metformin). Forsiktighet bør særlig utvises dersom olaparib administreres i kombinasjon med statiner.

#### *I kombinasjon med anastrozol, letrozol og tamoksifen*

En klinisk studie har blitt utført for å vurdere olaparib i kombinasjon med anastrozol, letrozol eller tamoksifen. Ingen betydningsfulle interaksjoner ble sett med anastrozol eller letrozol. Tamoksifen reduserte eksponeringen for olaparib med 27 %. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent. Olaparib påvirker ikke farmakokinetikken til tamoksifen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner må ikke bli gravide når Lynparza benyttes og må ikke være gravide i begynnelsen av behandlingen. Før behandling bør en graviditetstest utføres på alle fertile kvinner. Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 1 måned etter siste Lynparza-dose (se pkt. 4.4.). Siden det ikke kan utelukkes at olaparib kan redusere eksponeringen for CYP2C9-substrater ved enzyminduksjon, kan effekten av noen hormonelle prevensjonsmidler bli redusert ved samtidig administrering med olaparib. En ekstra ikke-hormonell prevensjonsmetode og jevnlig graviditetstester bør derfor vurderes under behandling (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert alvorlige teratogene effekter og effekter på embryoføtal overlevelse hos rotter ved maternal systemisk eksponering som er lavere enn hos mennesker i terapeutiske doser (se pkt. 5.3). Det er ingen data på bruk av olaparib hos gravide kvinner, men basert på virkningsmekanismen til olaparib, skal Lynparza ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling og i 1 måned etter den siste dosen med Lynparza (se forrige avsnitt «Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner» for mer informasjon om prevensjon og graviditetstesting).

### Amming

Det er ingen dyrestudier på utskillelse av olaparib i morsmelk. Det er ukjent om olaparib eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Lynparza er kontraindisert under amming og i 1 måned etter den siste dosen, gitt de farmakologiske egenskapene til legemidlet (se pkt. 4.3).

## Fertilitet

Det er ingen kliniske data på fertilitet. I studier på dyr ble det ikke observert effekt på befruktning, men det er negative effekter på embryoføtal overlevelse (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lynparza har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som tar Lynparza kan oppleve tretthet (fatigue), asteni eller svimmelhet. Pasienter som opplever disse symptomene bør utvise forsiktighet ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til Lynparza som monoterapi har vært forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE 1 eller 2), og har som regel ikke krevd seponering av behandling. De hyppigste observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk Lynparza som monoterapi ( $\geq 10\%$ ) var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet (fatigue), hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet og anemi.

### Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen er basert på data fra 1248 pasienter behandlet med Lynparza som monoterapi i kliniske studier innenfor godkjent indikasjon og med anbefalt dose.

Følgende bivirkninger har blitt identifisert i kliniske studier hos pasienter med Lynparza som monoterapi hvor pasienteksponering er kjent. Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser (SOC) og deretter MedDRA foretrukket terminologi i tabell 1. Innen hvert organklasser er foretrukket terminologi presentert etter synkende frekvens og deretter synkende alvorlighet. Frekvenser av bivirkninger er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkningstabell

	<b>Bivirkninger</b>	
<b>MedDRA organklasse-system</b>	<b>Frekvens for alle grader av CTCAE</b>	<b>Frekvens for CTCAE grad <math>\geq 3</math> og høyere</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<b>Svært vanlige</b> Anemi <sup>a</sup> <b>Vanlige</b> Nøytropeni <sup>a</sup> , trombocytopeni <sup>a</sup> , leukopeni <sup>a</sup> <b>Uvanlige</b> Lymfopeni	<b>Svært vanlige</b> Anemi <sup>a</sup> <b>Vanlige</b> Nøytropeni <sup>a</sup> , trombocytopeni <sup>a</sup> , leukopeni <sup>a</sup> <b>Uvanlige</b> Lymfopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<b>Vanlige</b> Utslett <sup>a</sup> <b>Uvanlige</b> Overfølsomhet <sup>a</sup> , dermatitt <sup>a</sup>	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Nedsatt appetitt	<b>Mindre vanlige</b> Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Svimmelhet, hodepine, dysgeusi	<b>Mindre vanlige</b> Svimmelhet, hodepine

	<b>Bivirkninger</b>	
<b>MedDRA organklasse-system</b>	<b>Frekvens for alle grader av CTCAE</b>	<b>Frekvens for CTCAE grad <math>\geq 3</math> og høyere</b>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<b>Svært vanlige</b> Hoste <sup>a</sup>	<b>Mindre vanlige</b> Hoste <sup>a</sup>
Gastrointestinale sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi <b>Vanlige</b> Stomatitt, smerter i øvre del av abdomen	<b>Vanlige</b> Oppkast, diaré, kvalme <b>Mindre vanlige</b> Stomatitt, smerter i øvre del av abdomen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<b>Svært vanlige</b> Tretthet/fatigue (inkludert asteni)	<b>Vanlige</b> Tretthet/fatigue (inkludert asteni)
Undersøkelser	<b>Vanlige</b> Økt kreatinin i blod <b>Mindre vanlige</b> Økt gjennomsnittlig celle volum <sup>b</sup>	<b>Mindre vanlige</b> Økt kreatinin i blod

<sup>a</sup> Anemi omfatter foretrukne betegnelser (PT, «preferred term») for anemi, redusert hemoglobin, redusert antall røde blodceller, erytropeni og redusert hematokrit. Nøytropeni omfatter foretrukne betegnelser (PT) for nøytropeni, granulocytopeni, redusert antall granulocytter og redusert antall nøytrofile, febril nøytropeni, nøytropen infeksjon og nøytropen sepsis. Trombocytopeni omfatter foretrukne betegnelser (PT) for trombocytopeni, redusert antall blodplater, redusert produksjon av blodplater og redusert «plateleterit». Leukopeni omfatter foretrukne betegnelser (PT) for leukopeni og redusert antall hvite blodceller. Hoste omfatter foretrukne betegnelser (PT) for hoste og produktiv hoste. Utslett omfatter foretrukne betegnelser (PT) for utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, eksfoliativt utslett og generalisert erytem. Overfølsomhet omfatter foretrukne betegnelser (PT) for overfølsomhet og legemiddeloverfølsomhet.

<sup>b</sup> Dermatitt omfatter foretrukne betegnelser (PT) for dermatitt, allergisk dermatitt og eksfoliativ dermatitt. Representerer forekomsten av laboratoriefunn av økt gjennomsnittlig celle volum fra baseline til over ULN (øvre normalgrense), ikke fra rapporterte bivirkninger.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Hematologisk toksisitet*

Anemi og andre hematologiske toksisiteter var generelt av lav grad (CTCAE grad 1 eller 2). Det ble imidlertid rapportert CTCAE grad 3 og høyere. Anemi var den vanligste bivirkningen av CTCAE grad  $\geq 3$  rapportert i kliniske studier. Median tid til anemi inntraff for første gang var omtrent 4 uker (omtrent 7 uker for hendelser av CTCAE grad  $\geq 3$ ). Anemi ble håndtert med doseavbrudd og -reduksjoner (se pkt. 4.2) og, ved behov, med blodtransfusjoner. I studie 19 var forekomsten av anemi 22,8 % (CTCAE grad  $\geq 3$  7,4 %) og forekomsten av doseavbrudd, -reduksjoner og seponering på grunn av anemi var henholdsvis 2,9 %, 3,7 % og 0 %. Totalt 10,3 % av pasienter behandlet med olaparib hadde behov for én eller flere blodtransfusjoner i løpet av behandlingen. Det har blitt vist et eksponering-responsforhold mellom olaparib og reduksjon av hemoglobin. I kliniske studier med Lynparza var forekomsten av CTCAE grad  $\geq 2$  endringer (reduksjon) fra baseline i hemoglobin 20 %, absolutt nøytrofile 15 %, blodplater 5 %, lymfocytter 30 % og leukocytter 20 % (alle % tilnærmet).

Forekomsten av økning i gjennomsnittlig celle volum fra lavt eller normalt ved baseline til over ULN var omtrent 55 %. Nivåene virket å gå tilbake til normalt etter behandlingsavslutning og virket ikke å ha noen kliniske konsekvenser.



Fullstendig blodtelling ved "baseline" og deretter månedlig, er anbefalt de første 12 månedene av behandlingen og periodevis etter dette tidspunktet for å overvåke klinisk signifikante endringer av parametere under behandling, som kan kreve doseavbrudd eller -reduksjon og/eller ytterligere behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Andre laboratoriefunn*

I kliniske studier med Lynparza var forekomsten av CTCAE grad  $\geq 2$  endring (økning) fra baseline i kreatinin i blodet omtrent 15 %. Data fra en dobbeltblindet placebo-kontrollert studie viste en median økning på opptil 23 % som holdt seg stabilt over tid og gikk tilbake til baseline etter behandlingsavslutning, uten synlige sekveler. 90 % av pasientene hadde kreatininverdier på CTCAE grad 0 ved baseline og 10 % hadde verdier på CTCAE grad 1 ved baseline.

#### *Kvalme og oppkast*

Kvalme ble generelt rapportert svært tidlig, og inntraff første gang innen den første måneden av behandling med Lynparza hos størstedelen av pasientene. Oppkast ble rapportert tidlig, og inntraff første gang i løpet av de første to månedene av behandling med Lynparza hos størstedelen av pasientene. Både kvalme og oppkast ble rapportert å komme periodevis for de fleste pasientene, og kan håndteres med doseringsavbrudd, dosereduksjon og/eller antiemetika. Antiemetisk profylakse er ikke påkrevd.

#### Pediatrik populasjon

Ingen studier er blitt utført hos pediatriske pasienter.

#### Andre spesielle populasjoner

Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig hos eldre (alder  $\geq 75$  år) og ikke-kaukasiske pasienter .

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Symptomene på overdose er ikke fastslått og det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av Lynparza. Ved overdose bør legen igangsette generelle støttende tiltak og gi pasienten symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X46

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Olaparib er en potent hemmer av humane poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymer, og har vist seg å hemme veksten av selekterte tumorceller *in vitro* og tumorvekst *in vivo*, enten som eneste behandling eller i kombinasjon med etablerte kjemoterapier.

PARP er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkeltrådbrudd. En viktig del av PARP-indusert reparasjon krever at PARP modifierer seg selv etter kromatinmodifisering, og deretter dissosierer fra DNA for å gi tilgangen til baseutkittingsreparasjon (BER)-enzymer. Når olaparib er bundet til det aktive setet til DNA-tilknyttet PARP, forhindrer det dissosiasjon av PARP og låser det fast til DNA, og blokkerer dermed for reparasjon. I replikerende celler fører dette til DNA-dobbeltrådbrudd (DSB) når replikasjonsgaflene møter PARP-DNA-addukten. I normale celler vil homolog

rekombinasjonsreparasjon (HRR), som krever funksjonelle *BRCA1*- og *2*-gener, reparerer disse DNA-DSB effektivt. I fravær av funksjonell *BRCA1* eller *2*, kan ikke DNA-DSB reparerer via HRR. I stedet blir alternative og feilutsatte signalveier aktivert, slik som ikke-homolog endesammenbinding (NHEJ), som fører til økt genomisk ustabilitet. Etter flere runder med replikasjon, kan genomisk ustabilitet nå uakseptabelt nivå og føre til at kreftceller dør, da kreftceller har en høy DNA-skadebelastning i forhold til normale celler.

I *in vivo*-modeller med manglende *BRCA*, resulterte olaparib, gitt etter platinabehandlingen, i en forsinkelse i tumorprogresjon og en økning i total overlevelse sammenlignet med platinabehandling alene.

#### Påvisning av *BRCA*-mutasjon

Pasienter er berettiget Lynparza-behandling hvis de har fått bekreftet en skadelig eller mistenkt skadelig *BRCA*-mutasjon (dvs. en mutasjon som forstyrrer normal genfunksjon) enten i kimbanen eller i svulsten (påvist ved hjelp av en egnet validert test).

#### Klinisk effekt

Sikkerhet og effekt av olaparib som vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv (PSR) høygradig serøs ovarialkreft, inkludert egglederkreft eller primær peritoneal kreft, etter behandling med to eller flere platina-baserte regimer, ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase II-studie (studie 19). Studien sammenlignet effekten av olaparib gitt som vedlikeholdsbehandling inntil progresjon med ingen vedlikeholdsbehandling av 265 (136 olaparib og 129 placebo) pasienter med PSR serøs ovarialkreft som responderte (CR [fullstendig respons] eller PR [delvis respons]), bekreftet iht. RECIST og/eller iht. CA-125-kriteriet definert av Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (minst 50 % reduksjon i CA-125-nivået fra den siste prøven før behandling, bekreftet 28 dager senere), etter å ha fullført to eller flere tidligere platina-baserte kjemoterapier. Det primære endepunktet var PFS (progresjonsfri overlevelse) basert på utprøvers vurdering ved bruk av RECIST 1.0. Sekundære endepunkter for effekt inkluderte OS (total overlevelse), DCR (sykdomskontrollrate) definert som bekreftet CR/PR+SD (stabil sykdom), HRQoL (helserelatert livskvalitet) og sykdomsrelaterte symptomer. Eksplorative analyser av tid til første påfølgende behandling eller død (TFST), og tid til andre påfølgende behandling eller død (TSST-tilnærmet PFS2), ble også gjennomført.

Kun PSR-pasienter med delvis platinasensitiv sykdom (platinafritt intervall på 6 til 12 måneder) og pasienter med platinasensitiv sykdom (platinafritt intervall på > 12 måneder) som responderte etter å ha fullført siste platinabaserte kjemoterapi ble inkludert. Pasientene kunne ikke tidligere ha mottatt olaparib eller annen PARP-hemmende behandling. Pasientene kunne tidligere ha mottatt bevacizumab, unntatt i regimet umiddelbart før randomisering. Gjentatt behandling med olaparib var ikke tillatt etter progresjon på olaparib.

Pasientene ble randomisert 40 dager (median) ut i studien etter å ha fullført sin siste platina-baserte kjemoterapi. Pasientene hadde i gjennomsnitt fått 3 tidligere kjemoterapiregimer (fra 2-11) og 2,6 tidligere platina-baserte kjemoterapier (fra 2-8). Platinafritt intervall var > 12 måneder hos 60 % og > 6-12 måneder hos 40 % av pasientene. Respons på tidligere platinabasert kjemoterapi var fullstendig hos 45 % og delvis hos 55 % av pasientene. I olaparib- og placebo-armene hadde henholdsvis 6 % og 5 % av pasientene fått bevacizumab tidligere.

Pasienter i olaparib-gruppen fortsatte å motta behandling lenger enn pasientene i placebogruppen. Totalt 32 (23,5 %) pasienter fikk behandling i  $\geq 2$  år i olaparib-gruppen sammenlignet med 5 (3,9 %) pasienter i placebogruppen. Totalt 18 (13,2 %) pasienter fikk behandling i  $\geq 5$  år i olaparib-gruppen sammenlignet med 1 (0,8 %) pasient i placebogruppen.

Studien nådde sitt primære mål ved å vise en statistisk signifikant forbedring av PFS for olaparib sammenlignet med placebo i den samlede populasjonen, med en hasard ratio (HR) på 0,35 (95 % KI 0,25-0,49,  $p < 0,00001$ , median 8,4 måneder olaparib vs. 4,8 måneder placebo). Ved den avsluttende OS-analysen (data cut off (DCO) 9. mai 2016) ved 79 % modenhet var HR for olaparib sammenlignet

med placebo 0,73 (95 % KI 0,55-0,95,  $p = 0,02138$  (møtte ikke det forhåndsdefinerte signifikansnivået på  $< 0,0095$ ), median 29,8 måneder olaparib vs. 27,8 måneder placebo).

Forhåndsplanlagt undergruppeanalyse av *BRCA*-mutasjonsstatus identifiserte pasienter med *BRCA*-mutert ovarialkreft ( $n=136$ , 51,3 %) som den undergruppen som hadde størst klinisk nytte av olaparib som monoterapi til vedlikeholdsbehandling. Det var ikke nødvendig med tegn på *BRCA1/2*-mutasjon for å bli inkludert (*BRCA*-mutasjonsstatus for noen pasienter ble bestemt retrospektivt). 10 pasienter i olaparib-armen og 10 pasienter i placebo-armen ble definert som å ha somatisk *BRCA1/2*-mutasjon. Det forelå ingen strategi for multippel testing for undergruppeanalysene.

Hos pasienter med *BRCA*-mutasjon ( $n=136$ ) var det en statistisk signifikant forbedring i PFS, TFST og TSST. Median forbedring av PFS var 6,9 måneder mer enn placebo for olaparib-behandlede pasienter (HR 0,18, 95 % KI 0,10-0,31,  $p < 0,00001$ ; median 11,2 måneder versus 4,3 måneder). Utprovers vurdering av PFS var konsistent med en blindet uavhengig sentral radiologisk vurdering av PFS. Ved den avsluttende analysen (DCO 9. mai 2016) var tiden fra randomisering til starten på første påfølgende behandling eller død (TFST) 9,4 måneder lengre for olaparib-behandlede pasienter (HR 0,33, 95 % KI 0,22-0,49,  $p < 0,00001$ ; median 15,6 måneder versus 6,2 måneder). Tiden fra randomisering til starten på andre påfølgende behandling eller død (TSST) var 6,1 måneder lengre for olaparib-behandlede pasienter (HR 0,43, 95 % KI 0,29-0,64,  $p=0,00003$ ; median 21,4 måneder versus 15,3 måneder). For det sekundære endepunktet OS var HR for olaparib sammenlignet med placebo 0,62 (95 % KI 0,42-0,93,  $p=0,02140$ , median 34,9 måneder vs. 30,2 måneder) (tabell 2). I gruppen som fikk olaparib fortsatte 28,4 % av pasientene behandlingen i  $\geq 2$  år og 14,9 % i  $\geq 5$  år. I gruppen som fikk placebo fortsatte 8,1 % av pasientene behandlingen i  $\geq 2$  år og 1,6 % i  $\geq 5$  år. Innenfor den *BRCA*-muterte populasjonen var sykdomskontrollraten ved 24 uker på henholdsvis 57 % og 24 % for pasienter i olaparib- og placebogruppen.

Ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert mellom olaparib og placebo i pasientrapporterte symptomer eller HRQoL målt ved grader av forbedring og forverring i "FACT/NCCN Ovarian Symptom Index" (FOSI), "Trial Outcome Index" (TOI) og "Functional Analysis of Cancer Therapy-Ovarian total score" (FACT-O total).

De viktigste effektresultatene fra studie 19 hos pasienter med *BRCA*-mutasjon er presentert i tabell 2 og figur 1 og 2.

Tabell 2 Oppsummering av de viktigste resultatene hos pasienter med *BRCA*-mutert PSR ovarialkreft i studie 19

<b>PFS (DCO 30. juni 2010)</b>	<b>n (hendelser/pasienter) (%)</b>	<b>Median PFS (måneder)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-verdi<sup>*</sup> (2-sidig)</b>
olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	< 0,00001
placebo	46/62 (74)	4,3			
<b>TSST- tilnærmet PFS2 (DCO 9. mai 2016)</b>	<b>n</b>	<b>Median TSST (måneder)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-verdi<sup>*</sup> (2-sidig)</b>
olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
placebo	56/62 (90)	15,3			
<b>OS (73 % modenhet) (DCO 9. mai 2016)</b>	<b>N</b>	<b>Median OS (måneder)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-verdi<sup>*</sup> (2-sidig)</b>
olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140

placebo <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,2			
----------------------	------------	------	--	--	--

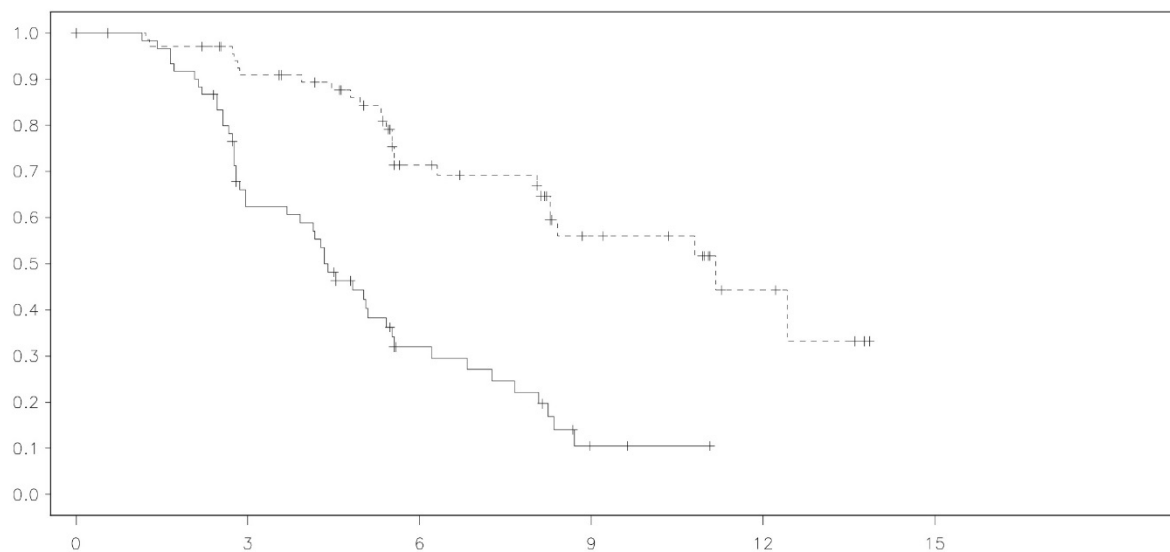
\* Det forelå ingen strategi for multippel testing for undergruppeanalysene

<sup>a</sup> HR=hasard ratio. En verdi < 1 favoriserer olaparib. Analysen ble utført ved hjelp av en Cox-proporsjonal hasard-modell med faktorer for behandling, etnisk bakgrunn, platinasensitivitet og respons på siste platinaterapi.

<sup>b</sup> Omtrent en fjerdedel av pasientene som ble behandlet med placebo i den *BRCA*-muterte undergruppen (14/62, 22,6 %) fikk en påfølgende PARP-hemmer.

<sup>N</sup> Antall hendelser/antall randomiserte pasienter; bd to ganger daglig, OS total overlevelse; PFS progresjonsfri overlevelse; KI konfidensintervall; DCO data cut off, TSST tid fra randomisering til starten av andre påfølgende behandling eller død.

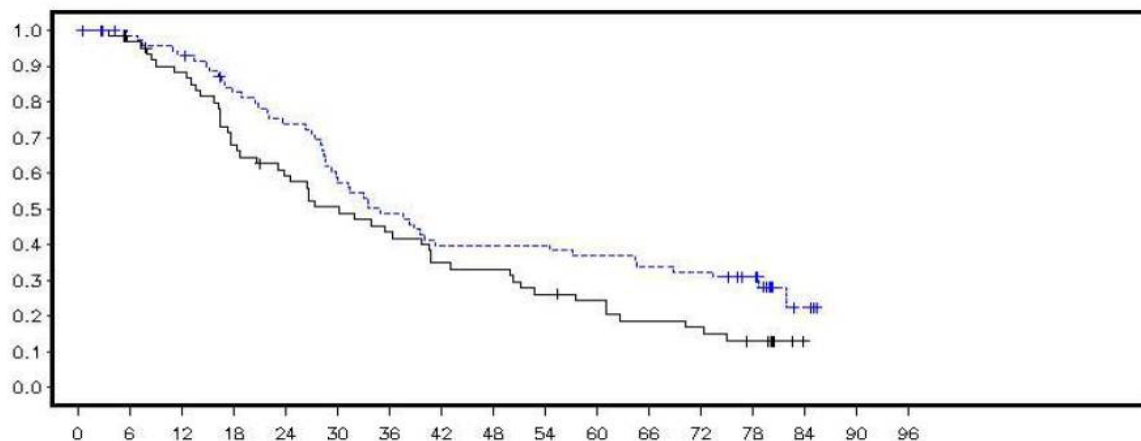
Figur 1 Studie 19: Kaplan-Meier-kurve av PFS hos pasienter med *BRCA*-mutasjon (53 % modenhet - vurdert av utprøver)



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 ganger daglig, \_\_\_\_\_placebo, x-akse=tid fra randomisering i måneder, y-akse=PFS (progresjonsfri overlevelse), n-olaparib= antall pasienter med risiko-olaparib, n-placebo=antall pasienter med risiko-placebo

Figur 2 Studie 19: Kaplan-Meier-kurve av OS hos pasienter med *BRCA*-mutasjon (73 % modenhet)



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 ganger daglig, \_\_\_\_ placebo, x-akse=tid fra randomisering i måneder, y akse=PFS (progresjonsfri overlevelse), n-olaparib= antall pasienter med risiko-olaparib, n-placebo=antall pasienter med risiko-placebo

I studie 19 ble det identifisert 20 pasienter med en somatisk *BRCA*-mutasjon i tumor (men villtype i kimbanen). De begrensede data for disse pasientene med somatisk *BRCA* (*sBRCA*)-mutasjon i tumor viste at det ble rapportert færre tilfeller av progresjon eller død i forbindelse med olaparib sammenlignet med placebo (tabell 3).

Tabell 3 Oppsummering av progresjonsfri overlevelse og total overlevelse: *sBRCA*-mutert populasjon i studie 19

	<b>n hendelser/pasienter (%)</b>
<b>PFS</b>	
olaparib 400 mg bd	3/10 (30 %)
placebo	8/10 (80 %)
<b>OS</b>	
olaparib 400 mg bd	6/10 (60 %)
placebo	8/10 (80 %)

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lynparza i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen, ved ovarialkarsinom (unntatt rhabdomyosarkom og tumorer utgått fra kimceller) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til olaparib ved en daglig dose på 400 mg to ganger daglig i kapselform er kjennetegnet ved en tilsynelatende plasmaclearance på ~ 8,6 l/t, et tilsynelatende distribusjonsvolum på ~ 167 l og en terminal halveringstid på 11,9 timer.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av olaparib i kapselform er absorpsjonen rask, og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis mellom 1 til 3 timer etter dosering. Ved gjentatt dosering er det ingen markant akkumulering, med steady state oppnådd innen ~ 3 til 4 dager.

Samtidig administrering med mat reduserte absorpsjonshastigheten ( $t_{max}$  forsinket med 2 timer) og økte absorpsjonsgraden av olaparib marginalt (AUC økte med ca. 20 %). Derfor anbefales det at pasienten tar Lynparza minst én time etter mat, og bør helst avstå fra å spise i 2 timer etterpå (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Proteinbindingen av olaparib *in vitro*, er omtrent 82 % ved klinisk relevante konsentrasjoner på 10 mikrog/ml.

Proteinbindingen av olaparib i humant plasma *in vitro* var doseavhengig. Den bundne fraksjonen var omtrent 91 % ved 1 mikrog/ml og ble redusert til 82 % ved 10 mikrog/ml og til 70 % ved 40 mikrog/ml. I løsninger med rensede proteiner var fraksjonen av olaparib bundet til albumin omtrent

56 %. Dette var uavhengig av konsentrasjonen av olaparib. Ved å bruke samme assay var fraksjonen bundet til alfa-1-syre glykoprotein 29 % ved 10 mikrog/ml, med en trend som viste redusert binding ved høyere konsentrasjoner.

#### Biotransformasjon

CYP3A4/5 ble vist å være de enzymene som primært var ansvarlige for metabolismen av olaparib *in vitro* (se pkt. 4.5).

Etter oral dosering av <sup>14</sup>C-olaparib til kvinnelige pasienter, besto uforandret olaparib for det meste av den sirkulerende radioaktiviteten i plasma (70 %) og var hovedkomponenten som ble funnet i både urin og feces (henholdsvis 15 % og 6 % av dosen). Metabolismen av olaparib er omfattende. Majoriteten av metabolismen kunne tillegges oksidasjonsreaksjoner hvor en rekke av de dannede komponentene gjennomgikk en påfølgende glukuronid- eller sulfatkonjugering. Opptil 20, 37 og 20 metabolitter ble påvist i henholdsvis plasma, urin og feces, hvor flertallet representerte < 1 % av dosert materiale. En ringåpnet piperazin-3-ol-del, og to monooksygenerte metabolitter (hver ~ 10 %) var de sirkulerende hovedkomponentene, hvor en av de monooksygenerte metabolittene også var hovedmetabolitt i ekskretene (6 % og 5 % av radioaktiviteten i henholdsvis urin og feces).

*In vitro* olaparib ga lite/ingen hemming av UGT2B7, eller CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, og forventes ikke å være en klinisk signifikant tidsavhengig hemmer av noen av disse CYP-enzymene. Olaparib hemmet UGT1A1 *in vitro*; imidlertid tyder PBPK-modellering på at dette ikke er klinisk viktig. Olaparib er et substrat for efflukstransportøren P-gp *in vitro*. Dette er imidlertid trolig ikke av klinisk betydning (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 hemmer av OATP1B3, OAT1 eller MRP2.

#### Eliminasjon

Etter en enkeltdose av <sup>14</sup>C-olaparib, ble ~ 86 % av den doserte radioaktiviteten gjenvunnet i løpet av en 7-dagers oppsamlingsperiode, ~ 44 % via urinen og ~ 42 % via feces. Hovedandelen av materialet ble utskilt som metabolitter.

#### Spesielle populasjoner

I populasjonsfarmakokinetiske analyser var pasientens alder, kroppsvekt og etnisitet (inkludert kaukasiske og japanske pasienter) ikke signifikante kovariater.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 51-80 ml/min) økte AUC med 24 % og C<sub>max</sub> med 15 % sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Ingen dosejustering av Lynparza er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) økte AUC med 44 % og C<sub>max</sub> med 26 % sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering av Lynparza er anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) økte AUC med 15 % og C<sub>max</sub> med 13 %, og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) økte AUC med 8 % og C<sub>max</sub> sank med 13 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Dosejustering av Lynparza er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

#### Pediatrik populasjon

Ingen studier er utført for å undersøke farmakokinetikken til olaparib hos pediatriske pasienter.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Gentoksisitet

Olaparib viste ikke mutagent potensiale, men var klastogent i pattedyrceller *in vitro*. Ved peroral dosering til rotter induserte olaparib mikrokjerner i benmargen. Denne klastogeniteten er konsistent med kjent farmakologi for olaparib og indikerer potensial for gentoksisitet hos mennesker.

#### Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudier på opptil 6 måneders varighet med gjentatt dosering til rotter og hunder, var daglige perorale doser av olaparib godt tolerert. Hovedorganet som primært ble toksisk angrepet var beinmargen for begge arter, med tilhørende endringer i perifere hematologiske parametere. Disse endringene var reversible innen 4 uker etter avsluttet dosering. Hos rotter ble det også sett minimalt med degenerative påvirkninger på mage-tarmkanalen. Disse funnene forekom ved lavere eksponering enn de som var sett klinisk. *Ex-vivo* studier med humane benmargsceller viste også at direkte eksponering for olaparib kan resultere i toksisitet hos benmargsceller.

#### Reproduksjonstoksikologi

I en fertilitetsstudie hvor hunnrotter ble dosert inntil implantasjon, ble ikke paring og drektighetsraten påvirket, men en lengre brunstperiode ble observert hos noen dyr. Det var imidlertid en svak reduksjon i embryoføtal overlevelse.

I embryoføtale utviklingsstudier i rotter og ved dosenivåer som ikke induserte signifikant maternal toksisitet, forårsaket olaparib redusert embryoføtal overlevelse, redusert fostervekt og misdannelser under fosterutvikling, inkludert store misdannelser i øye (f.eks. anoftalmi, mikroftalmi), abnormaliteter i ryggvirvel/ribbein, samt viscerale misdannelser og skjelettmisdannelser.

#### Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med olaparib.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Kapselinnhold

Lauroylmakrogol-32 glyserider

#### Kapselskall

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Gellan gummi (E418)

Kaliumacetat

#### Trykkfarge

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

2 år.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. Alle kapsler som har vært fryst må kastes.

Lynparza kapsler kan oppbevares ved høyst 30 °C i inntil 3 måneder. Etter dette må kapslene kastes.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE plastboks med barnesikret lukkeanordning som inneholder 112 harde kapsler.

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

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2014

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lynparza 100 mg filmdrasjerte tabletter

Lynparza 150 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lynparza 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg olaparib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lynparza 100 mg filmdrasjerte tabletter

Gul til mørk gul, oval, bikonveks tablett, preget med «OP100» på den ene siden og med glatt overflate på den andre.

Lynparza 150 mg filmdrasjerte tabletter

Grønn til grågrønn, oval, bikonveks tablett, preget med «OP150» på den ene siden og med glatt overflate på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Lynparza er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Lynparza bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i bruk av legemidler til kreftbehandling.

#### Dosering

Lynparza er tilgjengelig som tabletter à 100 mg og 150 mg.

Anbefalt dose av Lynparza er 300 mg (to tabletter à 150 mg) som skal tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. Tablett à 100 mg er tilgjengelig for dosereduksjon.

Pasientene bør starte behandling med Lynparza senest 8 uker etter at deres siste dose med et platina-basert regime er avsluttet.

Det er anbefalt at behandlingen fortsetter til progresjon av underliggende sykdom. Det finnes ikke data på gjentatt behandling med Lynparza ved etterfølgende tilbakefall (se pkt. 5.1).

#### *Viktige doseringsforskjeller mellom Lynparza tabletter og kapsler*

Lynparza tabletter (100 mg og 150 mg) skal ikke erstattes med Lynparza kapsler (50 mg) på en milligram-til-milligrambasis på grunn av forskjeller i dosering og biotilgjengelighet mellom formuleringene. De spesifikke doseringsanbefalingene for hver formulering skal derfor følges.

#### *Glemt dose*

Dersom en pasient glemmer en dose av Lynparza, skal pasienten ta neste normale dose til planlagt tidspunkt.

#### *Dosejusteringer ved bivirkninger*

Behandling kan avbrytes for å håndtere bivirkninger som kvalme, oppkast, diaré og anemi.

Dosereduksjon kan vurderes (se pkt. 4.8).

Den anbefalte dosereduksjonen er til 250 mg (én tablett à 150 mg og én tablett à 100 mg) to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 500 mg).

Dersom en ytterligere dosereduksjon er nødvendig, anbefales en reduksjon til 200 mg (to tabletter à 100 mg) to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 400 mg).

#### *Dosejusteringer ved samtidig administrering med CYP3A-hemmere*

Samtidig bruk av kraftige eller moderate CYP3A-hemmere anbefales ikke, og alternative midler bør vurderes. Dersom en kraftig CYP3A-hemmer må administreres samtidig, anbefales det å redusere dosen av Lynparza til 100 mg (én tablett à 100 mg) to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 200 mg). Dersom en moderat CYP3A-hemmer må administreres samtidig, anbefales det å redusere dosen av Lynparza til 150 mg (én tablett à 150 mg) to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 300 mg) (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen justering av startdose er nødvendig hos eldre pasienter. Det er begrensede kliniske data hos pasienter i alderen 75 år og eldre.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) er anbefalt dose av Lynparza 200 mg (to tabletter à 100 mg) to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 400 mg) (se pkt. 5.2).

Lynparza kan gis til pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 51-80 ml/min) uten dosejustering.

Lynparza er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance  $\leq$  30 ml/min), da sikkerhet og farmakokinetikk ikke er undersøkt hos disse pasientene. Lynparza kan brukes av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kun hvis fordelene oppveier den potensielle risikoen, og pasienten bør overvåkes nøye med tanke på nyrefunksjon og bivirkninger.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Lynparza kan administreres til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B) uten dosejustering (se pkt. 5.2). Lynparza er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med

alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), da sikkerhet og farmakokinetikk ikke er undersøkt hos disse pasientene.

#### *Ikke-kaukasiske pasienter*

Det er begrensede kliniske data tilgjengelig hos ikke-kaukasiske pasienter. Det er imidlertid ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av etnisitet (se pkt. 5.2).

#### *Pasienter med funksjonstilstand 2 til 4*

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig hos pasienter med funksjonstilstand 2 til 4.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Lynparza hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Lynparza er til peroral bruk.

Lynparza tabletter skal svelges hele og ikke tygges, knuses, løses opp eller deles. Lynparza tabletter kan tas uten hensyn til måltider.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming under behandling og i 1 måned etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Hematologisk toksisitet

Hematologisk toksisitet har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Lynparza, inkludert kliniske diagnoser og/eller laboratoriefunn av generelt mild eller moderat (CTCAE grad 1 eller 2) anemi, nøytropeni, trombocytopeni og lymfopeni. Pasienter bør ikke starte behandling med Lynparza før de er restituert fra hematologisk toksisitet forårsaket av tidligere kreftbehandling (hemoglobin-, blodplate- og nøytrofilverdier bør være  $\leq$ CTCAE grad 1). Blødtelling før behandlingsoppstart og deretter månedlig, er anbefalt de første 12 månedene av behandlingen og periodevis etter dette tidspunktet for å overvåke klinisk signifikante endringer av verdiene under behandling (se pkt. 4.8).

Hvis en pasient utvikler alvorlig hematologisk toksisitet eller behov for blodtransfusjon, skal behandling med Lynparza avbrytes og hensiktsmessig hematologisk testing bør igangsettes. Dersom blodparameterne forblir klinisk unormale etter et 4 ukers doseavbrudd med Lynparza, anbefales benmargsanalyse og/eller cytogenetisk analyse av blodet.

#### Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi

Forekomsten av myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi (MDS/AML) hos pasienter behandlet med Lynparza som monoterapi i kliniske studier, inkludert langvarig overlevelsesoppfølging, var  $< 1,5\%$ , og de fleste tilfellene var fatale. Behandlingsvarigheten med olaparib hos pasienter som utviklet MDS/AML var fra  $< 6$  måneder til  $> 2$  år. Det er begrensede data med lenger eksponeringsvarighet. Alle pasientene hadde potensielt medvirkende årsaker til utviklingen av MDS/AML, ettersom de tidligere hadde mottatt platinaholdig kjemoterapi. Mange hadde også fått andre DNA-skadende midler og strålebehandling. De fleste tilfellene var hos bærere av kimcelle brystkreftgen 1 eller 2 (*gBRCA1/2*)-mutasjon. Noen av pasientene hadde tidligere hatt kreft eller benmargdysplasi. Dersom MDS og/eller AML bekreftes under behandling med Lynparza, anbefales det at Lynparza seponeres og at pasienten får egnet behandling.

#### Pneumonitt

Pneumonitt, inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert hos  $< 1,0\%$  av pasienter som ble behandlet med Lynparza i kliniske studier. De rapporterte pneumonitt-tilfellene hadde ikke et konsistent klinisk

mønster, og det fantes en rekke predisponerende og konfunderende faktorer (kreft og/eller metastaser i lungene, underliggende lungesykdom, røykehistorikk og/eller tidligere kjemoterapi og strålebehandling). Hvis pasienter får nye, eller en forverring av respiratoriske symptomer som dyspné, hoste og feber, eller et unormalt radiologisk funn observeres i brystet, bør behandlingen med Lynparza avbrytes og utredning raskt igangsettes. Ved bekreftet pneumonitt skal behandlingen med Lynparza seponeres og pasienten behandles hensiktsmessig.

#### Embryoføtal toksisitet

På grunn av virkningsmekanismen (PARP-hemming) kan Lynparza forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne. Prekliniske studier på rotter har vist at olaparib fører til skadelige effekter på embryoføtal overlevelse og inducerer store misdannelser hos fosteret ved lavere eksponering enn det som kan forventes ved anbefalt dose på 300 mg to ganger daglig hos mennesker.

#### Graviditet/prevensjon

Lynparza bør ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandlingen og i 1 måned etter å ha mottatt siste dose av Lynparza (se pkt. 4.6).

#### Interaksjoner

Samtidig administrering av Lynparza med kraftige eller moderate CYP3A-hemmere anbefales ikke (se pkt. 4.5). Dersom en kraftig eller moderat CYP3A-hemmer må administreres samtidig, bør dosen av Lynparza reduseres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administrering av Lynparza med kraftige eller moderate CYP3A-induktorer anbefales ikke. I tilfelle en pasient som allerede får Lynparza behøver behandling med en kraftig eller moderat CYP3A-induktor, bør forskriver være oppmerksom på at effekten av Lynparza kan bli betydelig redusert (se pkt. 4.5).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Farmakodynamiske interaksjoner

Kliniske studier med olaparib i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, inkludert DNA-skadelige midler, viser en forsterkning og forlengelse av myelosuppressiv toksisitet. Den anbefalte dosen av Lynparza ved monoterapi er ikke egnet for kombinasjon med myelosuppressive legemidler mot kreft.

Kombinasjonen av olaparib med vaksiner eller immunsuppressive midler har ikke blitt undersøkt. Derfor bør man utvise forsiktighet hvis disse legemidlene blir administrert samtidig med Lynparza, og pasienter bør overvåkes nøye.

#### Farmakokinetiske interaksjoner

##### *Effekt av andre legemidler på olaparib*

CYP3A4/5 er isoenzymene som hovedsakelig er ansvarlige for metabolsk clearance av olaparib.

En klinisk studie for å evaluere effekten av itraconazol, en kjent CYP3A-hemmer, har vist at samtidig administrering med olaparib øker gjennomsnittlig  $C_{max}$  for olaparib med 42 % (90 % KI: 33-52 %) og gjennomsnittlig AUC med 170 % (90 % KI: 144-197 %). Kjente kraftige hemmere av dette isoenzymet (f.eks. itraconazol, telitromycin, klaritromycin, proteasehemmere forsterket med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir) eller moderate hemmere (f.eks. erytromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) er derfor ikke anbefalt sammen med Lynparza (se pkt. 4.4). Dersom kraftige eller moderate CYP3A-hemmere må administreres samtidig, bør Lynparza-dosen reduseres. Det anbefales å redusere dosen av Lynparza til 100 mg to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 200 mg) med en kraftig CYP3A-hemmer, eller 150 mg to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på totalt 300 mg) med en moderat CYP3A-hemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Det anbefales heller ikke å drikke grapefruktjuice under behandlingen med Lynparza, da det er en CYP3A-hemmer.

En klinisk studie for å evaluere effekten av rifampicin, en kjent CYP3A-induktor, har vist at samtidig administrering med olaparib reduserer gjennomsnittlig  $C_{max}$  for olaparib med 71 % (90 % KI:

76-67 %) og gjennomsnittlig AUC med 87 % (90 % KI: 89-84 %). Kjente kraftige induktorer av dette isoenzymet (f.eks. fenytoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital og johannesurt) er derfor ikke anbefalt sammen med Lynparza, siden det er mulig at effekten av Lynparza kan bli betydelig redusert. Størrelsen på effekten av moderate til kraftige induktorer (f.eks. efavirenz, rifabutin) på olaparibeksponering er ikke fastslått. Samtidig administrering av Lynparza med disse legemidlene er derfor heller ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

#### *Effekt av olaparib på andre legemidler*

Olaparib hemmer CYP3A4 *in vitro* og er antatt å være en svak CYP3A-hemmer *in vivo*. Det bør derfor utvises forsiktighet når sensitive CYP3A-substrater eller substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergotalkaloider, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus og kvetiapin) kombineres med olaparib. Hensiktsmessig klinisk overvåking anbefales for pasienter som får CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu samtidig med olaparib.

Induksjon av CYP1A2, 2B6 og 3A4 er vist *in vitro*, der CYP2B6 mest sannsynlig induseres i en grad som har klinisk betydning. Olaparibs potensial for å inducere CYP2C9, CYP2C19 og P-gp kan heller ikke utelukkes. Olaparib kan derfor ved samtidig administrering redusere eksponeringen for substrater av disse metaboliserende enzymene og transportprotein. Effekten av noen hormonelle prevensjonsmidler kan reduseres ved samtidig administrering med olaparib (se også pkt. 4.4 og 4.6).

Olaparib hemmer efflukstransportøren P-gp *in vitro* (IC<sub>50</sub> = 76 mikrom). Det kan derfor ikke utelukkes at olaparib forårsaker klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med P-gp-substrater (f.eks. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoksin og kolkisin). Hensiktsmessig klinisk overvåking anbefales for pasienter som får slike legemidler samtidig.

Olaparib er vist å være en hemmer av BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K *in vitro*. Det kan ikke utelukkes at olaparib kan øke eksponeringen av substrater for BCRP (f.eks. metotreksat, rosuvastatin), OATP1B1 (f.eks. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statiner og valsartan), OCT1 (f.eks. metformin), OCT2 (f.eks. serumkreatinin), OAT3 (f.eks. furosemid og metotreksat), MATE1 (f.eks. metformin) og MATE2K (f.eks. metformin). Forsiktighet bør særlig utvises dersom olaparib administreres i kombinasjon med et statin.

#### *I kombinasjon med anastrozol, letrozol og tamoksifen*

En klinisk studie har blitt utført for å vurdere olaparib i kombinasjon med anastrozol, letrozol eller tamoksifen. Ingen betydningsfulle interaksjoner ble sett med anastrozol eller letrozol. Tamoksifen reduserte eksponeringen for olaparib med 27 %. Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent. Olaparib påvirker ikke farmakokinetikken til tamoksifen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner må ikke bli gravide når Lynparza benyttes og må ikke være gravide ved oppstart av behandlingen. Før behandling bør en graviditetstest utføres på alle fertile kvinner. Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 1 måned etter siste dose med Lynparza (se pkt. 4.4). Siden det ikke kan utelukkes at olaparib kan redusere eksponeringen for CYP2C9-substrater ved enzyminduksjon, kan effekten av noen hormonelle prevensjonsmidler bli redusert ved samtidig administrering med olaparib. En ekstra ikke-hormonell prevensjonsmetode og jevnlig graviditetstester bør derfor vurderes under behandling (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert alvorlige teratogene effekter og effekter på embryoføtal overlevelse hos rotter ved maternal systemisk eksponering med doser lavere enn terapeutiske doser gitt mennesker (se pkt. 5.3). Det er ingen data på bruk av olaparib hos gravide kvinner, men basert på virkningsmekanismen til olaparib, skal Lynparza ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling og i 1 måned etter den siste dosen med Lynparza (se forrige avsnitt «Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner» for mer informasjon om prevensjon og graviditetstesting).

### Amming

Det er ingen dyrestudier på utskillelse av olaparib i morsmelk. Det er ukjent om olaparib eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Lynparza er kontraindisert under amming og i 1 måned etter den siste dosen, gitt de farmakologiske egenskapene til legemidlet (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

Det er ingen kliniske data på fertilitet. I studier på dyr ble det ikke observert effekt på befruktning, men det er negative effekter på embryoføtal overlevelse (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lynparza har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som tar Lynparza kan oppleve tretthet (fatigue), asteni eller svimmelhet. Pasienter som opplever disse symptomene bør utvise forsiktighet ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen til Lynparza som monoterapi har vært forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE 1 eller 2), og har som regel ikke krevd seponering av behandling. De hyppigste observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk Lynparza som monoterapi ( $\geq 10\%$ ) var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, tretthet (fatigue), hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet og anemi.

### Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen er basert på data fra 1248 pasienter behandlet med Lynparza som monoterapi i kliniske studier innenfor godkjent indikasjon og med anbefalt dose.

Følgende bivirkninger har blitt identifisert i kliniske studier hos pasienter med Lynparza som monoterapi hvor pasienteksponering er kjent. Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklassesystem (SOC) og deretter MedDRA foretrukket terminologi i tabell 1. Innen hvert organklassesystem er foretrukket terminologi presentert etter synkende frekvens og deretter synkende alvorlighet. Frekvenser av bivirkninger er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Tabell 1 Bivirkningstabell

MedDRA organklasse-system	Bivirkninger	
	Frekvens for alle grader av CTCAE	Frekvens for CTCAE grad 3 og høyere
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<b>Svært vanlige</b> Anemi <sup>a</sup> <b>Vanlige</b> Nøytropeni <sup>a</sup> , trombocytopeni <sup>a</sup> , leukopeni <sup>a</sup> <b>Mindre vanlige</b> Lymfopeni	<b>Svært vanlige</b> Anemi <sup>a</sup> <b>Vanlige</b> Nøytropeni <sup>a</sup> , trombocytopeni <sup>a</sup> , leukopeni <sup>a</sup> <b>Mindre vanlige</b> Lymfopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<b>Vanlige</b> Utslett <sup>a</sup> <b>Mindre vanlige</b> Overfølsomhet <sup>a</sup> , dermatitt <sup>a</sup>	-

	<b>Bivirkninger</b>	
<b>MedDRA organklasse-system</b>	<b>Frekvens for alle grader av CTCAE</b>	<b>Frekvens for CTCAE grad 3 og høyere</b>
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Nedsatt appetitt	<b>Mindre vanlige</b> Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Svimmelhet, hodepine, dysgeusi	<b>Mindre vanlige</b> Svimmelhet, hodepine
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<b>Svært vanlige</b> Hoste <sup>a</sup>	<b>Mindre vanlige</b> Hoste <sup>a</sup>
Gastrointestinale sykdommer	<b>Svært vanlige</b> Oppkast, diaré, kvalme, dyspepsi <b>Vanlige</b> Stomatitt, smerter i øvre del av abdomen	<b>Vanlige</b> Oppkast, diaré, kvalme <b>Mindre vanlige</b> Stomatitt, smerter i øvre del av abdomen
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<b>Svært vanlige</b> Tretthet/fatigue (inkludert asteni)	<b>Vanlige</b> Tretthet/fatigue (inkludert asteni)
Undersøkelser	<b>Vanlige</b> Økt kreatinin i blod <b>Mindre vanlige</b> Økt gjennomsnittlig cellevolum <sup>b</sup>	<b>Mindre vanlige</b> Økt kreatinin i blod

<sup>a</sup> Anemi omfatter foretrukne betegnelser (PT, «preferred term») for anemi, redusert hemoglobin, redusert antall røde blodlegemer, erytropeni og redusert hematokrit. Nøytropeni omfatter foretrukne betegnelser (PT) for nøytropeni, granulocytopeni, redusert antall granulocytter og redusert antall nøytrofile, febril nøytropeni, nøytropen infeksjon og nøytropen sepsis. Trombocytopeni omfatter foretrukne betegnelser (PT) for trombocytopeni, redusert antall blodplater, redusert produksjon av blodplater og redusert «plateletcrit». Leukopeni omfatter foretrukne betegnelser (PT) for leukopeni og redusert antall hvite blodlegemer. Hoste omfatter foretrukne betegnelser (PT) for hoste og produktiv hoste. Utslett omfatter foretrukne betegnelser (PT) for utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, eksfoliativt utslett og generalisert erytem. Overfølsomhet omfatter foretrukne betegnelser (PT) for overfølsomhet og legemiddeloverfølsomhet. Dermatitt omfatter foretrukne betegnelser (PT) for dermatitt, allergisk dermatitt og eksfoliativ dermatitt.

<sup>b</sup> Representerer forekomsten av laboratoriefunn av økt gjennomsnittlig cellevolum fra baseline til over ULN (øvre normalgrense), ikke fra rapporterte bivirkninger.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Hematologisk toksisitet*

Anemi og andre hematologiske bivirkninger var generelt av lav grad (CTCAE grad 1 eller 2). Det ble imidlertid rapportert hendelser av CTCAE grad 3 og høyere. Anemi var den vanligste bivirkningen av CTCAE grad  $\geq 3$  rapportert i kliniske studier. Median tid til anemi inntraff for første gang var omtrent 4 uker (omtrent 7 uker for hendelser av CTCAE grad  $\geq 3$ ). Anemi ble håndtert med doseavbrudd og -reduksjoner (se pkt. 4.2) og, ved behov, med blodtransfusjoner. I SOLO2 var forekomsten av anemibivirkninger 43,6 % (CTCAE grad  $\geq 3$  19,5 %) og forekomsten av doseavbrudd, -reduksjoner og seponering på grunn av anemi var henholdsvis 16,9 %, 8,2 % og 3,1 %. Totalt 17,9 % av pasienter behandlet med olaparib hadde behov for én eller flere blodtransfusjoner. Det har blitt vist et eksponering-responsforhold mellom olaparib og reduksjon av hemoglobin. I kliniske studier med Lynparza var forekomsten av CTCAE grad  $\geq 2$  endringer (reduksjon) fra baseline i hemoglobin 20 %, absolutt nøytrofile 15 %, blodplater 5 %, lymfocytter 30 % og leukocytter 20 % (alle % tilnærmet).

Forekomsten av økt gjennomsnittlig cellevolum fra lavt eller normalt nivå ved baseline til over ULN var omtrent 55 %. Nivåene virket å gå tilbake til normalt etter behandlingsavslutning og virket ikke å ha noen kliniske konsekvenser.

Blodtelling før behandlingsoppstart og deretter månedlig er anbefalt de første 12 månedene av behandlingen og periodevis etter dette tidspunktet, for å overvåke klinisk signifikante endringer av blodverdier under behandling som kan kreve doseavbrudd eller -reduksjon og/eller ytterligere behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Andre laboratoriefunn*

I kliniske studier med Lynparza var forekomsten av CTCAE grad  $\geq 2$  endring (økning) fra baseline i kreatinin i blodet omtrent 15 %. Data fra en dobbeltblindet placebo-kontrollert studie viste en median økning på opptil 23 % som holdt seg stabilt over tid og gikk tilbake til baseline etter behandlingsavslutning, uten synlige sekveler. 90 % av pasientene hadde kreatininverdier på CTCAE grad 0 ved baseline og 10 % hadde verdier på CTCAE grad 1 ved baseline.

#### *Kvalme og oppkast*

Kvalme ble generelt rapportert svært tidlig, og inntraff første gang innen den første måneden av behandling med Lynparza hos størstedelen av pasientene. Oppkast ble rapportert tidlig, og inntraff første gang i løpet av de første to månedene av behandling med Lynparza hos størstedelen av pasientene. Både kvalme og oppkast ble rapportert å komme periodevis for de fleste pasientene, og kunne håndteres med doseringsavbrudd, dosereduksjon og/eller antiemetika. Antiemetisk profylakse er ikke påkrevd.

#### Pediatrik populasjon

Ingen studier er blitt utført hos pediatriske pasienter.

#### Andre spesielle populasjoner

Begrensede sikkerhetsdata er tilgjengelig hos eldre (alder  $\geq 75$  år) og ikke-kaucasiske pasienter.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er begrenset erfaring med overdosering av olaparib. Ingen uventede bivirkninger ble rapportert hos et lite antall pasienter som tok en daglig dose av olaparib-tabletter på opptil 900 mg over to dager. Symptomene på overdose er ikke fastslått og det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av Lynparza. Ved overdose bør legen igangsette generelle støttende tiltak og gi pasienten symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX46

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Olaparib er en potent hemmer av humane poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymer, og har vist seg å hemme veksten av selekterte tumorceller *in vitro* og tumorvekst *in vivo*, enten som eneste behandling eller i kombinasjon med etablerte kjemoterapier.



PARP er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkeltrådbrudd. En viktig del av PARP-indusert reparasjon krever at PARP modifiserer seg selv etter kromatinforandringer, og deretter dissosierer fra DNA for å gi tilgangen til baseutkuttingsreparasjon (BER)-enzymmer. Når olaparib er bundet til det aktive setet til DNA-tilknyttet PARP, forhindrer det dissosiasjon av PARP og låser det fast til DNA, og blokkerer dermed for reparasjon. I replikerende celler fører dette til DNA-dobbeltrådbrudd (DSB) når replikasjonsgaflene møter PARP-DNA-addukten. I normale celler vil homolog rekombinasjonsreparasjon (HRR) reparere disse DNA-DBS effektivt. Ved kreft som mangler funksjonelle komponenter av HRR, som *BRCA1* eller 2, kan ikke DNA-DSB repareres nøyaktig eller effektivt. I stedet blir alternative og feilutsatte signalveier aktivert, slik som den klassiske ikke-homolog endesammenbinding (NHEJ), som fører til økt genomisk ustabilitet. Etter flere runder med replikasjon, kan genomisk ustabilitet nå uakseptabelt nivå og føre til at kreftceller dør, siden kreftceller allerede har en høy DNA-skadebelastning i forhold til normale celler. I fravær av *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutasjoner kan HRR-signalveien kompromitteres via andre mekanismer, selv om årsak til avviket og penetrans ikke er fullstendig klarlagt. Fravær av fullstendig funksjonell HRR-signalvei er en av de viktigste bestemmende faktorene når det gjelder platina-sensitivitet ved overialkreft og andre krefttyper.

I *in vivo*-modeller med manglende *BRCA1/2*, resulterte olaparib, gitt etter platinabehandlingen, i en forsinkelse i tumorprogresjon og en økning i total overlevelse sammenlignet med platinabehandling alene som korrelerte med perioden med vedlikeholdsbehandling av olaparib.

#### Påvisning av *BRCA1/2*-mutasjon

Dersom *BRCA1/2*-mutasjon skal bestemmes, bør det utføres av et laboratorium med erfaring i dette ved bruk av en validert testmetode.

Genetisk rådgivning til pasienter testet for brystkreftgen 1/2 (*BRCA1/2*)-mutasjoner bør utføres i henhold til lokalt regelverk.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *SOLO2-studien (D0816C00002)*

Sikkerhet og effekt av olaparib som vedlikeholdsbehandling ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III-studie hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv (PSR) ovarialkreft, egglederkreft eller primær peritoneal kreft med *BRCA1/2*-mutasjon i kimbanen. Studien sammenlignet effekten av Lynparza som vedlikeholdsbehandling (300 mg [2 x 150 mg tabletter] to ganger daglig) inntil progresjon med placebo-behandling hos 295 pasienter med høygradig serøs eller endometrioid PSR ovarialkreft (2:1-randomisering: 196 olaparib og 99 placebo) som responderte (CR [komplett respons] eller PR [delvis respons]) etter å ha fullført platinaholdig kjemoterapi.

Pasienter som tidligere hadde fått to eller flere platinaholdige regimer og som hadde tilbakefall av sykdommen > 6 måneder etter at nest siste platinabaserte kjemoterapi var fullført, ble inkludert. Pasientene kunne ikke tidligere ha mottatt olaparib eller annen PARP-hemmende behandling. Pasientene kunne tidligere ha mottatt bevacizumab, unntatt i behandlingen umiddelbart før randomisering.

Alle pasienter hadde tegn på *BRCA1/2*-mutasjon i kimlinje (*gBRCA1/2m*) ved baseline. Pasienter med *BRCA1/2*-mutasjoner ble identifisert enten ved blodprøver (kimbanemutasjoner) via en lokal test eller ved testen «Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis®», eller med en tumorprøve ved å bruke en lokal test. Store omrokkinger i *BRCA1/2*-genene ble oppdaget hos 4,7 % (14/295) av de randomiserte pasientene.

Demografiske og baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom olaparib- og placebo-armene. Median alder var 56 år i begge armene. Ovarialkreft var primærtumor hos > 80 % av pasientene. Den vanligste histologiske typen var serøs (> 90 %); endometrioid histologi ble rapportert hos 6 % av pasientene. I olaparib-armen hadde 55 % av pasientene kun 2 tidligere behandlingslinjer, og 45 % hadde 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. I placebo-armen hadde 61 % av pasientene kun 2 tidligere behandlingslinjer, og 39 % hadde 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. De fleste

pasientene hadde ECOG funksjonsstatus 0 (81 %). Platinafritt intervall var > 12 måneder hos 60 % og > 6-12 måneder hos 40 % av pasientene. Respons på tidligere platinabasert kjemoterapi var fullstendig hos 47 % og delvis hos 53 % av pasientene. I olaparib- og placebo-armene hadde henholdsvis 17 % og 20 % av pasientene fått bevacizumab tidligere.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på utprøvers vurdering ved bruk av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Sekundære effektendepunkter inkluderte tid fra randomisering til sekundær progresjon eller død (PFS2), OS (total overlevelse), tid fra randomisering til første påfølgende behandling eller død (TFST), tid fra randomisering til andre påfølgende behandling eller død (TSST) og helse relatert livskvalitet (HRQoL).

Studien møtte sitt primære mål ved å vise en statistisk signifikant forbedring i utprøvert PFS for olaparib sammenlignet med placebo, med en hazard ratio (HR) på 0,30 (95 % KI 0,22-0,41,  $p < 0,0001$ ; median 19,1 måneder olaparib vs. 5,5 måneder placebo). Utprøvert PFS ble understøttet av en blindet uavhengig sentral radiologisk gjennomgang av PFS (HR 0,25, 95 % KI 0,18-0,35,  $p < 0,0001$ ; median 30,2 måneder for olaparib og 5,5 måneder for placebo). Etter 2 år forble 43 % av pasientene behandlet med olaparib progresjonsfrie sammenlignet med kun 15 % av pasientene behandlet med placebo.

En oppsummering av utfallene for de primære målene hos pasienter med *gBRCA1/2m* PSR ovarialkreft i SOLO2 er presentert i tabell 2 og figur 1.

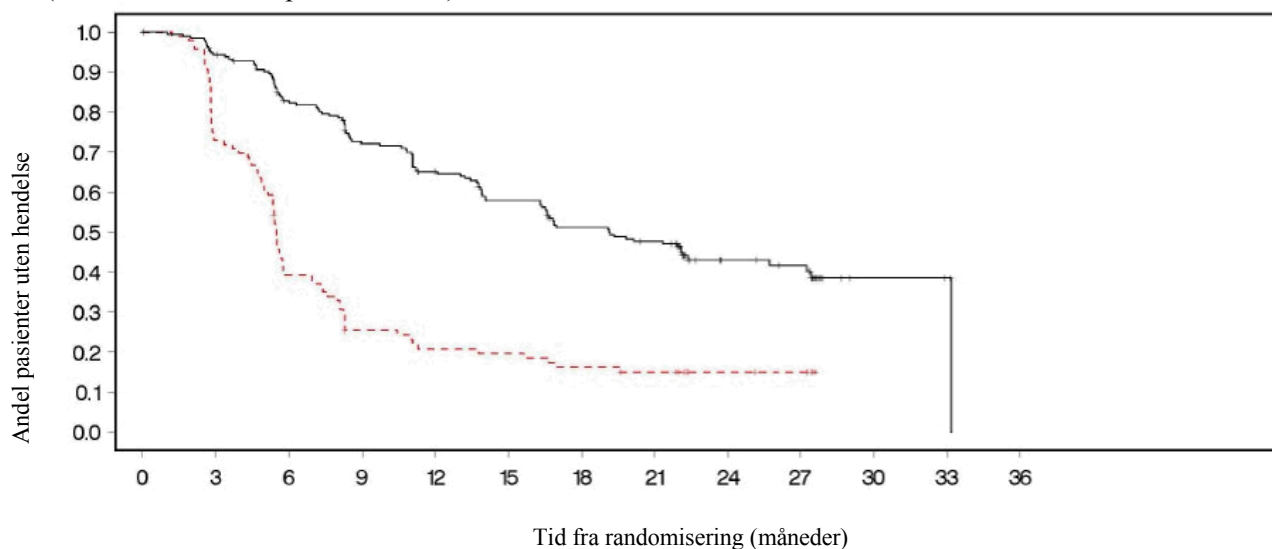
Tabell 2 Oppsummering av utfallene for de primære målene hos pasienter med *gBRCA1/2m* PSR ovarialkreft i SOLO2

	Olaparib 300 mg tabletter bd	Placebo
<b>PFS (63 % modenhet)</b>		
Antall hendelser: totalt antall pasienter (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Median tid (måneder) (95 % KI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95 % KI) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
P-verdi (tosidig)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> HR = hazard ratio. En verdi < 1 favoriserer olaparib. Analysen ble utført ved å bruke en log-rank test stratifisert etter respons på tidligere platinakjemoterapi (CR eller PR) og tid til sykdomsprogresjon (> 6-12 måneder og > 12 måneder) i den nest siste platinabaserte kjemoterapien.

bd to ganger daglig, PFS progresjonsfri overlevelse, KI konfidensintervall.

Figur 1 SOLO2: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med *gBRCA1/2m* PSR ovarialkreft (63 % modenhet - utprøvervurdert)



Antall pasienter med 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 ganger daglig, PFS progresjonsfri overlevelse

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

Tabell 3 Oppsummering av utfallene for de viktigste sekundære målene hos pasienter med *gBRCA1/2m* PSR ovarialkreft i SOLO2

	Olaparib 300 mg tabletter bd	Placebo
<b>TFST (58 % modenhet)</b>		
Antall hendelser: totalt antall pasienter (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Median tid (måneder) (95 % KI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95 % KI) <sup>a</sup>	0,28 (0,21-0,38)	
P-verdi* (tosidig)	p < 0,0001	
<b>PFS2 (40 % modenhet)</b>		
Antall hendelser: totalt antall pasienter (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Median tid (måneder) (95 % KI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95 % KI) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
P-verdi (tosidig)	p = 0,0002	

\* Ikke kontrollert for multiplisitet

<sup>a</sup> HR = hazard ratio. En verdi < 1 favoriserer olaparib. Analysen ble utført ved å bruke en log-rank test stratifisert etter respons på tidligere platinakjemoterapi (CR eller PR) og tid til sykdomsprogresjon (> 6-12 måneder og > 12 måneder) i den nest siste platinabaserte kjemoterapien.

bd to ganger daglig, NR ikke nådd, KI konfidensintervall, PFS2 tid fra randomisering til sekundær progresjon eller død, TFST tid fra randomisering til start av første påfølgende behandling eller død.

Blant pasientene som ble inkludert i studien med påvisbar sykdom (mållesjoner ved baseline), ble en objektiv responsrate på 41 % oppnådd i Lynparza-armen sammenlignet med 17 % på placebo. Blant pasienter som ble behandlet med Lynparza som ble inkludert i studien med sykdomstegn (mål- eller ikke-mållesjoner ved baseline) oppnådde 15,0 % komplett respons sammenlignet med 9,1 % på placebo.

Ved tidspunktet for analyse av PFS var median behandlingsvarighet 19,4 måneder for olaparib og 5,6 måneder for placebo. De fleste pasientene forble på startdosen av olaparib på 300 mg bd.

Forekomsten av doseavbrudd, -reduksjoner og seponering på grunn av bivirkninger var henholdsvis 45,1 %, 25,1 % og 10,8 %. Doseavbrudd forekom hyppigst i løpet av de første 3 månedene og dosereduksjoner i løpet av de første 3-6 månedene av behandlingen. Bivirkningene som hyppigst førte til doseavbrudd eller -reduksjon var anemi, kvalme og oppkast.

Pasientrapportert utfall (PRO)-data indikerte ingen forskjell mellom pasientene som fikk olaparib sammenlignet med dem som fikk placebo, som vurdert ved endring fra baseline i Trial Outcome Index (TOI) av Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O).

#### *Studie 19 (D0810C00019)*

Sikkerhet og effekt av olaparib som vedlikeholdsbehandling ved PSR ovarialkreft, inkludert egglederkreft eller primær peritoneal kreft, etter behandling med to eller flere platinaholdige regimer, ble undersøkt i en stor randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase II-studie (studie 19). Studien sammenlignet effekten av Lynparza kapsler som vedlikeholdsbehandling (400 mg [8 x 50 mg kapsler] to ganger daglig) tatt inntil progresjon med placebo-behandling hos 265 (136 olaparib og 129 placebo) PSR pasienter med høygradig serøs ovarialkreft som responderte (CR eller PR) etter å ha fullført platinaholdig kjemoterapi. Det primære endepunktet var PFS basert på utprøvervurdert RECIST 1.0. Sekundære effektendepunkt inkluderte OS, sykdomskontrollrate (DCR), definert som bekreftet CR/PR+SD (stabil sykdom), HRQoL og sykdomsrelaterte symptomer. Eksplorative analyser av TFST og TSST ble også gjort.

Pasienter som hadde fått tilbakefall av sykdommen > 6 måneder etter at nest siste platinabaserte kjemoterapi var fullført, ble inkludert. Det var ikke nødvendig med tegn på *BRCAl/2*-mutasjon for å bli inkludert (*BRCAl*-mutasjonsstatus for noen pasienter ble bestemt retrospektivt). Pasientene kunne ikke tidligere ha mottatt olaparib eller annen PARP-hemmende behandling. Pasientene kunne tidligere ha mottatt bevacizumab, unntatt i behandlingen umiddelbart før randomisering. Gjentatt behandling med olaparib etter progresjon på olaparib var ikke tillatt.

Pasienter med *BRCAl/2*-mutasjoner ble identifisert enten ved blodprøver (kimbanemutasjoner) via en lokal test eller ved testen «Myriad CLIA Integrated BRCAAnalysis®», eller med en tumoprøve ved å bruke en test fra Foundation Medicine. Store omrokninger i *BRCAl/2*-genene ble oppdaget hos 7,4 % (10/136) av de randomiserte pasientene.

Demografiske og baseline-karakteristika var generelt godt balansert mellom olaparib- og placebo-armene. Median alder var 59 år i begge armene. Ovarialkreft var primærtumor hos 86 % av pasientene. I olaparib-armen hadde 44 % av pasientene kun 2 tidligere behandlingslinjer, og 56 % hadde 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. I placebo-armen hadde 49 % av pasientene kun 2 tidligere behandlingslinjer, og 51 % hadde 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. De fleste pasientene hadde ECOG funksjonsstatus 0 (77 %). Platinafritt intervall var > 12 måneder hos 60 % og > 6-12 måneder hos 40 % av pasientene. Respons på tidligere platinabasert kjemoterapi var fullstendig hos 45 % og delvis hos 55 % av pasientene. I olaparib- og placebo-armene hadde henholdsvis 6 % og 5 % av pasientene fått bevacizumab tidligere.

Studien nådde sitt primære mål og demonstrerte en statistisk signifikant forbedring av PFS for olaparib sammenlignet med placebo i den samlede populasjonen, med HR på 0,35 (95 % KI 0,25-0,49,  $p < 0,00001$ , median 8,4 måneder olaparib vs. 4,8 måneder placebo). Ved den avsluttende OS-analysen (data cut off (DCO) 9. mai 2016) ved 79 % modenhet var hazard ratio for olaparib sammenlignet med placebo 0,73 (95 % KI 0,55-0,95,  $p = 0,02138$  (møtte ikke det prespesifiserte signifikansnivået på  $< 0,0095$ ), median 29,8 måneder olaparib vs. 27,8 måneder placebo). I gruppen som fikk olaparib, fortsatte 23,5 % ( $n = 32/136$ ) av pasientene behandlingen i  $\geq 2$  år, sammenlignet med 3,9 % ( $n = 5/128$ ) av pasienter som fikk placebo. Selv om pasienttallene var begrensede, fortsatte 13,2 % ( $n = 18/136$ ) av pasientene som fikk olaparib behandlingen i  $\geq 5$  år, sammenlignet med 0,8 % ( $n = 1/128$ ) i placebo-gruppen.

Forhåndsplanlagte undergruppeanalyser identifiserte pasienter med *BRCAl/2*-mutert ovarialkreft ( $n = 136$ , 51,3 %, inkludert 20 pasienter identifisert med en somatisk tumor *BRCAl/2*-mutasjon) som undergruppen som oppnådde størst klinisk nytteverdi av vedlikeholdsbehandling med olaparib

monoterapi. Nytteverdi ble også sett hos pasienter med *BRCAl/2*-villtype/varianter med ukjent signifikans (*BRCAl/2 wt/VUS*), men størrelsen på denne var mindre. Det forelå ingen strategi for multipl testing for undergruppeanalysene.

En oppsummering av utfallene for de primære målene hos pasienter med *BRCAl/2*-mutert og *BRCAl/2 wt/VUS* PSR ovarialkreft i studie 19 er presentert i tabell 4 og for alle pasientene i studie 19 i tabell 4, samt figur 2.

Tabell 4 Oppsummering av utfallene for de primære målene hos alle pasienter og pasienter med *BRCAl/2*-mutert og *BRCAl/2 wt/VUS* PSR ovarialkreft i studie 19

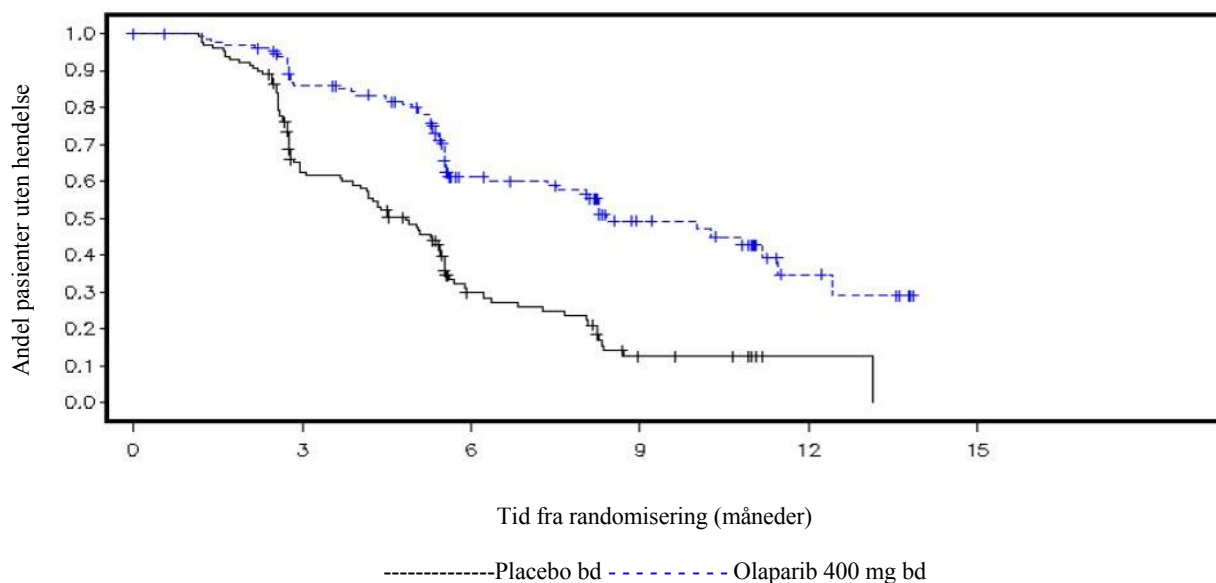
	Alle pasienter <sup>a</sup>		<i>BRCAl/2</i> -muterte		<i>BRCAl/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo
<b>PFS – DCO 30. juni 2010</b>						
Antall hendelser: totalt antall pasienter (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Median tid (måneder) (95 % KI)	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 % KI) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P-verdi (tosidig)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

<sup>a</sup> Alle pasienter omfatter følgende undergrupper: *BRCAl/2*-muterte, *BRCAl/2 wt/VUS* og ukjent *BRCAl/2*-status (11 pasienter med ukjent status er ikke vist som en separat undergruppe i tabellen).

<sup>b</sup> HR= hasard ratio. En verdi < 1 favoriserer olaparib. Analysen ble utført ved hjelp av en Cox-proporsjonal hasard modell med faktorer for behandling, etnisk bakgrunn, platinasensitivitet og respons på siste platinaterapi.

bd to ganger daglig, PFS progresjonsfri overlevelse, DCO data cut off, KI konfidensintervall, NR ikke nådd.

Figur 2 Studie 19: Kaplan Meier-kurver for PFS i FAS (58 % modenhet - utprøvervurdert) DCO 30. juni 2010



Antall pasienter med risiko:

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

bd to ganger daglig, DCO data cut off, FAS fullstendig analysesett, PFS progresjonsfri overlevelse

En oppsummering av utfallene for de viktigste sekundære målene hos pasienter med *BRCA1/2*-mutert og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR ovarialkreft i studie 19 er presentert i tabell 5 og for alle pasientene i studie 19 i tabell 5, samt figur 3.

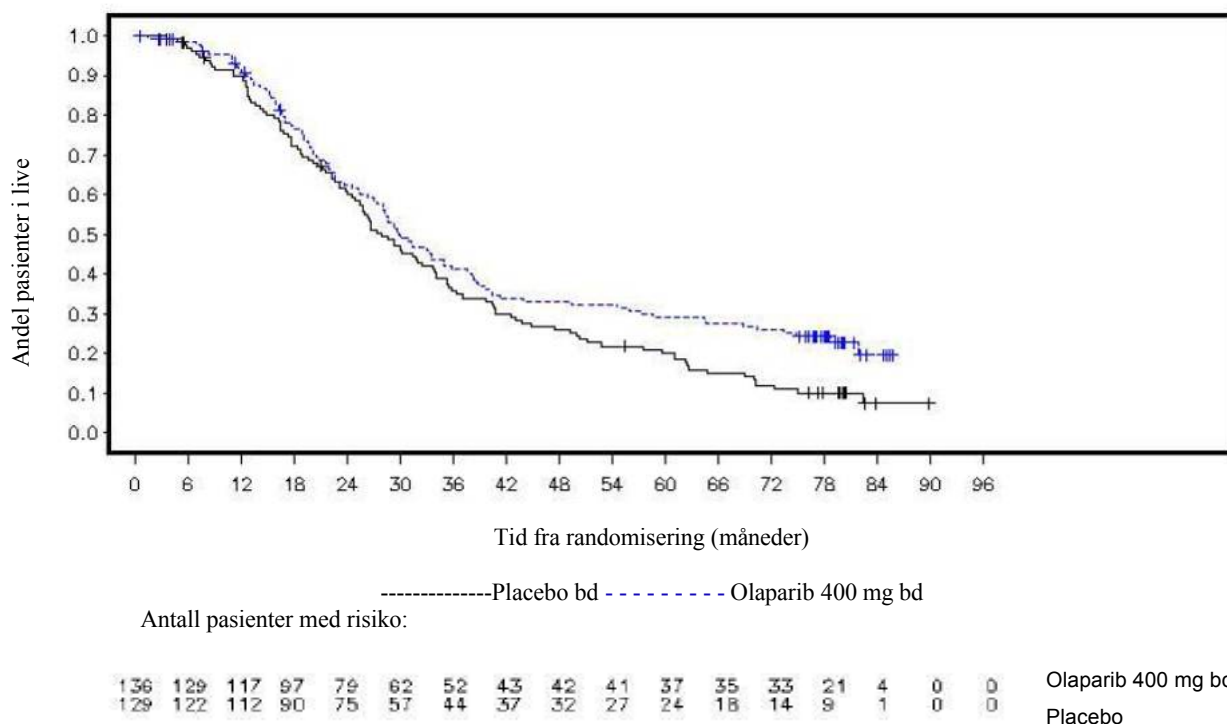
Tabell 5 Oppsummering av utfallene for de viktigste sekundære målene hos alle pasienter og pasienter med *BRCA1/2*-mutert og *BRCA1/2 wt/VUS* PSR ovarialkreft i studie 19

	Alle pasienter <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2</i> -muterte		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo
<b>OS - DCO 9. mai 2016</b>						
Antall hendelser: totalt antall pasienter (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	45:57 (79)	57:61 (93)
Median tid (måned) (95 % KI)	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 % KI) <sup>b</sup>	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P-verdi* (tosidig)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
<b>TFST – DCO 9. mai 2016</b>						
Antall hendelser: totalt antall pasienter (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Median tid (måned) (95 % KI)	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 % KI) <sup>b</sup>	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	

	Alle pasienter <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2</i> -muterte		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo
P-verdi* (tosidig)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

- \* Det forelå ingen strategi for multipel testing for undergruppeanalysene eller for TFST for alle pasienter.
- <sup>a</sup> Alle pasienter omfatter følgende undergrupper: *BRCA1/2*-muterte, *BRCA1/2 wt/VUS* og ukjent *BRCA1/2*-status (11 pasienter med ukjent status er ikke vist som en separat undergruppe i tabellen).
- <sup>b</sup> HR= hasard ratio. En verdi < 1 favoriserer olaparib. Analysen ble utført ved hjelp av en Cox-proporsjonal hasard modell med faktorer for behandling, etnisk bakgrunn, platinasensitivitet og respons på siste platinaterapi.
- <sup>c</sup> Omtrent en fjerdedel av pasientene som ble behandlet med placebo i undergruppen med *BCRA*-mutasjon (14/62, 22,6 %) fikk en påfølgende PARP-hemmer.
- bd to ganger daglig, OS total overlevelse, DCO data cut off, KI konfidensintervall, TFST tid fra randomisering til start av første påfølgende behandling eller død.

Figur 3 Studie 19: Kaplan Meier-kurver for OS i FAS (79 % modenhet) DCO 9. mai 2016



bd to ganger daglig, DCO data cut off, FAS fullstendig analysesett, OS total overlevelse

Ved tidspunktet for analyse av PFS var median behandlingsvarighet 8 måneder for olaparib og 4 måneder for placebo. De fleste pasientene forble på startdosen av olaparib på 400 mg bd. Forekomsten av doseavbrudd, -reduksjoner og seponering på grunn av bivirkninger var henholdsvis 34,6 %, 25,7 % og 5,9 %. Doseavbrudd og -reduksjoner forekom hyppigst i løpet av de første 3 månedene av behandlingen. Bivirkningene som hyppigst førte til doseavbrudd eller -reduksjon var kvalme, anemi, oppkast, nøyotropeni og tretthet (fatigue). Forekomsten av anemibivirkninger var 22,8 % (CTCAE grad  $\geq 3$  7,4 %).

Pasientrapportert utfall (PRO)-data indikerte ingen forskjell mellom pasientene som fikk olaparib sammenlignet med dem som fikk placebo, målt ved forbedrings- og forverringsrater i Trial Outcome Index (TOI) og Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian totalscore (FACT-O total).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lynparza i alle undergrupper av den pediatrike

populasjonen, ved ovarialkarsinom (unntatt rhabdomyosarkom og tumorer utgått fra kimceller) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til olaparib ved en daglig tablettedose på 300 mg er kjennetegnet ved en tilsynelatende plasmaclearance på  $\sim 7$  l/t, et tilsynelatende distribusjonsvolum på  $\sim 158$  l og en terminal halveringstid på 15 timer. Ved gjentatt dosering ble det observert en AUC akkumulasjonsratio på 1,8, og farmakokinetikken virket å være tidsavhengig i liten grad.

### Absorpsjon

Etter oral administrering av olaparib i tablettform (2 x 150 mg) er absorpsjonen rask, og median maksimal plasmakonsentrasjon oppnås typisk 1,5 timer etter dosering.

Samtidig administrering med mat reduserte absorpsjonshastigheten ( $t_{\max}$  forsinket med 2,5 timer og  $C_{\max}$  redusert med omtrent 21 %), men påvirket ikke absorpsjonsgraden av olaparib i betydelig grad (AUC økte med 8 %). Dermed kan Lynparza tas uten hensyn til mat (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Proteinbindingen av olaparib *in vitro* er omtrent 82 % ved 10 mikrog/ml, som er tilnærmet  $C_{\max}$ .

Proteinbindingen av olaparib i humant plasma *in vitro* var doseavhengig. Den bundne fraksjonen var omtrent 91 % ved 1 mikrog/ml og ble redusert til 82 % ved 10 mikrog/ml og til 70 % ved 40 mikrog/ml. I løsninger med rensede proteiner var fraksjonen av olaparib bundet til albumin omtrent 56 %. Dette var uavhengig av konsentrasjonen av olaparib. Ved å bruke samme assay var fraksjonen bundet til alfa-1-syre glykoprotein 29 % ved 10 mikrog/ml, med en trend som viste redusert binding ved høyere konsentrasjoner.

### Biotransformasjon

CYP3A4/5 ble vist å være de enzymene som primært var ansvarlige for metabolismen av olaparib *in vitro* (se pkt. 4.5).

Etter oral dosering av  $^{14}\text{C}$ -olaparib til kvinnelige pasienter, sto uforandret olaparib for mesteparten av den sirkulerende radioaktiviteten i plasma (70 %) og var hovedkomponenten som ble funnet i både urin og feces (henholdsvis 15 % og 6 % av dosen). Metabolismen av olaparib er omfattende. Majoriteten av metabolismen kunne tillegges oksidasjonsreaksjoner hvor en rekke av de dannede komponentene gjennomgikk en påfølgende glukuronid- eller sulfatkonjugering. Opptil 20, 37 og 20 metabolitter ble påvist i henholdsvis plasma, urin og feces, hvor flertallet representerte  $< 1$  % av dosert materiale. En ringåpnet piperazin-3-ol-del og to monooksygenerte metabolitter (hver  $\sim 10$  %) var de sirkulerende hovedkomponentene, hvor en av de monooksygenerte metabolittene også var hovedmetabolitt i ekskretene (6 % og 5 % av radioaktiviteten i henholdsvis urin og feces).

*In vitro* ga olaparib lite/ingen hemming av UGT2B7 eller CYPene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, og forventes ikke å være en klinisk signifikant tidsavhengig hemmer av noen av disse CYP-enzymene. Olaparib hemmet UGT1A1 *in vitro*; imidlertid tyder PBPK-modellering på at dette ikke er klinisk viktig. Olaparib er et substrat for efflukstransportøren P-gp *in vitro*. Dette er imidlertid trolig ikke av klinisk betydning (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 hemmer av OATP1B3, OAT1 eller MRP2.

### Eliminasjon

Etter en enkeltdose av  $^{14}\text{C}$ -olaparib, ble  $\sim 86$  % av den doserte radioaktiviteten gjenvunnet i løpet av en 7-dagers oppsamlingsperiode;  $\sim 44$  % via urinen og  $\sim 42$  % via feces. Hovedandelen av materialet ble utskilt som metabolitter.



### Spesielle populasjoner

I populasjonsfarmakokinetiske analyser var pasientens alder, kroppsvekt og etnisitet (inkludert og japanske pasienter) ikke signifikante kovariater.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 51-80 ml/min) økte AUC med 24 % og  $C_{max}$  med 15 % sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Ingen dosejustering av Lynparza er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50 ml/min) økte AUC med 44 % og  $C_{max}$  med 26 % sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering av Lynparza er anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (kreatininclearance < 30 ml/min).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) økte AUC med 15 % og  $C_{max}$  med 13 %, og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) økte AUC med 8 % og  $C_{max}$  sank med 13 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Dosejustering av Lynparza er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

#### *Pediatrik populasjon*

Ingen studier er utført for å undersøke farmakokinetikken til olaparib hos pediatriske pasienter.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Gentoksisitet

Olaparib viste ikke mutagent potensial, men var klastogent i pattedyrceller *in vitro*. Ved peroral dosering til rotter induserte olaparib mikrokjerner i benmargen. Denne klastogeniteten er konsistent med kjent farmakologi for olaparib og indikerer potensial for gentoksisitet hos mennesker.

### Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudier på opptil 6 måneders varighet med gjentatt dosering til rotter og hunder, var daglige perorale doser av olaparib godt tolerert. Hovedorganet som primært ble toksisk angrepet var benmargen for begge arter, med tilhørende endringer i perifere hematologiske parametere. Disse endringene var reversible innen 4 uker etter avsluttet dosering. Hos rotter ble det også sett minimalt med degenerative påvirkninger på mage-tarmkanalen. Disse funnene forekom ved lavere eksponering enn de som var sett klinisk. *Ex-vivo*-studier med humane benmargsceller viste også at direkte eksponering for olaparib kan resultere i toksisitet hos benmargsceller.

### Reproduksjonstoksikologi

I en fertilitetsstudie hvor hunnrotter ble dosert inntil implantasjon, ble ikke paring og drektighetsraten påvirket, men en lengre brunstperiode ble observert hos noen dyr. Det var imidlertid en svak reduksjon i embryoføtal overlevelse.

I embryoføtale utviklingsstudier i rotter og ved dosenivåer som ikke induserte signifikant maternal toksisitet, forårsaket olaparib redusert embryoføtal overlevelse, redusert fostervekt og misdannelser under fosterutvikling, inkludert store misdannelser i øye (f.eks. anoftalmi, mikroftalmi), abnormaliteter i ryggvirvel/ribben, samt viscerale misdannelser og skjelettmisdannelser.

### Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med olaparib.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Kopovidon  
Silika, kolloidal vannfri  
Mannitol  
Natriumstearylfumarat

#### Tablettdrasjering

Hypromellose  
Makrogol 400  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid, gult (E172)  
Jernoksid, svart (E172) (kun tabletter à 150 mg)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Alu/Alu ikke-perforert blister som inneholder 8 filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelser:

56 filmdrasjerte tabletter (7 blistere)

Flerpakning som inneholder 112 (2 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter markedsføringstillatelse**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES: For ytterligere å kunne bekrefte effekten av olaparib hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv <i>BRCA</i> -mutert høygradig serøs ovarialkreft, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatet for studie D0816C00002, en randomisert dobbelblindet placebokontrollert multisenter fase III-studie.  Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen:	Juni 2020
PAES: For ytterligere å kunne bekrefte effekten av olaparib hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv <i>BRCA</i> -mutert høygradig serøs ovarialkreft, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende resultatet av en åpen, enkeltarmet, ikke randomisert, multisenter fase IV-studie hos pasienter med tilbakefall av	

<p>platinasensitiv ovarialkreft som har fullstendig eller delvis respons etter platinabasert kjemoterapi og som bærer kimbane eller somatisk <i>BRCA</i>-mutasjon(er) som gir tap av funksjon.</p> <p>Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen:</p>	<p>September 2018</p>
<p>PAES: For ytterligere å kunne bekrefte effekten av olaparib hos pasienter med tilbakefall av platinasensitiv (PSR) ikke-kimbane <i>BRCA</i>-mutert høygradig ovarialkreft i vedlikeholdssettingen og undersøke prediktive biomarkører innen denne pasientgruppen, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studien D0816C00020 (OPINION), en enkeltarmet, åpen, multisenter fase IIIb-studie på vedlikeholdsbehandling hos pasienter med PSR ikke-kimbane <i>BRCA</i>-mutert ovarialkreft som har fullstendig eller delvis respons på platinabasert kjemoterapi.</p> <p>Den kliniske studierapporten skal sendes inn innen:</p>	<p>Juni 2021</p>

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 50 mg kapsler, harde  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 50 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard  
448 kapsler (4 flasker à 112 kapsler)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza tabletter, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

lynparza 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKE/ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 50 mg kapsler, harde  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 50 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard  
112 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza tabletter, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE- 151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 100 mg filmdrasjerte tabletter  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza kapsler, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

lynparza 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 150 mg filmdrasjerte tabletter  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza kapsler, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

lynparza 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE FLERPAKNING – inkludert blue box**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 100 mg filmdrasjerte tabletter  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Flerpakning: 112 (2 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza kapsler, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

lynparza 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE FLERPAKNING – inkludert blue box**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 150 mg filmdrasjerte tabletter  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

Flerpakning: 112 (2 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza kapsler, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

lynparza 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE – uten blue box**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 100 mg filmdrasjerte tabletter  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
Del av flerpakning, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza kapsler, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

lynparza 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE – uten blue box**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 150 mg filmdrasjerte tabletter  
olaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg olaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
Del av flerpakning, skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Ikke bytt til Lynparza kapsler, med mindre legen din forteller deg det

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i henhold til lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/959/05

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

lynparza 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 100 mg tabletter  
olaparib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lynparza 150 mg tabletter  
olaparib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Lynparza 50 mg kapsler, harde olaparib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lynparza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lynparza
3. Hvordan du bruker Lynparza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lynparza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Lynparza er og hva det brukes mot

##### Hva Lynparza er og hvordan det virker

Lynparza inneholder virkestoffet olaparib. Olaparib er et kreftlegemiddel som kalles en PARP-hemmer (poly [adenosindifosfat-ribose] polymerase-hemmer).

Hos pasienter med mutasjoner (endringer) i bestemte gener kalt BRCA (et brystkreftgen), som har en risiko for å utvikle noen krefttyper, kan PARP-hemmere føre til at kreftceller dør ved å blokkere et enzym som bidrar til reparasjon av DNA.

##### Hva Lynparza brukes mot

Lynparza blir brukt til behandling av en type eggstokkreft som kalles "*BRCA*-mutert eggstokkreft". Det brukes når tidligere standard behandling med platina-basert kjemoterapi har virket på kreften. En test utføres for å avgjøre om du har *BRCA*-mutert kreft.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Lynparza

##### Bruk ikke Lynparza:

- dersom du er allergisk overfor olaparib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du ammer (se avsnitt 2 nedenfor for mer informasjon)

Bruk ikke Lynparza hvis noe av ovennevnte gjelder deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Lynparza hvis du er usikker.

## Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før eller under behandling med Lynparza:

- dersom du har et lavt antall blodceller ved tester. Dette kan være et lavt antall røde eller hvite blodceller) eller et lavt antall blodplater. Se avsnitt 4 for mer informasjon om disse bivirkningene, inkludert tegn og symptomer du må se opp for (f.eks. feber eller infeksjon, blåmerker eller blødning). I sjeldne tilfeller kan dette kan være tegn på et mer alvorlige problemer med beinmargen, for eksempel ‘myelodysplastisk syndrom’ (MDS) eller ‘akutt myelogen leukemi’ (AML).
- dersom du opplever noen nye eller forverrede symptomer som pustebesvær, hoste eller tung pust. Et lite antall pasienter som ble behandlet med Lynparza rapporterte om betennelse i lungene (pneumonitt). Pneumonitt er en alvorlig tilstand som ofte kan kreve sykehusbehandling.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier, før eller under behandling med Lynparza, hvis du tror noe av dette gjelder deg.

## Prøver og kontroller

Legen din vil sjekke blodet ditt før og under behandling med Lynparza.

Du vil avgi en blodprøve:

- før behandling
- hver måned i det første behandlingsåret
- med jevne mellomrom etter legens avgjørelse etter det første året av behandlingen.

Hvis blodcelletallet synker til et lavt nivå, kan du trenge en blodoverføring (hvor du får nytt blod eller et blodbasert produkt fra en donor).

## Andre legemidler og Lynparza

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette er fordi Lynparza kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten Lynparza virker på.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker eller planlegger å bruke noen av følgende legemidler:

- ethvert annet kreftlegemiddel
- vaksine eller legemiddel som kan svekke immunforsvaret, siden det kan bli nødvendig å overvåke din tilstand nøye
- itrakonazol, flukonazol - brukes mot soppinfeksjoner
- telitromycin, klaritromycin, erytromycin - brukes mot bakterieinfeksjoner
- proteasehemmere forsterket med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - brukes mot virusinfeksjoner, inkludert HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - brukes mot bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose (TB)
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital - brukes som beroligende middel eller til å behandle anfall (kramper) og epilepsi
- plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) - brukes hovedsakelig mot depresjon
- digoksin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – brukes til behandling av hjertesykdommer eller høyt blodtrykk
- bosentan – brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearteriene
- statiner, f.eks. simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – brukes til å senke kolesterolnivået i blodet
- dabigatran – brukes som blodfortynnende middel
- glibenklamid, metformin, repaglinid – brukes til behandling av diabetes
- ergotalkaloider – brukes til behandling av migrene og hodepine
- fentanyl – brukes til behandling av smerte ved kreft
- pimozid, kvetiapin – brukes til behandling av psykiske lidelser

- cisaprid – brukes til behandling av mageproblemer
- kolkisin – brukes til behandling av urinsyregikt
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – brukes for å nedsette immunsystemet
- metotreksat – brukes til behandling av kreft, leddgikt og psoriasis

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av de ovennevnte eller noen andre legemidler. Legemidlene listet opp her er ikke de eneste som kan påvirke Lynparza.

### **Lynparza sammen med drikke**

Unngå å drikke grapefruktjuice mens du behandles med Lynparza. Det kan påvirke effekten til legemidlet.

### **Prevensjon, graviditet og amming**

- Du må ikke bruke Lynparza hvis du er gravid eller kan bli gravid. Dette er fordi det kan skade det ufødte barnet.
- Du må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet. Du bør bruke sikker prevensjon når du tar dette legemidlet, og i 1 måned etter å ha tatt siste dose med Lynparza. Det er ikke kjent om Lynparza påvirker effektiviteten til enkelte hormonelle prevensjonsmidler. Rådfør deg med legen hvis du tar et hormonelt prevensjonsmiddel, da legen din kan anbefale deg å bruke et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel i tillegg.
- Du bør ta en graviditetstest før du starter med Lynparza, regelmessig under behandlingen, og 1 måned etter å ha tatt siste dose med Lynparza. Dersom du blir gravid i løpet av denne tiden, må du snakke med legen din umiddelbart.
- Det er ikke kjent om Lynparza skilles ut i morsmelk. Du skal ikke amme dersom du tar Lynparza og i 1 måned etter å ha tatt siste dose av Lynparza. Rådfør deg med lege dersom du planlegger å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Lynparza kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel, svak eller utmattet mens du tar Lynparza.

## **3. Hvordan du bruker Lynparza**

Legen din har forskrevet Lynparza **kapsler** til deg. Merk at Lynparza også er tilgjengelig som en 100 mg og 150 mg **tablett**.

- Dosene av Lynparza kapsler og tabletter er ikke de samme.
- Hvis du tar feil dose eller en tablett istedenfor en kapsel, kan det hende Lynparza ikke virker riktig eller gir flere bivirkninger.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

### **Hvordan du tar dette legemidlet**

- Ta én dose (8 kapsler) Lynparza via munnen med vann, én gang om morgenen og én gang om kvelden.
- Ta Lynparza minst 1 time etter mat. Du bør helst ikke spise på opptil 2 timer etter inntak av Lynparza.

### **Hvor mye du skal ta**

- Legen din vil fortelle deg hvor mange kapsler med Lynparza du skal ta. Det er viktig at du tar hele den anbefalte dosen hver dag. Fortsett å gjøre det slik så lenge lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg.
- Den vanlige anbefalte dosen er 8 kapsler (400 mg) som skal tas via munnen 2 ganger daglig (totalt 16 kapsler hver dag).

**Legen din kan forskrive en annen dose dersom:**

- du har nyreproblemer. Du vil bli bedt om å ta 6 kapsler (300 mg) to ganger daglig – totalt 12 kapsler hver dag.
- du bruker visse legemidler som kan påvirke Lynparza (se avsnitt 2).
- du får visse bivirkninger mens du bruker Lynparza (se avsnitt 4). Legen din kan senke dosen eller stoppe behandlingen, enten i en kort periode eller permanent.

**Dersom du tar for mye av Lynparza**

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du tar mer Lynparza enn din vanlige dose.

**Dersom du har glemt å ta Lynparza**

Hvis du har glemt å ta Lynparza, ta din neste vanlige dose til planlagt tidspunkt. Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Fortell det til legen din umiddelbart hvis du merker noen av følgende bivirkninger:**

**Svært vanlige** (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- tungpustethet, utmattelse (fatigue), blek hud eller rask hjerterytme - dette kan være symptomer på et redusert antall røde blodceller (anemi)

**Mindre vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (f.eks. elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet, som er tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner)

**Andre bivirkninger inkluderer:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- oppkast
- tretthet eller svakhet
- fordøyelsesbesvær eller halsbrann (dyspepsi)
- manglende appetitt
- hodepine
- mat smaker annerledes (dysgeusi)
- svimmelhet
- hoste
- diaré – hvis det er alvorlig, informer legen din umiddelbart

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- utslett eller kløende utslett på hoven, rød hud (dermatitt)
- sår munn (stomatitt)
- smerter i mageregionen under ribbeina (øvre abdominalsmerter)

**Vanlige** bivirkninger som kan påvises på blodprøver

- lavt antall blodplater (trombocytopeni) – du kan merke følgende symptomer:
  - blåmerker eller blødninger som varer lenger enn normalt hvis du skader deg
- lavt antall hvite blodceller (leukopeni, nøytropeni eller lymfopeni), som kan nedsette evnen din til å bekjempe infeksjoner og kan være forbundet med feber
- økt kreatinin i blodet – denne prøven brukes til å sjekke hvor godt nyrene dine fungerer.

**Mindre vanlige** bivirkninger som kan påvises på blodprøver:

- økt størrelse på røde blodceller (ikke forbundet med noen symptomer).

Legen din vil teste blodet ditt hver måned det første behandlingsåret, og regelmessig etter det. Legen din vil fortelle deg om det er noen endringer på blodprøvene som krever behandling.

Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever bivirkninger som ikke står i dette pakningsvedlegget.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Lynparza**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. Lynparza kapsler som har vært fryst må kastes.

Dersom det er hensiktsmessig, kan du oppbevare Lynparza kapsler utenfor kjøleskap (ved høyst 30 °C) i inntil 3 måneder. Etter dette må du kaste alle kapsler som ikke har blitt brukt. Det anbefales at du noterer ned hvilken dato kapslene tas ut av kjøleskapet og hvilken dato de skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Lynparza**

Virkestoffet er olaparib. Hver harde kapsel inneholder 50 mg olaparib.

Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er:

- Kapselinnhold: lauroylmakrogolglyserider.
- Kapselskall: hypromellose, titandioksid (E171), gellangummi (E418), kaliumacetat.
- Trykkfarge: skjellakk, svart jernoksid (E172)

### **Hvordan Lynparza ser ut og innholdet i pakningen**

Lynparza er en hvit, ugjennomsiktig, hard kapsel merket med "OLAPARIB 50 mg" og AstraZeneca-logoen med svart trykk.

Lynparza leveres i plastbokser med høy tetthet (HDPE) som inneholder 112 harde kapsler. Én eske inneholder 448 kapsler (4 flasker à 112 kapsler).



## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

### **España**

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

### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

### **Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Lynparza 100 mg filmdrasjerte tabletter**

**Lynparza 150 mg filmdrasjerte tabletter**

olaparib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lynparza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lynparza
3. Hvordan du bruker Lynparza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lynparza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Lynparza er og hva det brukes mot**

**Hva Lynparza er og hvordan det virker**

Lynparza inneholder virkestoffet olaparib. Olaparib er et kreftlegemiddel som kalles en PARP-hemmer (poly [adenosindifosfat-ribose] polymerase-hemmer).

PARP-hemmere kan ødelegge kreftceller som ikke er flinke til å reparere skade i DNA. Disse spesifikke kreftcellene kan identifiseres ved:

- respons på platinabasert kjemoterapi, eller
- å se etter sykdomsassosierte endringer i DNA-reparasjonsgener, slik som *BRCA* (et brystkreftgen)

**Hva Lynparza brukes mot**

Lynparza brukes til å behandle eggstokkreft som har kommet tilbake. Det kan brukes når tidligere standard behandling med platinabasert kjemoterapi har virket på kreften.

### **2. Hva du må vite før du bruker Lynparza**

**Bruk ikke Lynparza :**

- dersom du er allergisk overfor olaparib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du ammer (se avsnitt 2 nedenfor for mer informasjon).

Bruk ikke Lynparza hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Lynparza hvis du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før eller under behandling med Lynparza:

- dersom du har et lavt antall blodlegemer ved tester. Dette kan være et lavt antall røde eller hvite blodlegemer eller et lavt antall blodplater. Se avsnitt 4 for mer informasjon om disse bivirkningene, inkludert tegn og symptomer du må se opp for (f.eks. feber eller infeksjon, blåmerker eller blødning). I sjeldne tilfeller kan dette kan være tegn på mer alvorlige problemer med benmargen, som 'myelodysplastisk syndrom' (MDS) eller 'akutt myelogen leukemi' (AML).
- dersom du opplever noen nye eller forverrede symptomer som pustebesvær, hoste eller tung pust. Et lite antall pasienter som ble behandlet med Lynparza rapporterte om betennelse i lungene (pneumonitt). Pneumonitt er en alvorlig tilstand som ofte kan kreve sykehusbehandling.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier, før eller under behandling med Lynparza, hvis du tror at noe av dette gjelder deg.

### **Prøver og kontroller**

Legen din vil sjekke blodet ditt før og under behandling med Lynparza.

Du vil avgi en blodprøve:

- før behandling
- hver måned i det første behandlingsåret
- med jevne mellomrom etter legens avgjørelse etter det første året av behandlingen.

Hvis blodcelletallet synker til et lavt nivå, kan du trenge en blodoverføring (hvor du får nytt blod eller et blodbasert produkt fra en donor).

### **Andre legemidler og Lynparza**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette er fordi Lynparza kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten Lynparza virker på.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker eller planlegger å bruke noen av følgende legemidler:

- ethvert annet kreftlegemiddel
- vaksine eller legemiddel som kan svekke immunforsvaret, siden det kan bli nødvendig å overvåke din tilstand nøye
- itrakonazol, flukonazol - brukes mot soppinfeksjoner
- telitromycin, klaritromycin, erytromycin - brukes mot bakterieinfeksjoner
- proteasehemmere forsterket med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz - brukes mot virusinfeksjoner, inkludert HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin - brukes mot bakterieinfeksjoner, inkludert tuberkulose (TB)
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital - brukes som beroligende middel eller til å behandle anfall (kramper) og epilepsi
- plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) - brukes hovedsakelig mot depresjon
- digoksin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan - brukes til å behandle hjertesykdommer eller høyt blodtrykk
- bosentan - brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearteriene
- statiner, f.eks. simvastatin, pravastatin, rosuvastatin - brukes til å senke kolesterolnivået i blodet
- dabigatran - brukes som blodfortynnende middel
- glibenklamid, metformin, repaglinid - brukes til å behandle diabetes

- ergotalkaloider - brukes til behandling av migrene og hodepine
- fentanyl - brukes til å behandle smerter ved kreft
- pimozid, kvetiapin - brukes til å behandle psykiske lidelser
- cisaprid - brukes til å behandle mageproblemer
- kolkisin - brukes til å behandle urinsyregikt
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus - brukes for å svekke immunsystemet
- metotreksat - brukes til å behandle kreft, leddgikt og psoriasis.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker noen av de ovennevnte eller noen andre legemidler. Legemidlene listet opp her er ikke de eneste som kan påvirke Lynparza.

### **Lynparza sammen med drikke**

Unngå å drikke grapefruktjuice mens du behandles med Lynparza. Det kan påvirke effekten til legemidlet.

### **Prevensjon, graviditet og amming**

- Du må ikke bruke Lynparza hvis du er gravid eller kan bli gravid. Dette er fordi det kan skade det ufødte barnet.
- Du må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet. Du bør bruke sikker prevensjon når du tar dette legemidlet, og i 1 måned etter å ha tatt siste dose med Lynparza. Det er ikke kjent om Lynparza påvirker effektiviteten til enkelte hormonelle prevensjonsmidler. Rådfør deg med legen hvis du tar et hormonelt prevensjonsmiddel, da legen din kan anbefale deg å bruke et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel i tillegg.
- Du bør ta en graviditetstest før du starter med Lynparza, regelmessig under behandlingen, og 1 måned etter å ha tatt siste dose med Lynparza. Dersom du blir gravid i løpet av denne tiden, må du snakke med legen din umiddelbart.
- Det er ikke kjent om Lynparza skilles ut i morsmelk. Du skal ikke amme dersom du tar Lynparza og i 1 måned etter å ha tatt siste dose med Lynparza. Rådfør deg med lege dersom du planlegger å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Lynparza kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel, svak eller utmattet mens du tar Lynparza.

## **3. Hvordan du bruker Lynparza**

Legen din har forskrevet Lynparza **filmdrasjerte tabletter** til deg. Merk at Lynparza også er tilgjengelig som en 50 mg **kapsel**.

- Dosene av Lynparza tabletter og kapsler er ikke de samme.
- Hvis du tar feil dose eller en kapsel istedenfor en tablett, kan det hende Lynparza ikke virker riktig eller gir flere bivirkninger.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

### **Hvordan du tar dette legemidlet**

- Svelg Lynparza tablettene hele, med eller uten mat.
- Ta Lynparza én gang om morgenen og én gang om kvelden.
- Ikke tygg, knus, løs opp eller del tablettene. Dette kan påvirke hvor raskt legemidlet kommer inn i kroppen din.

### **Hvor mye du skal ta**

- Legen din vil fortelle deg hvor mange tabletter med Lynparza du skal ta. Det er viktig at du tar hele den anbefalte dosen hver dag. Fortsett å gjøre det slik så lenge lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg.

- Den vanlige anbefalte dosen er 300 mg (2 tabletter à 150 mg) to ganger daglig - totalt 4 tabletter hver dag.

**Legen din kan forskrive en annen dose dersom:**

- du har nyreproblemer. Du vil bli bedt om å ta 200 mg (2 tabletter à 100 mg) to ganger daglig – totalt 4 tabletter hver dag.
- du bruker visse legemidler som kan påvirke Lynparza (se avsnitt 2).
- du får visse bivirkninger mens du bruker Lynparza (se avsnitt 4). Legen din kan senke dosen eller stoppe behandlingen, enten i en kort periode eller permanent.

**Dersom du tar for mye av Lynparza**

Kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart hvis du tar mer Lynparza enn din vanlige dose.

**Dersom du har glemt å ta Lynparza**

Hvis du har glemt å ta Lynparza, ta din neste vanlige dose til planlagt tidspunkt. Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Fortell legen din umiddelbart hvis du merker noen av følgende bivirkninger:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- tungpustethet, utmattelse (fatigue), blek hud eller rask hjerterytme - dette kan være tegn på et redusert antall røde blodlegemer (anemi).

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (f.eks. elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet, som er tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner).

**Andre bivirkninger inkluderer:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- oppkast
- tretthet eller svakhet
- fordøyelsesbesvær eller halsbrann (dyspepsi)
- manglende appetitt
- hodepine
- mat smaker annerledes (dysgeusi)
- svimmelhet
- hoste
- diaré - hvis det blir alvorlig, informer legen din umiddelbart.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- utslett eller kløende utslett på hoven, rød hud (dermatitt)
- sår munn (stomatitt)
- smerter i mageregionen under ribbeina (øvre abdominalsmerter).

**Vanlige** bivirkninger som kan påvises på blodprøver:

- lavt antall blodplater (trombocytopeni) – du kan merke følgende symptomer:
  - blåmerker eller blødninger som varer lenger enn normalt hvis du skader deg

- lavt antall hvite blodlegemer (leukopeni, nøytropeni eller lymfopeni), som kan nedsette evnen din til å bekjempe infeksjoner og kan være forbundet med feber
- økt kreatinin i blodet – denne prøven brukes til å sjekke hvor godt nyrene dine fungerer.

**Mindre vanlige** bivirkninger som kan påvises på blodprøver:

- økt størrelse på røde blodlegemer (ikke forbundet med noen symptomer).

Legen din vil teste blodet ditt hver måned det første behandlingsåret, og regelmessig etter det. Legen din vil fortelle deg om det er noen endringer på blodprøvene som krever behandling.

Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever bivirkninger som ikke står i dette pakningsvedlegget.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Lynparza**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Lynparza**

Virkestoffet er olaparib.

- Hver Lynparza 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg olaparib.
- Hver Lynparza 150 mg filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg olaparib.

Andre innholdsstoffer (hjelpesoffer) er:

- Tablettkjerne: kopovidon, kolloidal vannfri silika, mannitol, natriumstearyl fumarat.
- Tablett drasjering: hypromellose, makrogol 400, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), svart jernoksid (E172) (kun 150 mg tabletter).

### **Hvordan Lynparza ser ut og innholdet i pakningen**

Lynparza 100 mg tabletter er gule til mørk gule, ovale, bikonvekse tabletter, preget med «OP100» på den ene siden og med glatt overflate på den andre.

Lynparza 150 mg tabletter er grønne til grågrønne, ovale, bikonvekse tabletter, preget med «OP150» på den ene siden og med glatt overflate på den andre.

Lynparza kommer som pakninger med 56 filmdrasjerte tabletter (7 blistere med 8 tabletter hver), eller

flerpakninger med 112 (2 pakninger med 56) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **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.  
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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.