

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lynparza 50 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg olaparib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Vit, ogenomskinlig, hård kapsel av storlek 0, märkt med "OLAPARIB 50 mg" och AstraZenecas logotyp i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lynparza är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande *BRCA*-muterad (germline och/eller somatisk) höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Lynparza ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienterna måste ha en bekräftad *BRCA* (breast cancer susceptibility)-mutation (antingen i könsceller eller i tumören) innan behandling med Lynparza sätts in. *BRCA*-mutationsstatus ska fastställas av ett rutinerat laboratorium med en validerad testmetod (se avsnitt 5.1).

Det finns begränsade data från patienter med somatiska *BRCA*-muterade tumörer (se avsnitt 5.1).

Genetisk rådgivning för patienter med *BRCA*-mutationer bör genomföras i enlighet med lokala föreskrifter.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Lynparza är 400 mg (åtta kapslar) två gånger dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos om 800 mg.

Patienterna ska påbörja behandling med Lynparza senast 8 veckor efter att de har avslutat sin sista dos av den platinainnehållande behandlingen.

Behandlingen rekommenderas fortsätta tills den underliggande sjukdomen progredierar. Det finns inga data angående förnyad behandling med Lynparza efter recidiv (se avsnitt 5.1).

Viktiga skillnader i dosering mellan Lynparza kapslar och tabletter

Lynparza kapslar (50 mg) bör inte bytas ut mot Lynparza tabletter (100 mg och 150 mg) milligram-för-milligram på grund av skillnader i dosering och biotillgänglighet för respektive formulering. Därför ska de specifika dosrekommendationerna för varje formulering följas.

Glömd dos

Om en patient glömmet att ta en dos Lynparza ska nästa normala dos tas vid vanlig tidpunkt.

Dosjusteringar vid biverkningar

Behandlingen kan avbrytas för behandling av biverkningar som illamående, kräkningar, diarré och anemi och dosminskning kan övervägas (se avsnitt 4.8).

Den rekommenderade dosminskningen är till 200 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 400 mg).

Om ytterligare dosminskning krävs rekommenderas 100 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 200 mg).

Dosjusteringar vid samtidig administrering av CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare rekommenderas inte och alternativa läkemedel bör övervägas. Om en stark CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt rekommenderas att dosen av Lynparza minskas till 150 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 300 mg). Om en måttlig CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt rekommenderas att dosen av Lynparza minskas till 200 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 400 mg) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Det krävs ingen justering av startdosen för äldre patienter. Det finns begränsat med kliniska data från patienter i åldern 75 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 31 till 50 ml/min) är den rekommenderade dosen av Lynparza 300 mg två gånger dagligen (motsvarar en total daglig dos på 600 mg) (se avsnitt 5.2).

Lynparza kan administreras till patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 51 till 80 ml/min) utan dosjustering.

Lynparza rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller med njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance \leq 30 ml/min) då säkerhet och farmakokinetik inte har studerats hos dessa patienter. Lynparza kan användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion endast om nyttan uppväger den potentiella risken och patienten bör övervakas noga med avseende på njurfunktion och biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Lynparza kan administreras till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A eller B) utan dosjustering (se avsnitt 5.2). Lynparza rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering C) då säkerhet och farmakokinetik inte har studerats hos dessa patienter.

Icke-kaukasier

Det finns begränsat med kliniska data om användning till icke-kaukasiska patienter. Ingen dosjustering behövs dock på grund av etnicitet (se avsnitt 5.2).

Patienter med funktionsstatus 2 till 4

Det finns mycket begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med funktionsstatus 2 till 4.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Lynparza för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Lynparza är avsett för oralt bruk.

På grund av matens inverkan på olaparibs absorption ska patienten ta Lynparza tidigast 1 timme efter måltid och patienterna ska helst inte äta något på 2 timmar efter intaget.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning under behandlingen och 1 månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologisk toxicitet

Hematologisk toxicitet har rapporterats hos patienter som behandlas med Lynparza, såsom kliniska diagnoser och/eller laboratoriefynd som visar generellt lätt eller måttlig (CTCAE-grad 1 eller 2) anemi, neutropeni, trombocytopeni och lymfopeni. Patienterna ska inte påbörja behandling med Lynparza förrän de har återhämtat sig från en hematologisk toxicitet som orsakats av föregående cancerbehandling (värdena för hemoglobin, trombocyter och neutrofiler ska vara \leq CTCAE-grad 1). Provtagning vid initiering av behandlingen och därefter månatliga kontroller av fullständig blodstatus rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna och därefter med jämna mellanrum för kontroll av kliniskt signifikanta förändringar i någon parameter under behandlingstiden (se avsnitt 4.8).

Om en patient får allvarliga hematologiska biverkningar eller behöver blodtransfusion ska behandlingen med Lynparza avbrytas och lämpliga blodprover tas. Om blodvärdena fortfarande är onormala efter 4 veckors uppehåll med Lynparza-behandlingen rekommenderas benmärgsanalys och/eller cytogenetisk blodanalys.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

Förekomsten av myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML) hos patienter som behandlats i kliniska studier med Lynparza som monoterapi, inklusive uppföljning av långsiktig överlevnad, var $< 1,5$ % och de flesta händelserna hade en dödlig utgång. Varaktigheten i behandlingen med olaparib hos de patienter som utvecklade MDS/AML varierade från < 6 månader till > 2 år. Alla patienter hade faktorer som potentiellt kunde bidra till utveckling av MDS/AML, efter att tidigare ha fått cytostatikabehandling med platinamedel. Många hade även fått andra DNA-skadande läkemedel och strålbehandling. Majoriteten av rapporterna gällde bärare av germinal bröstcancerkänslig gen 1 eller 2 (*gBRCA1/2*)-mutation. En del av patienterna hade en anamnes på tidigare cancer eller benmärgsdysplasi. Om MDS och/eller AML bekräftas under behandlingen med Lynparza rekommenderas att Lynparza sätts ut och att patienten erhåller lämplig behandling.

Pneumonit

Pneumonit inklusive händelser med dödlig utgång har rapporterats hos $< 1,0$ % av patienterna som behandlats med Lynparza i kliniska studier. Rapporterna om pneumonit hade inte något enhetligt kliniskt mönster och det fanns flera predisponerande faktorer som försvårade tolkningen av sambandet (cancer och/eller metastaser i lungorna, underliggande lungsjukdom, rökning i anamnesen och/eller tidigare cytostatika- och strålbehandling). Om patienterna får nya eller förvärrade symtom från andningsvägarna såsom dyspné, hosta och feber, eller om något onormalt upptäcks vid lungröntgen,

ska Lynparza-behandlingen avbrytas och utredning inledas omedelbart. Om pneumonit kan bekräftas ska Lynparza-behandlingen sättas ut och patienten erhålla lämplig behandling.

Embryofetal toxicitet

Baserat på sin verkningsmekanism (PARP-hämning) skulle Lynparza kunna orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Icke-kliniska studier på råttor har visat att olaparib har negativa effekter på den embryofetala överlevnaden och orsakar kraftiga fostermissbildningar vid exponeringar som ligger under de som förväntas vid den rekommenderade dosen till människa, 400 mg två gånger dagligen.

Graviditet/preventivmedel

Lynparza får inte användas under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen av Lynparza (se avsnitt 4.6).

Interaktioner

Samtidig administrering av Lynparza och starka eller måttliga CYP3A-hämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Dosen av Lynparza ska minskas om en stark eller måttlig CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering av Lynparza och starka eller måttliga CYP3A-inducerare rekommenderas inte. Vid tillfällen där en patient som redan får Lynparza behöver behandling med en stark eller måttlig CYP3A-inducerare, måste förskrivaren vara uppmärksam på att effekten av Lynparza kan minska betydligt (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kliniska studier av olaparib i kombination med andra läkemedel mot cancer, även preparat som skadar DNA, tyder på en förstärkning och förlängning av den myelosuppressiva toxiciteten. Den rekommenderade Lynparza-dosen för monoterapi är inte lämplig att kombinera med myelosuppressiva cancerläkemedel.

Kombination av olaparib med vacciner eller immunsuppressiva medel har inte studerats. Därför ska försiktighet iakttas om dessa läkemedel administreras samtidigt med Lynparza och patienterna ska övervakas noga.

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels effekt på olaparib

CYP3A4/5 är de isoenzymer som till största delen svarar för metabol clearance av olaparib.

En klinisk studie för att utvärdera påverkan av itraconazol, en känd CYP3A-hämmare, har visat att samtidig administrering med olaparib ökade genomsnittlig C_{max} för olaparib med 42 % (90 % KI: 33-52 %) och genomsnittligt AUC med 170 % (90 % KI: 144-197 %). Därför rekommenderas inte att starka (t.ex. itraconazol, telitromycin, klaritromycin, proteashämmare förstärkta med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir) eller måttliga (t.ex. erytromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) hämmare av detta isoenzym administreras samtidigt med Lynparza (se avsnitt 4.4). Om starka eller måttliga CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt, ska dosen av Lynparza minskas. Dosen av Lynparza rekommenderas att minskas till 150 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 300 mg) med en stark CYP3A-hämmare eller 200 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 400 mg) med en måttlig CYP3A-hämmare (se avsnitten 4.2 och 4.4). Konsumtion av grapefruktjuice rekommenderas inte heller under behandling med Lynparza eftersom det är en CYP3A-hämmare.

En klinisk studie för att undersöka inverkan av rifampicin, en känd CYP3A-inducerare, har visat att samtidig administrering med olaparib minskade olaparibs genomsnittliga C_{max} med 71 % (90 % KI: 76-67 %) och genomsnittligt AUC med 87 % (90 % KI: 89-84 %). Därför rekommenderas inte kända starka inducerare av detta isoenzym (t.ex. fenytoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin,

fenobarbital och johannesört) tillsammans med Lynparza, då det är möjligt att effekten av Lynparza kan minska betydligt. Verkningsgraden för måttliga till starka inducerare (t.ex. efavirenz, rifabutin) på exponeringen av olaparib är inte känd, och därför rekommenderas inte heller samtidig administrering av Lynparza med dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

Olaparibs effekt på andra läkemedel

Olaparib hämmar CYP3A4 *in vitro* och förväntas vara en mild CYP3A-hämmare *in vivo*. Försiktighet ska därför iaktas när sensitiva CYP3A-substrat eller substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergotalkaloider, fentanyl, pimoizid, sirolimus, takrolimus och quetiapin) kombineras med olaparib. Lämplig klinisk övervakning rekommenderas för patienter som får CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index samtidigt med olaparib.

Induktion av CYP1A2, 2B6 och 3A4 har påvisats *in vitro* där CYP2B6 har högsta sannolikhet att induceras i en kliniskt relevant omfattning. Olaparibs potential att inducera CYP2C9, CYP2C19 och P-gp kan inte heller uteslutas. Därför kan samtidig administrering med olaparib minska exponeringen för substrat till dessa metabola enzymer och transportprotein. Effekten av vissa hormonella preventivmedel kan minskas om de tas samtidigt med olaparib (se även avsnitt 4.4 och 4.6).

In vitro hämmar olaparib effluxtransportören P-gp (IC₅₀ = 76 µM). Därför kan det inte uteslutas att olaparib kan ge upphov till kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med P-gp-substrat (t.ex. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin och kolkicin). Lämplig klinisk övervakning rekommenderas för patienter som får denna typ av läkemedel samtidigt.

In vitro har olaparib visat sig vara en hämmare av BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 och MATE2K. Det kan inte uteslutas att olaparib skulle kunna öka exponeringen för substrat av BCRP (t.ex. metotrexat, rosuvastatin), OATP1B1 (t.ex. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statiner och valsartan), OCT1 (t.ex. metformin), OCT2 (t.ex. serumkreatinin), OAT3 (t.ex. furosemid och metotrexat), MATE1 (t.ex. metformin) och MATE2K (t.ex. metformin). Försiktighet ska i synnerhet iaktas om olaparib administreras i kombination med någon statin.

Kombination med anastrozol, letrozol och tamoxifen

En klinisk studie har utförts för att bedöma kombinationen av olaparib med anastrozol, letrozol eller tamoxifen. Ingen signifikant interaktion observerades med anastrozol eller letrozol medan tamoxifen minskade exponeringen för olaparib med 27 %. Den kliniska relevansen av denna effekt är okänd. Olaparib påverkar inte farmakokinetiken för tamoxifen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska inte bli gravida under tiden de får Lynparza och inte vara gravida när behandlingen påbörjas. Ett graviditetstest måste utföras på alla fertila kvinnor före behandling. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och 1 månad efter att de har fått den sista dosen Lynparza (se avsnitt 4.4). Effekten av vissa hormonella preventivmedel kan minska om dessa administreras samtidigt med olaparib eftersom det inte kan uteslutas att olaparib kan minska exponeringen för CYP2C9-substrat genom enzyminduktion. Därför bör man överväga ytterligare ett, icke-hormonellt, preventivmedel och regelbundna graviditetstester under behandlingen (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, däribland allvarliga teratogena effekter och effekter på den embryofetala överlevnaden hos råttor vid exponering av modern som var lägre än de hos människor vid terapeutiska doser (se avsnitt 5.3). Det finns inga data från användningen av olaparib i gravida kvinnor, men baserat på verkningsmekanismen för olaparib ska Lynparza inte användas under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel under behandling och i 1 månad efter att de har fått den sista dosen Lynparza. Se föregående stycke: "Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor" för ytterligare information om preventivmedel och graviditetstest.

Amning

Det finns inga djurstudier av utsöndringen av olaparib i bröstmjolk. Det är okänt om olaparib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Lynparza är kontraindicerat under amning och under 1 månad efter den sista dosen, med tanke på läkemedlets farmakologiska egenskaper (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet. I djurstudier observerades ingen effekt på konception, men det förekommer negativa effekter på embryofetal överlevnad (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lynparza har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som tar Lynparza kan uppleva trötthet asteni, eller yrsel. Patienter som får sådana symtom ska vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Lynparza som monoterapi har satts i samband med biverkningar som i allmänhet är av lindrig eller måttlig svårighetsgrad (CTCAE 1 eller 2), som oftast inte krävde utsättning av behandlingen. De vanligaste biverkningarna i kliniska prövningar med patienter som fick Lynparza som monoterapi ($\geq 10\%$) var illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, trötthet, huvudvärk, dysgeusi, nedsatt aptit, yrsel och anemi.

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen baseras på sammanställda data från 1 248 patienter som behandlats med Lynparza som monoterapi i kliniska studier för den terapeutiska indikationen vid den rekommenderade dosen.

Följande biverkningar har förekommit i kliniska prövningar hos patienter som fick Lynparza som monoterapi där patientexponering är känd. Läkemedelsbiverkningar listas enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och sedan enligt rekommenderad terminologi i tabell 1. Inom varje organsystemklass ordnas rekommenderade termer enligt fallande frekvens och sedan efter minskande allvarlighetsgrad. Biverkningsfrekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Lista över biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	
	Frekvens för alla CTCAE-grader	Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Anemi ^a Vanliga Neutropeni ^a , trombocytopeni ^a , leukopeni ^a Mindre vanliga Lymfopeni	Mycket vanliga Anemi ^a Vanliga Neutropeni ^a , trombocytopeni ^a , leukopeni ^a Mindre vanliga Lymfopeni
Immunsystemet	Vanliga Hudutslag ^a Mindre vanliga Överkänslighet ^a , dermatit ^a	-
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Nedsatt aptit	Mindre vanliga Nedsatt aptit

	Biverkningar	
MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens för alla CTCAE-grad	Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Yrsel, huvudvärk, dysgeusi	Mindre vanliga Yrsel, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Hosta ^a	Mindre vanliga Hosta ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Kräkningar, diarré, illamående, dyspepsi Vanliga Stomatit, övre buksmärtor	Vanliga Kräkningar, diarré, illamående Mindre vanliga Stomatit, övre buksmärtor
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet (inklusive asteni)	Vanliga Trötthet (inklusive asteni)
Undersökningar	Vanliga Förhöjt blodkreatinin Mindre vanliga Förhöjd medelcellvolym ^b	Mindre vanliga Förhöjt blodkreatinin

^a I anemi ingår de föredragna termerna (preferred terms, PT) för anemi, sänkt hemoglobin, minskat antal röda blodkroppar, erytropeni och minskad hematokrit; i neutropeni ingår de föredragna termerna för neutropeni, granulocytopeni, minskat antal granulocyter och minskat antal neutrofiler, febril neutropeni, neutropen infektion och neutropen sepsis; i trombocytopeni ingår de föredragna termerna för trombocytopeni, minskat antal trombocyter, minskad trombocytproduktion och minskad plateletcrit; i leukopeni ingår de föredragna termerna för leukopeni och minskat antal vita blodkroppar; i hosta ingår de föredragna termerna för hosta och produktiv hosta; i hudutslag ingår de föredragna termerna för hudutslag, erytematösa hudutslag, generaliserade hudutslag, makulära hudutslag, makulo-papulära hudutslag, papulära hudutslag, pruritiska hudutslag, exfoliativa hudutslag och generaliserat erytem; i överkänslighet ingår de föredragna termerna för överkänslighet och läkemedelsöverkänslighet; i dermatit ingår de föredragna termerna för dermatit, allergisk dermatit och exfoliativ dermatit.

^b Avser förekomsten av laboratoriefynd av förhöjd medelcellvolym från baslinjen till över den övre normalgränsen (upper limit of normal, ULN), inte rapporterade biverkningar.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Hematologisk toxicitet

Anemi och annan hematologisk toxicitet var vanligen lågradig (CTCAE-grad 1 eller 2), dock förekom rapporter om fall med biverkningar av CTCAE-grad 3 och högre. Anemi var den vanligaste biverkningen av CTCAE-grad ≥ 3 som rapporterats i kliniska studier. Mediantiden till den första debuten av anemi var ungefär 4 veckor (cirka 7 veckor för händelser av CTCAE-grad ≥ 3). Anemi hanterades med dosavbrott, dosminskning (se avsnitt 4.2) och där tillämpligt med blodtransfusioner. I studie 19 var förekomsten av anemi 22,8 % (CTCAE-grad ≥ 3 7,4 %) och förekomsten av dosavbrott, dosminskning och utsättning på grund av anemi var 2,9 %, 3,7 % respektive 0 %. Av de olaparibbehandlade patienterna behövde 10,3 % en eller flera blodtransfusioner under behandlingen. Ett exponering-responssamband mellan olaparib och sänkningar av hemoglobin har påvisats. I kliniska studier med Lynparza var förekomsten av CTCAE-grad ≥ 2 -förändringar (sänkningar) från baslinjen för hemoglobin 20 %, absoluta neutrofiler 15 %, trombocyter 5 %, lymfocyter 30 % och leukocyter 20 % (alla procenttal är ungefärliga).

Förekomsten av förhöjd medelcellvolym från låg eller normal vid baslinjen till över ULN var cirka 55 %. Nivåerna föreföll återgå till de normala efter behandlingsavbrott och verkade inte ha några kliniska följder.

Provtagning vid baslinjen och därefter månatliga kontroller av fullständig blodstatus rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna och därefter med jämna mellanrum för kontroll av kliniskt signifikanta förändringar i någon parameter under behandlingstiden, som kan kräva behandlingsavbrott eller dosminskning och/eller ytterligare behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Övriga laboratoriefynd

I kliniska studier med Lynparza var förekomsten av CTCAE-grad ≥ 2 -förändringar (höjningar) från baslinjen för blodkreatinin cirka 15 %. Data från en dubbelblind placebokontrollerad studie visade en medianökning på upp till 23 % från baslinjen som förblev konsekvent över tid och återgick till baslinjen efter behandlingsavbrott, utan några synbara kliniska följdtilstånd. 90 % av patienterna hade kreatininvärden på CTCAE-grad 0 vid baslinjen och 10 % hade CTCAE-grad 1 vid baslinjen.

Illamående och kräkning

Illamående rapporterades i allmänhet mycket tidigt, med debut inom den första månaden med Lynparza-behandling hos de flesta av patienterna. Kräkning rapporterades tidigt, med debut inom de första två månaderna med Lynparza-behandling hos de flesta av patienterna. Både illamående och kräkning rapporterades vara intermittent för de flesta av patienterna och kan hanteras med dosavbrott, dosminskning och/eller behandling med antiemetika. Profylax med antiemetika behövs inte.

Pediatrik population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

Andra särskilda populationer

Det finns begränsade säkerhetsdata för äldre personer (≥ 75 år) och icke-kaukasier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering har inte fastställts och det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Lynparza. Vid överdosering ska läkaren sätta in allmänna stödjande åtgärder och ge patienten symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska läkemedel, övriga antineoplastiska läkemedel, ATC-kod: L01XX46

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Olaparib är en potent hämmare av humana poly(ADP-ribos) polymerasenzymerna (PARP-1, PARP-2, och PARP-3) och har visat sig hämma tillväxten av vissa tumörcellinjer *in vitro* och tumörtillväxt *in vivo*, antingen det används som monoterapi eller i kombination med etablerad cytostatikabehandling.

PARP är nödvändigt för reparation av enkelsträngat brott i DNA. En viktig del av den PARP-inducerade reparationen kräver att PARP, efter kromatinmodifiering, modifierar sig själv och avskiljs från DNA för att underlätta åtkomst för base excision repair (BER)-enzymerna. När olaparib är bundet till den aktiva platsen på DNA-associerat PARP förhindrar det avskiljningen av PARP så att detta fastnar på DNA-molekylen och således blockeras reparationen. Hos replikerande celler leder detta till ett dubbelsträngat brott (DSB) i DNA när replikationsgaffeln möter PARP-DNA-addukten. Hos normala celler kan dessa DSB i DNA repareras genom homolog rekombination (HRR), vilket

kräver funktionella *BRCA1*- och *BRCA2*-gener. Utan funktionella *BRCA1*- eller 2-gener kan inte dubbelsträngade brott i DNA repareras genom HRR. Istället aktiveras alternativa vägar där misstag oftare uppstår, såsom icke-homolog sammanfogning (NHEJ, non-homologous end joining), vilket leder till ökad instabilitet i genomet. Efter ett antal replikationer kan genomets instabilitet bli så pass hög att cancercellerna dör, eftersom cancerceller har fler DNA-skador än normala celler.

I *in vivo*-modeller med *BRCA*-brist där olaparib gavs efter platinabehandling observerades fördröjd tumörprogression och förlängd total överlevnad jämfört med vid enbart platinabehandling.

Detektion av *BRCA*-mutation

Patienter är lämpliga för behandling med Lynparza om de har en bekräftad skadlig eller misstänkt skadlig *BRCA*-mutation (dvs. en mutation som förhindrar normal genfunktion) antingen i könsceller eller i tumören (som detekterats genom lämpligt validerat test).

Klinisk effekt

Säkerhet och effekt av olaparib som underhållsbehandling vid behandling av platinumkänslig recidiverande (PSR) högggradig serös äggstockscancer, inklusive cancer i äggledare eller primär peritonealcancer, efter två eller fler behandlingsregimer med platina-baserad kemoterapi, studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad fas II-prövning (studie 19). I studien jämfördes effekten av underhållsbehandling med olaparib administrerat fram till sjukdomsprogression, med icke-underhållsbehandling i 265 patienter (136 fick olaparib och 129 fick placebo) med PSR serös äggstockscancer som responderat [CR (komplett respons) eller PR (partiell respons)] bekräftat enligt RECIST och/eller enligt CA-125-kriterierna definierade av GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup) (minst 50 % minskning av CA-125-nivåer från det sista provet före behandling, bekräftat 28 dagar senare) på två eller fler avslutade behandlingar med platinabaserad kemoterapi. Primärt effektmått var PFS (progressionsfri överlevnad) enligt prövarens bedömning med användning av RECIST 1.0. Sekundära effektmått var OS (total överlevnad), DCR (frekvens sjukdomskontroll) definierat som bekräftad CR/PR + SD (stabil sjukdom), HRQoL (hälsorelaterad livskvalitet), samt sjukdomsrelaterade symtom. Explorativa analyser av tiden till första efterföljande behandling (TFST) eller död och tiden till andra efterföljande behandling (TSST – en approximering av PFS2) eller död utfördes även.

Endast PSR-patienter med partiellt platinumkänslig sjukdom (platinafritt intervall på 6-12 månader) och patienter med platinumkänslig sjukdom (platinafritt intervall på > 12 månader) som var i remission efter den senast genomförda platinabaserade cytotostatikabehandlingen ingick i studien. Patienter som tidigare behandlats med olaparib eller annan PARP-hämmare ingick inte. Patienter kunde tidigare ha fått bevacizumab, förutom i den behandling som omedelbart föregick randomisering. Förnyad behandling med olaparib medgavs ej efter progression medan patienten stod på olaparib.

Patienterna randomiserades in i studien efter en mediantid på 40 dagar efter att de avslutat sin sista platinabaserade kemoterapi. De hade i genomsnitt fått 3 tidigare cytotostatikabehandlingar (spridning 2-11) och 2,6 tidigare platinainnehållande kemoterapi (spridning 2-8). Det platinafria intervallet var > 12 månader hos 60 % och > 6-12 månader hos 40 % av patienterna. Svaret på tidigare platinakemoterapi var komplett hos 45 % och partiellt hos 55 % av patienterna. I olaparib- och placeboarmarna hade 6 % respektive 5 % av patienterna tidigare fått bevacizumab.

Behandlingstiden var längre för patienterna i olaparibgruppen än i placebogruppen. Totalt behandlades 32 (23,5 %) av patienterna i olaparibgruppen i > 2 år jämfört med 5 (3,9 %) av patienterna i placebogruppen. Totalt 18 (13,2 %) patienter fick behandling i ≥ 5 år i olaparibgruppen jämfört med 1 (0,8 %) patient i placebogruppen.

Studien uppnådde det primära syftet genom att påvisa en statistiskt signifikant förbättring av PFS för olaparib jämfört med placebo i den totala populationen med en riskkvot (HR) på 0,35 (95 % KI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediantid 8,4 månader olaparib mot 4,8 månader placebo). Vid den slutliga analysen (data-cutoff (DCO) 9 maj 2016), för OS vid 79 % mognad var HR vid jämförelse av olaparib med placebo 0,73 (95 % KI 0,55-0,95; $p = 0,02138$ (uppfyllde inte den i förväg specificerade signifikansnivån på $< 0,0095$); mediantid 29,8 månader olaparib mot 27,8 månader placebo).

I en förplanerad undergruppsanalys indelad efter *BRCA*-mutationsstatus identifierades patienterna med *BRCA*-muterad äggstockscancer (n = 136, 51,3 %) som den undergrupp som hade störst kliniska nytta av monoterapi med olaparib som underhållsbehandling. Inklusionen krävde inte evidens på *BRCA1/2*-mutation (*BRCA* mutationsstatus för vissa patienter bestämdes retrospektivt). Det fastställdes att 10 patienter i olaparibarmen och 10 patienter i placeboarmen hade somatisk *BRCA1/2*-mutation. Det fanns ingen planerad strategi för multipel testning.

Hos patienter med *BRCA*-mutation (n = 136) sågs statistiskt signifikanta förbättringar av PFS, TFST och TSST. PFS förlängdes med i median 6,9 månader för patienter behandlade med olaparib jämfört med placebo (HR 0,18; 95 % KI 0,10-0,31; p < 0,00001; mediantid 11,2 månader respektive 4,3 månader). Av prövaren bedömd PFS stämde överens med en blindad, oberoende, central radiologisk granskning av PFS. Vid den slutliga analysen (DCO 9 maj 2016), var tiden från randomisering till inledning av första efterföljande behandling (TFST) eller död 9,4 månader längre för patienterna som fick olaparib (HR 0,33; 95 % KI 0,22-0,49; p < 0,00001; mediantid 15,6 månader respektive 6,2 månader). Tid från randomisering till inledning av andra efterföljande behandling (TSST) eller död var 6,1 månader längre för patienterna som fick olaparib (HR 0,43; 95 % KI 0,29-0,64; p = 0,00003; mediantid 21,4 månader respektive 15,3 månader). För det sekundära effektmåttet för OS var HR för olaparib mot placebo 0,62 (95 % KI 0,42-0,93; p = 0,02140); mediantid 34,9 månader respektive 30,2 månader (tabell 2). I den olaparibbehandlade gruppen stod 28,4 % av patienterna kvar på behandling i ≥ 2 år och 14,9 % i ≥ 5 år. I den placebobehandlade gruppen stod 8,1 % av patienterna kvar på behandling i ≥ 2 år och 1,6 % i ≥ 5 år. I populationen med *BRCA*-mutation var graden av sjukdomskontroll vid 24 veckor 57 % för olaparibgruppen och 24 % för placebogruppen.

Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs mellan olaparib och placebo vad gäller patientrapporterade symtom eller HRQoL uppmätt som förbättrings-/försämringsfrekvens enligt FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), Trial Outcome Index (TOI) och Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score (FACT-O total).

De viktigaste effektresultaten i studie 19 för *BRCA*-muterade patienter redovisas i tabell 2 och figur 1 och 2.

Tabell 2 Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten för patienter med *BRCA*-muterad platinumkänslig recidiverande äggstockscancer i studie 19

PFS (DCO 30 juni 2010)	N (händelser/patienter) (%)	Median PFS (månader)	HR^a	95 % KI	p-värde* 2-sidigt
Olaparib 400 mg två gånger dagligen	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	< 0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST-approximering av PFS2 (DCO 9 maj 2016)	N	Median TSST (månader)	HR^a	95 % KI	p-värde* 2-sidigt
Olaparib 400 mg två gånger dagligen	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (73 % mognad) (DCO 9 maj 2016)	N	Median OS (månader)	HR^a	95 % KI	p-värde* 2-sidigt
Olaparib 400 mg två gånger dagligen	49/74 (66 %)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81 %)	30,2			

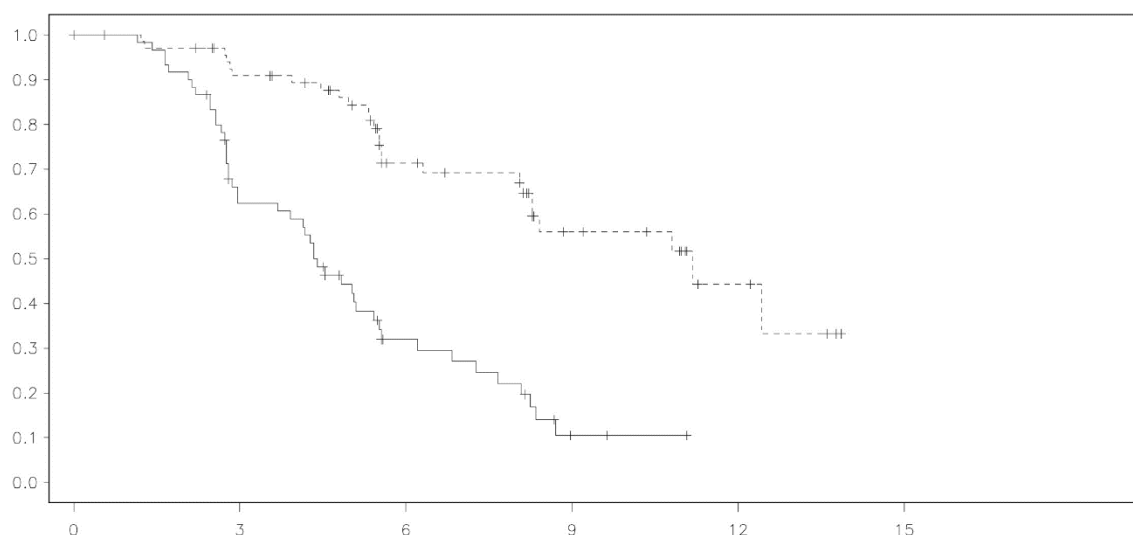
* Det fanns ingen planerad strategi för multipel testning för subgruppsanalyser

a HR = riskkvot (Hazard Ratio). Värde < 1 innebär fördel olaparib. Analysen utfördes med Cox proportionell riskmodell som omfattade faktorer för behandling, etnicitet, platinakänslighet och respons på den sista platinabehandlingen.

b Ungefär en fjärdedel av de placebobehandlade patienterna i undergruppen med *BRCA*-mutation (14/62, 22,6 %) fick därefter PARP-hämmare.

N = antal händelser/antal randomiserade patienter, OS = total överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, KI = konfidensintervall, DCO = data-cut-off, TSST = tid från randomisering till inledning av andra efterföljande behandling eller död.

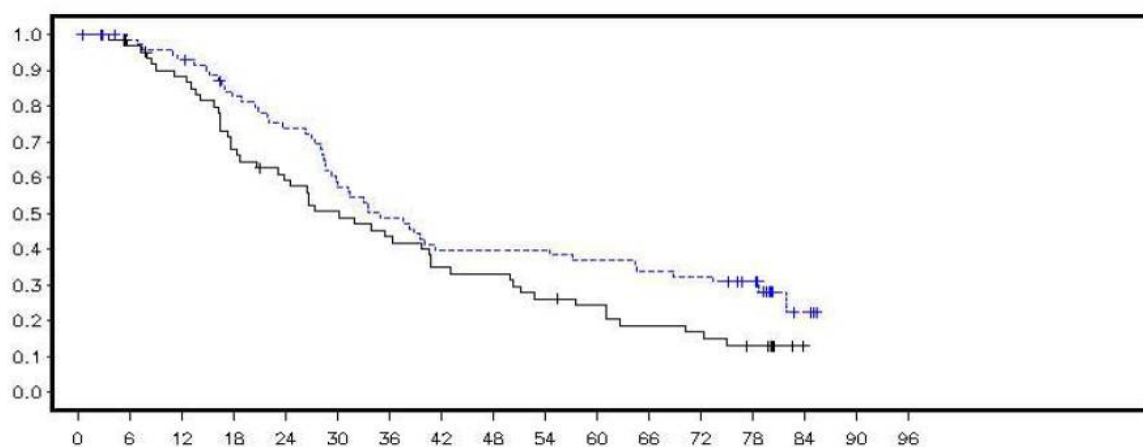
Figur 1 Studie 19: Kaplan-Meier-kurva över PFS hos *BRCA*-muterade patienter (53 % mognad-prövarens bedömning)



månader	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 två gånger dagligen, ____ placebo, x-axel = tid från randomisering i månader, y-axel = PFS (progressionsfri överlevnad), n-olaparib = antal riskpatienter – olaparib, n-placebo = antal riskpatienter – placebo

Figur 2 Studie 19: Kaplan-Meier-kurva över OS hos *BRCA*-muterade patienter (73 % mognad)



månader	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

placebo

----olaparib 400 mg två gånger dagligen, ____ placebo, x-axel = tid från randomisering i månader, y-axel = OS (total överlevnad), n-olaparib = antal riskpatienter – olaparib, n-placebo = antal riskpatienter - placebo

I studie 19 identifierades 20 patienter med en somatisk tumör-*BRCA*-mutation (en mutation i tumören men vildtyp i germinalceller). De begränsade data för dessa patienter med mutationer av typen somatisk tumör-*BRCA* (*sBRCA*) visar att färre patienter på olaparib rapporterade progressionshändelser eller dödsfall jämfört med placebo (tabell 3).

Tabell 3 Sammanfattning av progressionsfri överlevnad och total överlevnad (OS): population med *sBRCA*-mutation i studie 19

	N händelser/patienter (%)
PFS	
Olaparib 400 mg två gånger dagligen	3/10 (30 %)
Placebo	8/10 (80 %)
OS	
Olaparib 400 mg två gånger dagligen	6/10 (60 %)
Placebo	8/10 (80 %)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat med Lynparza för alla grupper av den pediatrika populationen för äggstockscancer (undantaget rabdomyosarkom och germinalcellstumörer) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för olaparib-kapslar vid dosen 400 mg två gånger dagligen karakteriseras av skenbar plasmaclearance på ~8,6 l/h, skenbar distributionsvolym på ~167 l och terminal halveringstid på 11,9 timmar.

Absorption

Efter peroral administrering av olaparib-kapslar sker en snabb absorption där maximal plasmakoncentration vanligen uppnås mellan 1 och 3 timmar efter dosering. Ingen påtaglig ackumulering sker vid upprepad dosering. Steady state-exponering uppnås inom ~3 till 4 dygn.

Samtidig administrering av föda fördröjde hastigheten (t_{max} fördröjd med 2 timmar) och ökade marginellt omfattningen av absorptionen av olaparib (AUC ökade med cirka 20 %). Därför rekommenderas att patienterna låter det gå minst 1 timme efter födointag innan de tar Lynparza och ska helst inte äta något under 2 timmar efter intaget (se avsnitt 4.2).

Distribution

In vitro är proteinbindningsgraden cirka 82 % vid kliniskt relevanta koncentrationer på 10 µg/ml.

In vitro var human plasmaproteinbindning av olaparib dosberoende; den bundna fraktionen var ungefär 91 % vid 1 µg/ml, vilket reducerades till 82 % vid 10 µg/ml och till 70 % vid 40 µg/ml. I lösningar av rena proteiner var olaparibfraktionen som var bunden till albumin cirka 56 %, vilket var oberoende av olaparibkoncentrationer. Med användning av samma analys var fraktionen som var bunden till surt alfa-1-glykoprotein 29 % vid 10 µg/ml med en tendens till minskad bindning vid högre koncentrationer.

Metabolism

In vitro har CYP3A4/5 visats vara de enzymer som främst svarar för metabolismen av olaparib (se avsnitt 4.5).

Efter peroral dosering av ¹⁴C-olaparib till kvinnliga patienter stod oförändrat olaparib för den största delen av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma (70 %) och utgjorde huvudkomponent i både urin och feces (15 % respektive 6 % av dosen). Olaparib metaboliseras i stor utsträckning. Till största delen sker detta genom oxidationsreaktioner där flera av de komponenter som bildas genomgår en efterföljande glukuronid- eller sulfatkonjugering. Upp till 20, 37 och 20 metaboliter kunde detekteras i plasma, urin respektive feces, av vilka majoriteten utgjorde <1 % av det doserade materialet. En piperazin-3-ol-del med öppen ring och två mono-oxygenerade metaboliter (vardera ~10 %) var de huvudsakliga cirkulerande komponenterna. En av de mono-oxygenerade metaboliterna var även den främsta metaboliten i urin (6 % av radioaktiviteten) och feces (5 % av radioaktiviteten).

In vitro medförde olaparib liten/ingen hämning av UGT2B7, eller CYP-enzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1, och förväntas inte vara någon kliniskt signifikant tidsberoende hämmare av något av dessa CYP-zymer. Olaparib hämmade UGT1A1 *in vitro*, men PBPK-simuleringar tyder på att detta saknar klinisk betydelse. *In vitro* är olaparib ett substrat av effluxtransportören P-gp men det är osannolikt att detta har någon klinisk signifikans (se avsnitt 4.5).

In vitro, visar data också att olaparib inte är substrat till OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP eller MRP2 och ingen hämmare av OATP1B3, OAT1 eller MRP2.

Eliminering

Efter en engångsdos av ¹⁴C-olaparib återfanns ~86 % av den doserade radioaktiviteten under en 7 dagars insamlingsperiod, ~44 % i urinen och ~42 % i feces. Den största delen utsöndrades i form av metaboliter.

Särskilda populationer

I populationsbaserade PK-analyser var patienternas ålder, kroppsvikt eller etnicitet (inklusive kaukasiska och japanska patienter) inga signifikanta kovariater.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 51 till 80 ml/min) ökade AUC med 24 % och C_{max} med 15 % jämfört med patienter med normal njurfunktion. Ingen dosjustering av Lynparza krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 31 till 50 ml/min) ökade AUC med 44 % och C_{max} med 26 % jämfört med patienter med normal njurfunktion. Dosjustering av Lynparza rekommenderas för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Det finns inga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A) ökade AUC med 15 % och C_{max} med 13 % och hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering B) ökade AUC med 8 % och C_{max} minskade med 13 % jämfört med patienter med normal leverfunktion. Ingen dosjustering av Lynparza behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns inga uppgifter för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering C).

Pediatrik population

Inga studier har utförts för att undersöka olaparibs farmakokinetik hos pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

Olaparib visade ingen mutagen potential men hade klastogen verkan på däggdjursceller *in vitro*. Vid peroral administrering till råttor inducerade olaparib mikrokärnor i benmärgen. Denna klastogenicitet överensstämmer med olaparibs kända farmakologiska egenskaper och tyder på en potentiell gentoxicitet hos människa.

Toxicitet vid upprepad dosering

I toxicitetsstudier vid upprepad dosering till råttor och hund som pågick i upp till 6 månader, tolererades dagliga perorala doser av olaparib väl. Det organ som främst drabbades av toxiska biverkningar hos båda djurslagen var benmärgen, med åtföljande förändringar i perifera hematologiska parametrar. Dessa förändringar var reversibla inom 4 veckor efter avslutad dosering. Hos råttor noterades även minimala degenerativa effekter på mag-tarmkanalen. Biverkningarna inträffade vid exponeringar lägre än det som setts kliniskt. Studier på mänskliga benmärgsceller visade att direkt exponering för olaparib kan resultera i toxicitet hos benmärgsceller i *ex vivo*-analyser.

Reproduktionstoxikologi

I en fertilitetsstudie på hondjur fick råttor olaparib fram till implantation. Parningsbeteende och dräktighetsfrekvens påverkades inte, dock sågs förlängt östrus hos en del av djuren. Embryofetal överlevnad minskade något.

I studier av embryofetal utveckling hos råttor, i dosnivåer som inte inducerade någon signifikant maternell toxicitet, orsakade olaparib lägre embryofetal överlevnad, lägre fostervikt samt fostermisbildningar (såsom större misbildningar i ögon (t.ex. anoftalmi, mikroftalmi), misbildningar i ryggekotor/revben och visceral och skeletala misbildningar).

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med olaparib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Lauroylmakrogol 32-glycerider

Kapselhölje

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Gellangummi (E418)
Kaliumacetat

Bläck

Schellack
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. Kapslar som varit frysta ska kasseras.

Lynparza kapslar kan förvaras vid högst 30 °C i upp till 3 månader. Kapslarna ska kasseras efter denna period.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande lock, innehållande 112 hårda kapslar.
Förpackning om 448 kapslar (4 burkar med 112 kapslar i varje burk).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lynparza 100 mg filmdragerade tabletter

Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lynparza 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg olaparib.

Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg olaparib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lynparza 100 mg filmdragerade tabletter

Gul till mörkgul, oval, bikonvex tablett, präglad med ”OP100” på ena sidan och slät på den andra.

Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter

Grön till grågrön, oval, bikonvex tablett, präglad med ”OP150” på ena sidan och slät på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lynparza är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Lynparza ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Lynparza finns som 100 mg och 150 mg tabletter.

Den rekommenderade dosen av Lynparza är 300 mg (två 150 mg tabletter) två gånger dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 600 mg. Tabletten med 100 mg är tillgänglig för dosminskning.

Patienterna ska påbörja behandling med Lynparza senast 8 veckor efter att de har avslutat sin sista dos av den platinainnehållande behandlingen.

Behandlingen rekommenderas fortsätta tills den underliggande sjukdomen progredierar. Det finns inga data angående förnyad behandling med Lynparza efter recidiv (se avsnitt 5.1).

Viktiga skillnader i dosering mellan Lynparza tabletter och kapslar

Lynparza tabletter (100 mg och 150 mg) bör inte bytas ut mot Lynparza kapslar (50 mg) milligram-för-milligram på grund av skillnader i dosering och biotillgänglighet för respektive formulering. Därför ska de specifika dosrekommendationerna för varje formulering följas.

Glömd dos

Om en patient glömmer att ta en dos av Lynparza ska nästa normala dos tas vid vanlig tidpunkt.

Dosjusteringar vid biverkningar

Behandlingen kan avbrytas för behandling av biverkningar såsom illamående, kräkningar, diarré och anemi. Dosminskning kan övervägas (se avsnitt 4.8).

Den rekommenderade dosminskningen är till 250 mg (en 150 mg tablett och en 100 mg tablett) två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 500 mg).

Om ytterligare dosminskning krävs rekommenderas en minskning till 200 mg (två 100 mg tabletter) två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 400 mg).

Dosjusteringar vid samtidig administrering av CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka och måttliga CYP3A-hämmare rekommenderas inte och alternativa läkemedel bör övervägas. Om en stark CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt, rekommenderas att dosen av Lynparza minskas till 100 mg (en 100 mg tablett) som tas två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 200 mg). Om en måttlig CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt, rekommenderas att dosen av Lynparza minskas till 150 mg (en 150 mg tablett) som tas två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 300 mg) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Särskilda populationer

Äldre

Det krävs ingen justering av startdosen för äldre patienter. Det finns begränsat med kliniska data för patienter i åldern 75 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 31 till 50 ml/min) är den rekommenderade dosen av Lynparza 200 mg (två 100 mg tabletter) två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 400 mg) (se avsnitt 5.2).

Lynparza kan administreras till patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 51 till 80 ml/min) utan dosjustering.

Lynparza rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller med njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance \leq 30 ml/min), då säkerhet och farmakokinetik inte har studerats hos dessa patienter. Lynparza kan användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion endast om nyttan uppväger den potentiella risken och patienten bör övervakas noga med avseende på njurfunktion och biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Lynparza kan administreras till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A eller B) utan dosjustering (se avsnitt 5.2). Lynparza rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering C) då säkerhet och farmakokinetik inte har studerats hos dessa patienter.

Icke-kaukasier

Det finns begränsat med kliniska data om användning till icke-kaukasiska patienter. Ingen dosjustering behövs dock på grund av etnicitet (se avsnitt 5.2).

Patienter med funktionsstatus 2 till 4

Det finns mycket begränsade kliniska data tillgängliga för patienter med funktionsstatus 2 till 4.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar behandlade med Lynparza har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Lynparza är avsett för oral användning.

Lynparza tabletter ska sväljas hela utan att tuggas, krossas, lösas upp eller delas. Lynparza tabletter kan tas utan hänsyn till måltider.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning under behandlingen och 1 månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologisk toxicitet

Hematologisk toxicitet har rapporterats hos patienter som behandlas med Lynparza, inklusive kliniska diagnoser och/eller laboratoriefynd som visar generellt lindrig eller måttlig (CTCAE-grad 1 eller 2) anemi, neutropeni, trombocytopeni och lymfopeni. Patienterna ska inte påbörja behandling med Lynparza förrän de har återhämtat sig från en hematologisk toxicitet som orsakats av föregående cancerbehandling (värdena för hemoglobin, trombocyter och neutrofiler ska vara \leq CTCAE-grad 1). Provtagning vid initiering av behandlingen och därefter månatliga kontroller av fullständig blodstatus rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna och därefter med jämna mellanrum för kontroll av kliniskt signifikanta förändringar i någon parameter under behandlingstiden (se avsnitt 4.8).

Om en patient får allvarlig hematologisk toxicitet eller är beroende av blodtransfusioner, ska behandlingen med Lynparza avbrytas och lämpliga blodtester göras. Om blodvärdena fortfarande är kliniskt onormala efter 4 veckors uppehåll med Lynparza-behandlingen, rekommenderas benmärgsanalys och/eller cytogenetisk blodanalys.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

Förekomsten av myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML) hos patienter som behandlats i kliniska studier med Lynparza som monoterapi, inklusive uppföljning av långsiktig överlevnad, var $< 1,5$ % och de flesta händelserna hade en dödlig utgång. Varaktigheten i behandlingen med olaparib hos de patienter som utvecklade MDS/AML varierade från < 6 månader till > 2 år; data med längre exponeringsvaraktigheter är begränsade. Alla patienter hade potentiella bidragande faktorer för utvecklingen av MDS/AML, efter att tidigare ha fått cytostatikabehandling med platinamedel. Många hade även fått andra DNA-skadande läkemedel och strålbehandling. Majoriteten av rapporterna gällde bärare av germinal bröstcancer-gen 1 eller 2 (*gBRCA1/2*)-mutation. Vissa av patienterna hade en anamnes med tidigare cancer eller med benmärgsdysplasi. Om MDS och/eller AML bekräftas under behandlingen med Lynparza rekommenderas att Lynparza sätts ut och att patienten får lämplig behandling.

Pneumonit

Pneumonit inklusive händelser med dödlig utgång har rapporterats hos $< 1,0$ % av patienterna som behandlats med Lynparza i kliniska studier. Rapporterna om pneumonit hade inte något enhetligt kliniskt mönster och det fanns flera predisponerande faktorer som försvårade tolkningen av sambandet

(cancer och/eller metastaser i lungorna, underliggande lungsjukdom, rökning i anamnesen och/eller tidigare cytostatika och strålbehandling). Om patienterna får nya eller förvärrade symtom från andningsvägarna såsom dyspné, hosta och feber, eller om något onormalt upptäcks vid lungröntgen, ska Lynparza-behandlingen avbrytas och utredning inledas omedelbart. Om pneumonit kan bekräftas ska Lynparza-behandlingen sättas ut och patienten erhålla lämplig behandling.

Embryofetal toxicitet

Baserat på sin verkningsmekanism (PARP-hämning) skulle Lynparza kunna orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Icke-kliniska studier på råttor har visat att olaparib har negativa effekter på den embryofetala överlevnaden och orsakar kraftiga fostermissbildningar vid exponeringar som ligger under de som förväntas vid den rekommenderade dosen till människa på 300 mg två gånger dagligen.

Graviditet/preventivmedel

Lynparza får inte användas under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen av Lynparza (se avsnitt 4.6).

Interaktioner

Samtidig administrering av Lynparza och starka eller måttliga CYP3A-hämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Dosen av Lynparza ska minskas om en stark eller måttlig CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering av Lynparza och starka eller måttliga CYP3A-inducerare rekommenderas inte. Vid tillfällen där en patient som redan får Lynparza behöver behandling med en stark eller måttlig CYP3A-inducerare, måste förskrivaren vara uppmärksam på att effekten av Lynparza kan minska betydligt (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Kliniska studier av olaparib i kombination med andra läkemedel mot cancer, även preparat som skadar DNA, tyder på en förstärkning och förlängning av den myelosuppressiva toxiciteten. Den rekommenderade Lynparza-dosen för monoterapi är inte lämplig att kombinera med myelosuppressiva cancerläkemedel.

Kombination av olaparib med vacciner eller immunsuppressiva medel har inte studerats. Därför ska försiktighet iakttas om dessa läkemedel administreras samtidigt med Lynparza och patienterna ska övervakas noga.

Farmakokinetiska interaktioner

Andra läkemedels effekt på olaparib

CYP3A4/5 är de isoenzymer som till största delen svarar för metabol clearance av olaparib.

En klinisk studie för att undersöka inverkan av itraconazol, en känd CYP3A-hämmare, har visat att samtidig administrering med olaparib ökade olaparibs genomsnittliga C_{max} med 42 % (90 % KI: 33-52 %) och genomsnittligt AUC med 170 % (90 % KI: 144-197 %). Därför rekommenderas inte kända starka (t.ex. itraconazol, telitromycin, klaritromycin, proteashämmare förstärkta med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir) eller måttliga (t.ex. erytromycin, diltiazem, flukonazol, verapamil) hämmare av detta isoenzym tillsammans med Lynparza (se avsnitt 4.4). Om starka eller måttliga CYP3A-hämmare måste administreras samtidigt, ska dosen av Lynparza minskas. Det rekommenderas att Lynparza-dosen minskas till 100 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 200 mg) tillsammans med en stark CYP3A-hämmare eller 150 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 300 mg) tillsammans med en måttlig CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.4). Dessutom avråds konsumtion av grapefruktjuice under behandling med Lynparza eftersom det är en CYP3A-hämmare.

En klinisk studie för att undersöka inverkan av rifampicin, en känd CYP3A-inducerare, har visat att samtidig administrering med olaparib minskade olaparibs genomsnittliga C_{max} med 71 % (90 % KI: 76-67 %) och genomsnittligt AUC med 87 % (90 % KI: 89-84 %). Därför rekommenderas inte kända starka inducerare av detta isoenzym (t.ex. fenytoin, rifampicin, rifapentin, karbamazepin, nevirapin, fenobarbital och johannesört) tillsammans med Lynparza, eftersom det är möjligt att effekten av Lynparza kan minska betydligt. Verkningsgraden för måttliga till starka inducerare (t.ex. efavirenz, rifabutin) på exponeringen av olaparib är inte känd, därför rekommenderas inte heller samtidig administrering av Lynparza med dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

Olaparibs effekt på andra läkemedel

Olaparib hämmar CYP3A4 *in vitro* och förväntas vara en mild CYP3A-hämmare *in vivo*. Försiktighet ska därför iaktas när känsliga CYP3A-substrat eller substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. simvastatin, cisaprid, ciklosporin, ergotalkaloider, fentanyl, pimozid, sirolimus, takrolimus och quetiapin) kombineras med olaparib. Lämplig klinisk övervakning rekommenderas för patienter som får CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index samtidigt med olaparib.

Induktion av CYP1A2, 2B6 och 3A4 har påvisats *in vitro* där CYP2B6 har högst sannolikhet att induceras i en kliniskt relevant omfattning. Olaparibs potential att inducera CYP2C9, CYP2C19 och P-gp kan inte heller uteslutas. Därför kan samtidig administrering med olaparib minska exponeringen för substrat till dessa metabola enzymer och transportprotein. Effekten av vissa hormonella preventivmedel kan minskas om de tas samtidigt med olaparib (se även avsnitt 4.4 och 4.6).

In vitro hämmar olaparib effluxtransportören P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$). Därför kan det inte uteslutas att olaparib kan ge upphov till kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med P-gp-substrat (t.ex. simvastatin, pravastatin, dabigatran, digoxin och kolkicin). Lämplig klinisk övervakning rekommenderas för patienter som får denna typ av läkemedel samtidigt.

In vitro har olaparib visat sig vara en hämmare av BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 och MATE2K. Det kan inte uteslutas att olaparib skulle kunna öka exponeringen för substrat av BCRP (t.ex. metotrexat, rosuvastatin), OATP1B1 (t.ex. bosentan, glibenklamid, repaglinid, statiner och valsartan), OCT1 (t.ex. metformin), OCT2 (t.ex. serumkreatinin), OAT3 (t.ex. furosemid och metotrexat), MATE1 (t.ex. metformin) och MATE2K (t.ex. metformin). I synnerhet ska försiktighet iaktas om olaparib administreras i kombination med någon statin.

Kombination med anastrozol, letrozol och tamoxifen

En klinisk studie har utförts för att bedöma kombinationen av olaparib med anastrozol, letrozol eller tamoxifen. Ingen signifikant interaktion observerades med anastrozol eller letrozol medan tamoxifen minskade exponeringen för olaparib med 27 %. Den kliniska relevansen av denna effekt är okänd. Olaparib påverkar inte farmakokinetiken för tamoxifen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska inte bli gravida under tiden de får Lynparza och inte vara gravida när behandlingen påbörjas. Ett graviditetstest måste utföras på alla fertila kvinnor före behandling. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och 1 månad efter att de har fått den sista dosen Lynparza (se avsnitt 4.4). Effekten av vissa hormonella preventivmedel kan minska om dessa administreras samtidigt med olaparib eftersom det inte kan uteslutas att olaparib kan minska exponeringen för CYP2C9-substrat genom enzyminduktion. Därför bör man överväga ytterligare ett icke-hormonellt preventivmedel och regelbundna graviditetstester under behandlingen (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, däribland allvarliga teratogena effekter och effekter på den embryofetala överlevnaden hos råttor vid exponering av modern som var lägre än de hos människor vid terapeutiska doser (se avsnitt 5.3). Det finns inga data från användningen av olaparib till gravida kvinnor, men baserat på verkningsmekanismen för olaparib ska Lynparza inte användas under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel under

behandling och i 1 månad efter att de har fått den sista dosen Lynparza. (Se föregående stycke: ”Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor” för ytterligare information om preventivmedel och graviditetstest.)

Amning

Det finns inga djurstudier på utsöndringen av olaparib i bröstmjölk. Det är okänt om olaparib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Med tanke på läkemedlets farmakologiska egenskaper är Lynparza kontraindicerat under amning och under 1 månad efter den sista dosen (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet. I djurstudier observerades ingen effekt på konception, men det förekommer negativa effekter på embryofetal överlevnad (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lynparza har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som tar Lynparza kan uppleva trötthet, asteni eller yrsel. Patienter som får sådana symtom ska vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Lynparza som monoterapi har satts i samband med biverkningar som i allmänhet är av lindrig eller måttlig svårighetsgrad (CTCAE 1 eller 2), som oftast inte krävde utsättning av behandlingen. De vanligaste biverkningarna i kliniska prövningar med patienter som fick Lynparza som monoterapi ($\geq 10\%$) var illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, trötthet, huvudvärk, dysgeusi, nedsatt aptit, yrsel och anemi.

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen baseras på sammanställda data från 1 248 patienter som behandlats med Lynparza som monoterapi i kliniska studier för den terapeutiska indikationen vid den rekommenderade dosen.

Nedanstående biverkningar har förekommit i kliniska studier hos patienter som fick Lynparza som monoterapi där patientexponering är känd. Läkemedelsbiverkningar listas enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem (SOC) och sedan enligt föredragen MedDRA-term i tabell 1. Inom varje organsystemklass ordnas rekommenderade termer enligt fallande frekvens och sedan efter minskande allvarlighetsgrad. Biverkningsfrekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Lista över biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	
	Frekvens för alla CTCAE-grader	Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre
Blodet och lymfsystemet	<p>Mycket vanliga</p> <p>Anemi^a</p> <p>Vanliga</p> <p>Neutropeni^a, trombocytopeni^a, leukopeni^a</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Lymfopeni</p>	<p>Mycket vanliga</p> <p>Anemi^a</p> <p>Vanliga</p> <p>Neutropeni^a, trombocytopeni^a, leukopeni^a</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Lymfopeni</p>
Immunsystemet	<p>Vanliga</p> <p>Hudutslag^a</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Överkänslighet^a, dermatit^a</p>	-

	Biverkningar	
MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens för alla CTCAE-grader	Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Nedsatt aptit	Mindre vanliga Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Yrsel, huvudvärk, dysgeusi	Mindre vanliga Yrsel, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Hosta ^a	Mindre vanliga Hosta ^a
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Kräkning, diarré, illamående, dyspepsi Vanliga Stomatit, smärta i övre delen av buken	Vanliga Kräkning, diarré, illamående Mindre vanliga Stomatit, smärta i övre delen av buken
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet (inklusive asteni)	Vanliga Trötthet (inklusive asteni)
Undersökningar	Vanliga Förhöjt blodkreatinin Mindre vanliga Ökad medelcellvolym ^b	Mindre vanliga Förhöjt blodkreatinin

^a I anemi ingår de föredragna termerna (preferred terms, PT) för anemi, sänkt hemoglobin, minskat antal röda blodkroppar, erytropeni och minskat hematokrit; i neutropeni ingår de föredragna termerna för neutropeni, granulocytopeni, minskat antal granulocyter och minskat antal neutrofiler, febril neutropeni, neutropen infektion och neutropen sepsis; i trombocytopeni ingår de föredragna termerna för trombocytopeni, minskat antal trombocyter, minskad trombocytproduktion och minskad plateletcrit; i leukopeni ingår de föredragna termerna för leukopeni och minskat antal vita blodkroppar; i hosta ingår de föredragna termerna för hosta och produktiv hosta; i hudutslag ingår de föredragna termerna för hudutslag, erytematösa hudutslag, generaliserade hudutslag, makulära hudutslag, makulo-papulära hudutslag, papulära hudutslag, pruritiska hudutslag, exfoliativa hudutslag och generaliserat erytem; i överkänslighet ingår de föredragna termerna för överkänslighet och läkemedelsöverkänslighet; i dermatit ingår de föredragna termerna för dermatit, allergisk dermatit och exfoliativ dermatit.

^b Avser förekomsten av laboratoriefynd av förhöjd medelcellvolym från baslinjen till över den övre normalgränsen (upper limit of normal, ULN), inte rapporterade biverkningar.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Hematologisk toxicitet

Anemi och annan hematologisk toxicitet var vanligen lågradig (CTCAE-grad 1 eller 2), dock förekom rapporter om fall med biverkningar av CTCAE-grad 3 och högre. Anemi var den vanligaste biverkningen av CTCAE-grad ≥ 3 som rapporterats i kliniska studier. Mediantiden till den första debuten av anemi var ungefär 4 veckor (cirka 7 veckor för händelser av CTCAE-grad ≥ 3). Anemi hanterades med dosavbrott, dosminskning (se avsnitt 4.2) och där tillämpligt med blodtransfusioner. I studie SOLO2 var förekomsten av anemibiverkningar 43,6 % (CTCAE-grad ≥ 3 19,5 %) och förekomsten av dosavbrott, dosminskning och utsättning på grund av anemi var 16,9 %, 8,2 % respektive 3,1 %. Av de olaparibbehandlade patienterna behövde 17,9 % en eller flera blodtransfusioner. Ett exponering-responssamband mellan olaparib och sänkningar av hemoglobin har påvisats. I kliniska studier med Lynparza var förekomsten av CTCAE-grad ≥ 2 -förändringar (sänkningar) från baslinjen för hemoglobin 20 %, absoluta neutrofiler 15 %, trombocyter 5 %, lymfocyter 30 % och leukocyter 20 % (alla procenttal är ungefärliga).

Förekomsten av förhöjd medelcellvolym från låg eller normal vid baslinjen till över ULN var cirka 55 %. Nivåerna föreföll återgå till de normala efter behandlingsavbrott och verkade inte ha några kliniska följder.

Provtagning vid baslinjen och därefter månatliga kontroller av fullständig blodstatus rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna och därefter med jämna mellanrum för kontroll av kliniskt signifikanta förändringar i någon parameter under behandlingstiden, som kan kräva behandlingsavbrott eller dosminskning och/eller ytterligare behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Övriga laboratoriefynd

I kliniska studier med Lynparza var förekomsten av CTCAE-grad ≥ 2 -förändringar (höjningar) från baslinjen för blodkreatinin cirka 15 %. Data från en dubbelblind placebokontrollerad studie visade en medianökning på upp till 23 % från baslinjen som förblev konsekvent över tid och återgick till baslinjen efter behandlingsavbrott, utan några synbara kliniska följdtilstånd. 90 % av patienterna hade kreatininvärden på CTCAE-grad 0 vid baslinjen och 10 % hade CTCAE-grad 1 vid baslinjen.

Illamående och kräkning

Illamående rapporterades i allmänhet mycket tidigt, med debut inom den första månaden med Lynparza-behandling hos de flesta av patienterna. Kräkning rapporterades tidigt, med debut inom de första två månaderna med Lynparza-behandling hos de flesta av patienterna. Både illamående och kräkning rapporterades vara intermittent för de flesta av patienterna och kan hanteras med dosavbrott, dosminskning och/eller behandling med antiemetika. Profylax med antiemetika behövs inte.

Pediatrik population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

Andra särskilda populationer

Det finns begränsade säkerhetsdata för äldre personer (≥ 75 år) och icke-kaukasier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med olaparib. Hos ett litet antal patienter som tog en daglig dos på upp till 900 mg olaparib tabletter under två dagar rapporterades inga oväntade biverkningar. Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Lynparza och symtomen på överdosering har inte fastställts. Vid överdosering ska läkaren sätta in allmänna stödjande åtgärder och ge symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska läkemedel, övriga antineoplastiska läkemedel, ATC-kod: L01XX46

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Olaparib är en potent hämmare av humana poly(ADP-ribos) polymeraszymer (PARP-1, PARP-2, och PARP-3) och har visat sig hämma tillväxten av vissa tumörcellinjer *in vitro* och tumörtillväxt *in vivo*, antingen som monoterapi eller i kombination med etablerad cytostatikabehandling.

PARP är nödvändigt för effektiv reparation av enkelsträngat brott i DNA. En viktig del av den PARP-inducerade reparationen kräver att PARP, efter kromatinmodifiering, modifierar sig själv och avskiljs från DNA för att underlätta åtkomst för base excision repair (BER)-enzymerna. När olaparib är bundet till den aktiva platsen på DNA-associerat PARP förhindrar det avskiljningen av PARP så att detta fastnar på DNA-molekylen och således blockeras reparationen. Hos replikerande celler leder

detta till ett dubbelsträngat brott i DNA när replikationsgaffeln möter PARP-DNA-addukten. I normala celler är den homologa rekombinationsreparationsvägen (HRR) effektiv när det gäller att reparera dessa dubbelsträngade brott i DNA. Vid cancersjukdomar där det saknas funktionella komponenter av HRR såsom *BRCA1* eller 2, kan dubbelsträngade brott i DNA inte repareras korrekt eller effektivt. Istället aktiveras alternativa vägar där misstag oftare uppstår, såsom icke-homolog sammanfogning (NHEJ, non-homologous end joining), vilket leder till ökad instabilitet i genomet. Cancerceller har fler DNA-skador än normala celler och efter ett antal replikationer kan genomets instabilitet bli så pass hög att cancercellerna dör. I frånvaro av *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutationer, kan HRR-vägen vara försämrad av andra mekanismer, även om den kausala avvikelserna och penetransen inte är fullständigt utredda. Frånvaro av fullständigt fungerande HRR-väg är en av de viktigaste determinanterna för platinakänslighet vid äggstockscancer och andra cancertyper.

I *BRCA1/2*-defekta *in vivo*-modeller där olaparib gavs efter platinabehandling observerades fördröjd tumörprogression och förlängd total överlevnad jämfört med vid enbart platinabehandling, vilket var korrelerat med perioden för underhållsbehandling med olaparib.

Detektion av *BRCA1/2*-mutation

BRCA1/2-mutationsstatus ska utföras av ett rutinerat laboratorium med en validerad testmetod.

Genetisk rådgivning för patienter som testats för mutationer i bröstcancer gener 1/2 (*BRCA1/2*) ska utföras enligt lokala föreskrifter.

Klinisk effekt och säkerhet

SOLO2-studien (D0816C00002)

Säkerhet och effekt av olaparib som underhållsbehandling vid behandling av platinumkänslig recidiverande (PSR) äggstockscancer, cancer i äggledare eller primär peritonealcancer, studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad fas III-prövning med PSR och *BRCA1/2*-muterad sjukdom. I studien jämfördes effekten av underhållsbehandling med Lynparza [300 mg (2 x 150 mg tabletter) två gånger dagligen] fram till progression med placebobehandling hos 295 patienter med höggradig serös eller endometrioid PSR äggstockscancer (randomisering 2:1: 196 olaparib och 99 placebo) vilka var i respons (CR [komplett respons] eller PR [partiell respons]) efter avslutad platinainnehållande cytostatikabehandling.

Patienter med två eller flera platina-innehållande regimer och vars sjukdom återkommit > 6 månader efter den näst sista platinabaserade cytostatikabehandlingen ingick i studien. Patienter som tidigare behandlats med olaparib eller annan PARP-hämmare ingick inte i studien. Patienter kunde tidigare ha fått bevacizumab, förutom i den behandling som omedelbart föregick randomisering.

Alla patienter hade bekräftad germinal *BRCA1/2*-mutation (*gBRCA1/2m*) vid baslinjen. Patienter med *BRCA1/2*-mutationer identifierades antingen genom germinaltestning från blod genom ett lokalt test eller genom Myriad CLIA Integrated BRCA*Analysis*[®]-testet eller genom lokal testning av tumörvävnad. Stora rearrangemang i *BRCA1/2*-generna detekterades hos 4,7 % (14/295) av de randomiserade patienterna.

Demografi- och baslinjekarakteristika var generellt sett välbalanserade mellan olaparib- och placeboarmarna. Medianåldern var 56 år i båda armarna. Äggstockscancer var den primära tumören hos > 80 % av patienterna. Den vanligaste histologiska typen var serös (> 90 %), endometrioid histologi rapporterades hos 6 % av patienterna. I olaparibarmen hade 55 % av patienterna endast fått 2 tidigare behandlingslinjer och 45 % hade fått 3 eller fler tidigare behandlingslinjer. I placeboarmen hade 61 % av patienterna endast fått 2 tidigare behandlingslinjer och 39 % hade fått 3 eller fler tidigare behandlingslinjer. De flesta patienterna hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 (81 %). Det platinafria intervallet var > 12 månader hos 60 % och > 6-12 månader hos 40 % av patienterna. Svaret på tidigare platinakemoterapi var fullständigt hos 47 % och partiellt hos 53 % av patienterna. I olaparib- och placeboarmarna hade 17 % respektive 20 % av patienterna tidigare fått bevacizumab.

Primärt effektmått var PFS (progressionsfri överlevnad) enligt prövarens bedömning med användning av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1. Sekundära effektmått innefattade

tiden från randomisering till andra progressionen eller död (PFS2); OS (total överlevnad), tid från randomisering till behandlingsavbrott eller död (TDT), tid från randomisering till första efterföljande cancerbehandling eller död (TFST), tid från randomisering till start av andra efterföljande cancerbehandling eller död (TSST); samt hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL).

Studien uppnådde det primära syftet genom att påvisa statistiskt signifikant förbättring av prövarbedömd PFS för olaparib jämfört med placebo med en riskkvot (HR) på 0,30 (95 % KI 0,22-0,41; $p < 0,0001$; median 19,1 månader olaparib jämfört med 5,5 månader placebo). Prövarnas bedömning av PFS stämde överens med en blindad, oberoende, central radiologisk granskning av PFS (HR 0,25; 95 % KI 0,18-0,35; $p < 0,0001$; median 30,2 månader för olaparib och 5,5 månader för placebo). Vid 2 år var 43 % olaparibbehandlade patienter fortfarande fria från progression jämfört med endast 15 % placebobehandlade patienter.

En sammanfattning av de primära objektiva resultaten för patienter med *gBRCA1/2m* PSR äggstockscancer i SOLO2 redovisas i tabell 2 och figur 1.

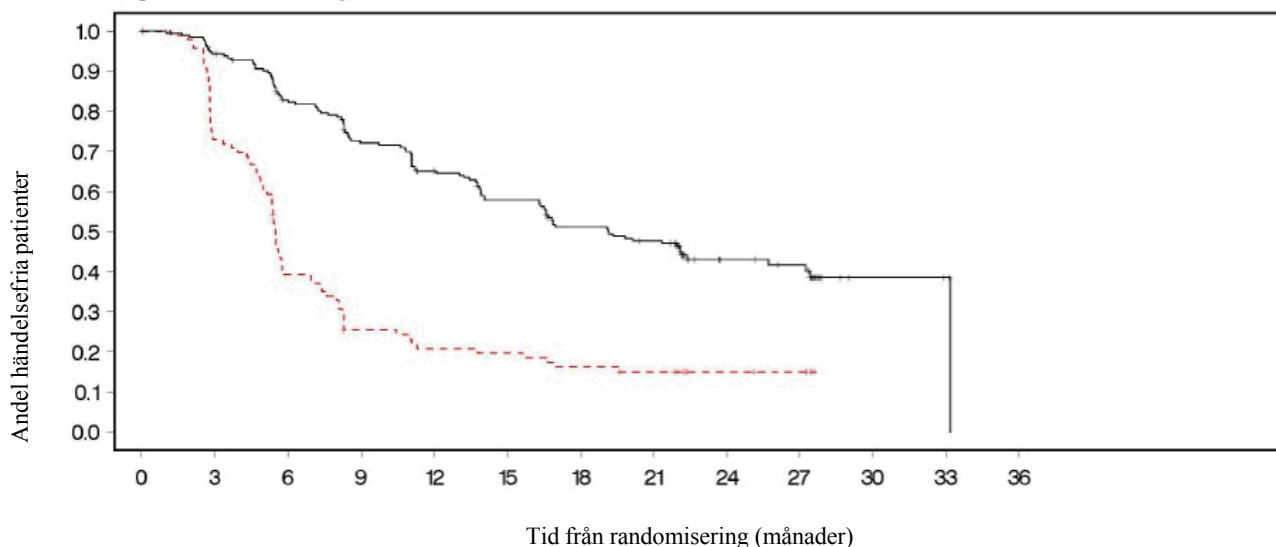
Tabell 2 Sammanfattning av de primära objektiva resultaten för patienter med *gBRCA1/2m* PSR äggstockscancer i SOLO2

	Olaparib 300 mg tablett bd	Placebo
PFS (63 % mognad)		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediantid (månader) (95 % KI)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (95 % KI) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
P-värde (2-sidigt)	$p < 0,0001$	

^a HR= riskkvot (Hazard Ratio). Ett värde < 1 innebär fördel för olaparib. Analysen utfördes med ett log-rank-test som var stratifierat enligt respons på tidigare platinakemoterapi (CR eller PR), och tid till sjukdomsprogression ($> 6-12$ månader och > 12 månader) i den näst senaste platinabaserade kemoterapin.

bd =två gånger dagligen; PFS=progressionsfri överlevnad; KI=konfidensintervall.

Figur 1 SOLO2: Kaplan-Meier-kurva över PFS hos patienter med *gBRCA1/2m* PSR äggstockscancer (63 % mognad - prövarens bedömning)



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

Antal riskpatienter:

bd=två gånger dagligen; PFS-progressionsfri överlevnad

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

De sekundära effektmått TFST och PFS2 påvisade en persistent och statistiskt signifikant förbättring för olaparib jämfört med placebo (tabell 3).

Tabell 3 Sammanfattning av viktiga sekundära objektiva resultat för patienter med *gBRCA1/2m* PSR äggstockscancer i SOLO2

	Olaparib 300 mg tablett bd	Placebo
TFST (58% mognad)		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediantid (månader) (95 % KI)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (95 % KI) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
P-värde* (2-sidigt)	p < 0,0001	
PFS2 (40 % mognad)		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediantid (månader) (95 % KI)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (95 % KI) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
P-värde (2-sidigt)	p=0,0002	

* Ej kontrollerat avseende multiplicitet

^a HR=riskkvot (Hazard Ratio). Ett värde < 1 innebär fördel för olaparib. Analysen utfördes med ett log-rank-test som var stratifierat enligt respons på tidigare platinakemoterapi (CR eller PR), och tid till sjukdomsprogression (> 6-12 månader och > 12 månader) i den näst senaste platinabaserade kemoterapin.

bd Två gånger dagligen; NR ej uppnått; KI konfidensintervall; PFS2 tid från randomisering till andra progression eller död; TFST Tid från randomisering till start av första påföljande behandling eller död.

Bland de patienter som gick in i studien med mätbar sjukdom (mållesioner vid baslinjen), uppnåddes en objektiv responsfrekvens på 41 % i Lynparza-armen jämfört med 17 % på placebo. Av patienter som behandlades med Lynparza, och som gick in i studien med evidens för sjukdom (mål- eller icke mållesioner vid baslinjen), fick 15,0 % komplett respons jämfört med 9,1 % av patienterna på placebo.

Vid tiden för analysen av PFS var medianvärdet för behandlingsvaraktigheten 19,4 månader för olaparib och 5,6 månader för placebo. Majoriteten av patienterna förblev på en olaparib-dos på 300 mg två gånger dagligen. Förekomsten av dosavbrott, dosminskning, utsättning på grund av en biverkning var 45,1 %, 25,1 % respektive 10,8 %. Dosavbrott uppträdde oftast under de första 3 månaderna och dosminskningar under de första 3-6 månaderna av behandlingen. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosavbrott eller dosminskning var anemi, illamående och kräkningar.

Patientrapporterade resultatdata (PRO) visar inte på någon skillnad för de olaparibbehandlade patienterna jämfört med placebo bedömt som förändringen från baslinjen i TOI (Trial Outcome Index) i FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian).

Studie 19 (D0810C00019)

Säkerhet och effekt av olaparib som underhållsbehandling vid behandling av platinumkänslig recidiverande (PSR) äggstockscancer, inklusive cancer i äggledare eller primär peritonealcancer, efter två eller fler behandlingsregimer med platinabaserad kemoterapi, studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad fas II-prövning (studie 19). I studien jämfördes effekten av underhållsbehandling med Lynparza-kapslar [400 mg (8 x 50 mg kapslar) två gånger dagligen] som togs fram till progression med placebobehandling hos 265 (136 olaparib och 129 placebo) PSR höggradig serös äggstockscancer-patienter som var i respons (CR eller PR) efter slutförande av platinainnehållande kemoterapi. Det primära effektmåttet var PFS baserat på prövarens bedömning med användning av RECIST 1.0. Sekundära effektmått innefattade OS, sjukdomskontrollfrekvens (DCR) definierat som bekräftad CR/PR + SD (stabil sjukdom), HRQoL och sjukdomsrelaterade symtom. Dessutom gjordes explorativa analyser av TFST och TSST.

Patienter vars sjukdom återkommit > 6 månader efter den näst sista platinabaserade kemoterapin ingick i studien. Inskrivningen krävde inte evidens på *BRCA1/2*-mutation (*BRCA*-mutationsstatus bedömdes retrospektivt för vissa patienter). Patienter som tidigare behandlats med olaparib eller annan PARP-hämmare ingick inte. Patienter kunde tidigare ha fått bevacizumab, förutom i den behandling som omedelbart föregick randomisering. Förnyad behandling med olaparib var inte tillåtet efter progression hos patienter behandlade med olaparib.

Patienter med *BRCA1/2*-mutationer identifierades antingen genom germinaltestning från blod genom ett lokalt test eller genom Myriad CLIA Integrated *BRCAAnalysis*[®]-testet eller genom testning av ett tumörprov utfört av Foundation Medicine. Stora rearrangemang i *BRCA1/2*-generna detekterades hos 7,4 % (10/136) av de randomiserade patienterna.

Demografi- och baslinjekarakteristika var generellt sett välbalanserade mellan olaparib- och placeboarmarna. Medianåldern var 59 år i båda armarna. Äggstockscancer var den primära tumören hos 86 % av patienterna. I olaparibarmen hade 44 % av patienterna endast fått 2 tidigare behandlingslinjer och 56 % hade fått 3 eller fler tidigare behandlingslinjer. I placeboarmen hade 49 % av patienterna endast fått 2 tidigare behandlingslinjer och 51 % hade fått 3 eller fler tidigare behandlingslinjer. De flesta patienterna hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 (77 %). Det platinafria intervallet var > 12 månader hos 60 % och > 6-12 månader hos 40 % av patienterna. Svaret på tidigare platinakemoterapi var fullständigt hos 45 % och partiellt hos 55 % av patienterna. I olaparib- och placeboarmarna hade 6 % respektive 5 % av patienterna tidigare fått bevacizumab.

Studien uppfyllde det primära syftet genom att påvisa en statistiskt signifikant förbättring av PFS för olaparib jämfört med placebo i den totala populationen med en riskkvot (HR) på 0,35 (95 % KI 0,25-0,49; $p < 0,00001$; median 8,4 månader olaparib jämfört med 4,8 månader placebo). Vid den slutliga analysen (data-brytvärde [DCO] 9 maj 2016) för OS vid 79 % mognad var riskkvoten vid jämförelse av olaparib med placebo 0,73 (95 % KI 0,55-0,95; $p=0,02138$ (uppfyllde inte förspecificerad signifikansnivå på $< 0,0095$); median 29,8 månader olaparib jämfört med 27,8 månader placebo). I den olaparibbehandlade gruppen kvarstod 23,5 % ($n=32/136$) av patienterna på behandling i ≥ 2 år jämfört med 3,9 % ($n=5/128$) av patienterna på placebo. Även om antalet patienter var begränsat, stod 13,2 % ($n=18/136$) av patienterna i den olaparibbehandlade gruppen kvar på behandling i ≥ 5 år jämfört med 0,8 % ($n=1/128$) av patienterna i placebogruppen.

Förplanerad subgruppsanalys identifierade patienter med *BRCA1/2*-muterad äggstockscancer ($n=136$, 51,3 %; inklusive 20 patienter som identifierades med en somatisk tumör-*BRCA1/2*-mutation) som den subgrupp med största kliniska nyttan av underhållsmonoterapi med olaparib. En fördel observerades också hos patienter med *BRCA1/2*-vildtyp/varianter av oklar signifikans (*BRCA1/2 wt/VUS*), dock i mindre omfattning. Det fanns ingen strategi för multipel testning planerad för subgruppsanalyserna.

En sammanfattning av de primära objektiva resultaten för patienter med *BRCA1/2*-muterad och *BRCA1/2 wt/VUS*-PSR äggstockscancer i studie 19 redovisas i tabell 4 och för alla patienter i studie 19 i tabell 4 och figur 2.

Tabell 4 Sammanfattning av primära objektiva resultat för alla patienter och patienter med *BRCA1/2*-muterad och *BRCA1/2 wt/VUS* PSR äggstockscancer i studie 19

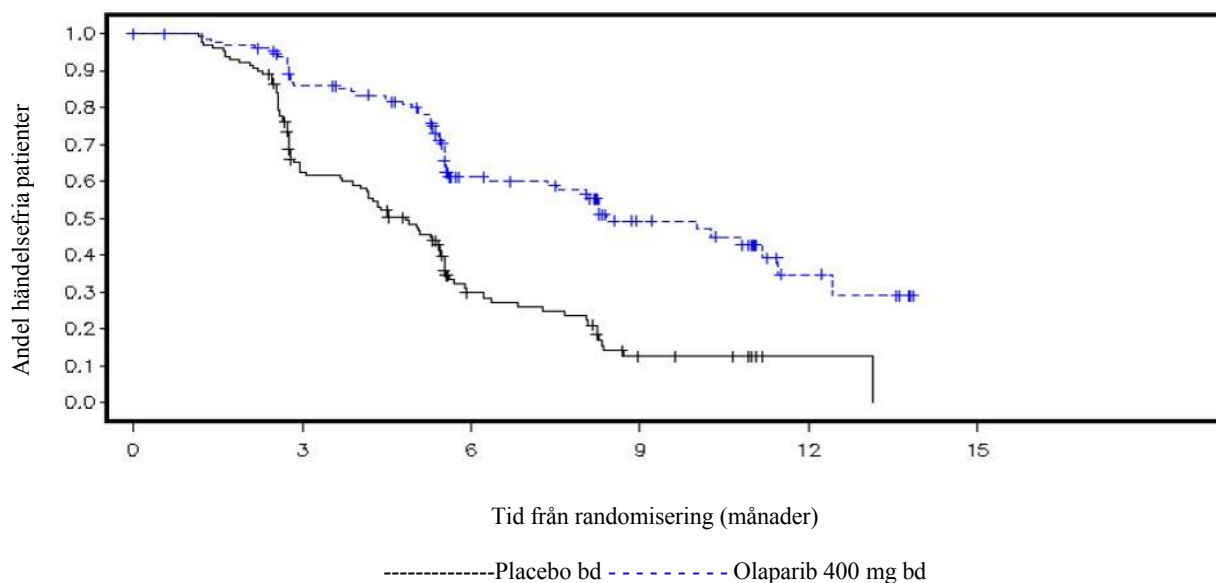
	Alla patienter ^a		<i>BRCA1/2</i> -muterade		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo
PFS – DCO 30 juni 2010						
Antal händelser:	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Totalt antal patienter (%)						
Mediantid (månader) (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) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P-värde (2-sidigt)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

^a Alla patienter består av följande subgrupper: *BRCA1/2*-muterad, *BRCA1/2 wt/VUS* och *BRCA1/2* okänd status (11 patienter med okänd status visas inte som en separat subgrupp i tabellen).

^b HR= riskkvot (Hazard Ratio). Ett värde < 1 innebär fördel för olaparib. Analysen utfördes med Cox proportionell riskmodell med faktorer för behandling, etniskt ursprung, platinakänslighet och respons på den sista platinabehandlingen.

bd = två gånger dagligen; PFS = progressionsfri överlevnad; DCO = data-brytvärde; KI = konfidensintervall; NR = inte uppnått.

Figur 2 Studie 19: Kaplan-Meier-kurva över PFS i FAS (58 % mognad - provarens bedömning) DCO 30 juni 2010



Antal riskpatienter:

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

bd=två gånger dagligen; DCO=data-brytvärde; FAS=fullständig analysuppsättning; PFS=progressionsfri överlevnad

En sammanfattning av viktiga sekundära objektiva resultat för patienter med *BRCA1/2*-muterad och *BRCA1/2 wt/VUS*-PSR äggstockscancer i studie 19 redovisas i tabell 5 och för alla patienter i studie 19 i tabell 5 och figur 3.

Tabell 5 Sammanfattning av viktiga sekundära objektiva resultat för alla patienter och patienter med *BRCA1/2*-muterad och *BRCA1/2 wt/VUS* PSR äggstockscancer i studie 19

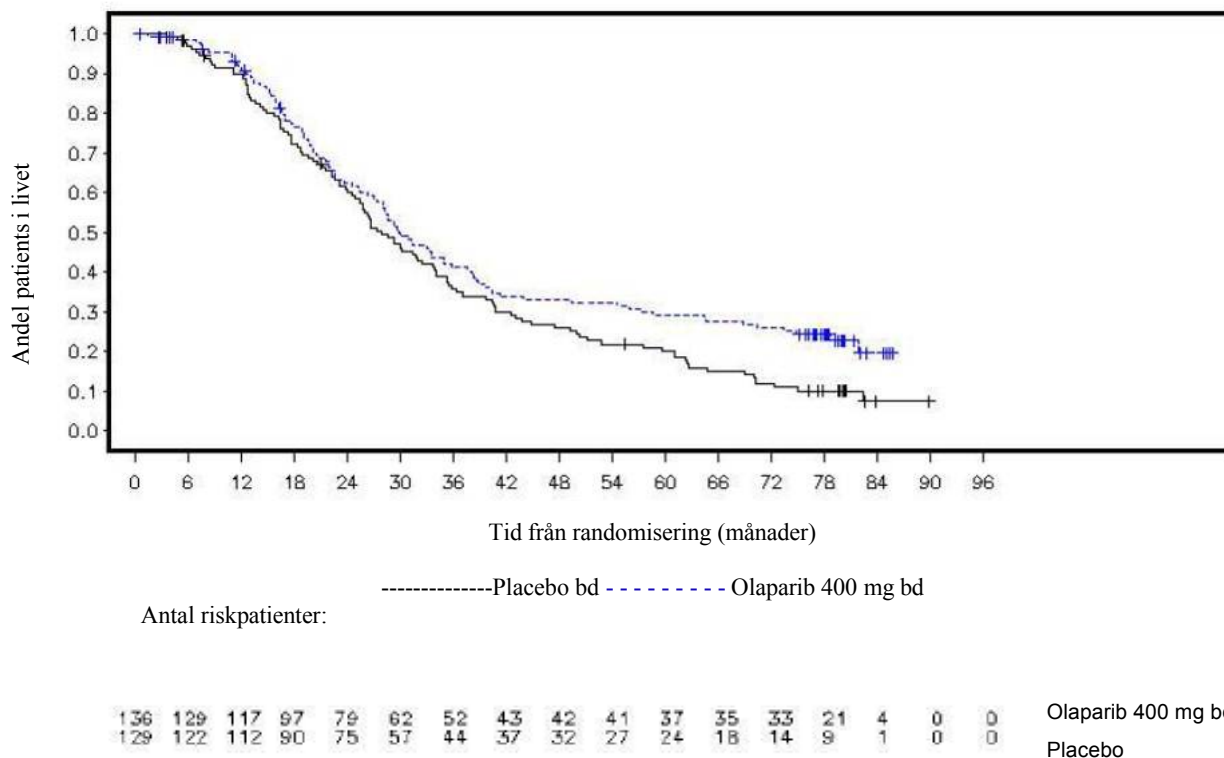
	Alla patienter ^a		<i>BRCA1/2</i> -muterade		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo	Olaparib 400 mg kapsel bd	Placebo
OS - DCO 9 maj 2016						
Antal händelser:	98:136	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Totalt antal patienter (%)	(72)					
Mediantid (månader) (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) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
P-värde* (2-sidigt)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST - DCO 9 maj 2016						
Antal händelser:	106:136	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Totalt antal patienter (%)	(78)					
Mediantid (månader) (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) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
P-värde* (2-sidigt)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

* Det fanns ingen strategi planerad för multipel testning för subgruppsanalyser eller för alla patienters TFST.

a Alla patienter består av följande subgrupper: *BRCA1/2*-muterad, *BRCA1/2 wt/VUS* och *BRCA1/2* okänd status (11 patienter med okänd status visas inte som en separat subgrupp i tabellen).

- b HR= riskkvot (Hazard Ratio). Ett värde < 1 innebär fördel för olaparib. Analysen utfördes med Cox proportionell riskmodell med faktorer för behandling, etniskt ursprung, platinakänslighet och respons på den sista platinabehandlingen.
- c Cirka en fjärdedel av de placebobehandlade patienterna i subgruppen med BRCA-mutation (14/62; 22,6 %) fick därefter en PARP-hämmare.
- bd två gånger dagligen; OS= total överlevnad; DCO=data-brytvärde; KI=konfidensintervall; TFST=tid från första randomisering till start av första påföljande behandling eller död.

Figur 3 Studie 19: Kaplan-Meier-kurva över OS i FAS (79 % mognad) DCO 09 maj 2016



bd=två gånger dagligen; DCO=data-brytvärde; FAS=fullständig analysuppsättning; PFS=progressionsfri överlevnad

Vid tiden för analysen av PFS var medianvärdet för behandlingsvaraktighet 8 månader för olaparib och 4 månader för placebo. Majoriteten av patienterna förblev på en olaparib-dos på 400 mg två gånger dagligen. Förekomsten av dosavbrott, dosminskning, utsättning på grund av en biverkning var 34,6 %, 25,7 % respektive 5,9 %. Dosavbrott och dosminskningar uppträdde oftast under de första 3 månaderna av behandlingen. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosavbrott eller dosminskning var illamående, anemi, kräkningar, neutropeni och trötthet. Förekomsten av anemibiverkning var 22,8 % (CTCAE-grad ≥ 3 7,4 %).

Patientrapporterade resultatdata (PRO) visar inte på någon skillnad för de olaparibbehandlade patienterna jämfört med placebo uppmätt genom förbättrings- och försämringsfrekvenser i TOI (Trial Outcome Index) och total poäng i FACT-O (Functional Analysis of Cancer Therapy–Ovarian total score).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat med Lynparza för alla grupper av den pediatrika populationen för äggstockscancer (undantaget rabdomyosarkom och germinalcellstumörer) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för olaparib tabletter vid dosen 300 mg karakteriseras av skenbar plasmaclearance på ~7 l/h, skenbar distributionsvolym på ~158 l och terminal halveringstid på 15 timmar. Vid multipel dosering observerades en AUC-ackumuleringskvot på 1,8 och PK verkade vara tidsberoende i en liten omfattning.

Absorption

Efter oral administrering av olaparib via tablettformuleringen (2 x 150 mg) sker en snabb absorption där maximala plasmakoncentrationer (i median) vanligen uppnås 1,5 timmar efter dosering.

Samtidig administrering av föda fördröjde hastigheten (t_{max} fördröjd med 2,5 timmar och C_{max} reducerad med cirka 21 %) men hade ingen signifikant påverkan på omfattningen av absorption av olaparib (AUC ökade med 8 %). Följaktligen kan Lynparza tas utan hänsyn till föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

In vitro är plasmaproteinbindningen cirka 82 % vid 10 µg/ml vilket ungefär motsvarar C_{max} .

In vitro var human plasmaproteinbindning av olaparib dosberoende; den bundna fraktionen var ungefär 91 % vid 1 µg/ml, vilket reducerades till 82 % vid 10 µg/ml och till 70 % vid 40 µg/ml. I lösningar av reade proteiner var olaparibfraktionen som var bunden till albumin cirka 56 %, vilket var oberoende av olaparibkoncentrationer. Med användning av samma analys var fraktionen som var bunden till surt alfa-1-glykoprotein 29 % vid 10 µg/ml med en tendens till minskad bindning vid högre koncentrationer.

Metabolism

In vitro har CYP3A4/5 visats vara de enzymer som främst svarar för metabolismen av olaparib (se avsnitt 4.5).

Efter peroral dosering av ^{14}C -olaparib till kvinnliga patienter stod oförändrat olaparib för den största delen av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma (70 %) och utgjorde huvudkomponent i både urin och feces (15 % respektive 6 % av dosen). Olaparib metaboliseras i stor utsträckning. Till största delen sker detta genom oxidationsreaktioner där flera av de komponenter som bildas genomgår en efterföljande glukuronid- eller sulfatkonjugering. Upp till 20, 37 och 20 metaboliter kunde detekteras i plasma, urin respektive feces, av vilka majoriteten utgjorde <1 % av det doserade materialet. En piperazin-3-ol-del med öppen ring, och två mono-oxygenerade metaboliter (vardera ~10 %) var de huvudsakliga cirkulerande komponenterna, där en av de mono-oxygenerade metaboliterna även var den främsta metaboliten i exkret (6 % och 5 % av radioaktiviteten i urin respektive feces).

In vitro medförde olaparib liten/ingen hämning av UGT2B7, eller CYP-enzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 2E1 och förväntas inte vara någon kliniskt signifikant tidsberoende hämmare av något av dessa CYP-enzym. Olaparib hämmade UGT1A1 *in vitro*, men PBPk-simuleringar tyder på att detta saknar klinisk betydelse. *In vitro* är olaparib ett substrat av effluxtransportören P-gp men det är osannolikt att detta har någon klinisk signifikans (se avsnitt 4.5).

In vitro, visar data också att olaparib inte är substrat till OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP eller MRP2 och ingen hämmare av OATP1B3, OAT1 eller MRP2.

Eliminering

Efter en engångsdos av ^{14}C -olaparib återfanns ~86 % av den doserade radioaktiviteten inom en insamlingsperiod på 7 dagar, ~44 % i urinen och ~42 % i feces. Den största delen utsöndrades i form av metaboliter.

Särskilda populationer

I populationsbaserade PK-analyser var patienternas ålder, kroppsvikt eller etnicitet (inklusive kaukasiska och japanska patienter) inga signifikanta kovariater.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 51 till 80 ml/min) ökade AUC med 24 % och C_{max} med 15 % jämfört med patienter med normal njurfunktion. Ingen dosjustering av Lynparza krävs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 31 till 50 ml/min) ökade AUC med 44 % och C_{max} med 26 % jämfört med patienter med normal njurfunktion. Dosjustering av Lynparza rekommenderas för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Det finns inga data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A) ökade AUC med 15 % och C_{max} med 13 % och hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering B) ökade AUC med 8 % och C_{max} minskade med 13 % jämfört med patienter med normal leverfunktion. Ingen dosjustering av Lynparza behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns inga uppgifter för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering C).

Pediatrisk population

Inga studier har utförts för att undersöka olaparibs farmakokinetik hos pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

Olaparib visade ingen mutagen potential men hade klastogen verkan på däggdjursceller *in vitro*. Vid peroral administrering till råttor inducerade olaparib mikrokärnor i benmärgen. Denna klastogenicitet överensstämmer med olaparibs kända farmakologiska egenskaper och tyder på en potentiell gentoxicitet hos människa.

Toxicitet vid upprepad dosering

I toxicitetsstudier vid upprepad dosering till råttor och hund, som pågick i upp till 6 månader, tolererades dagliga perorala doser av olaparib väl. Det målorgan som främst drabbades av toxiska biverkningar hos båda djurslagen var benmärgen, med åtföljande förändringar i perifera hematologiska parametrar. Dessa förändringar var reversibla inom 4 veckor efter avslutad dosering. Hos råttor noterades även minimala degenerativa effekter på mag-tarmkanalen. Dessa fynd förekom vid exponeringar som var lägre än de som setts kliniskt. Studier på mänskliga benmärgsceller visade också att direkt exponering för olaparib kan resultera i toxicitet hos benmärgsceller i *ex vivo*-analyser.

Reproduktionstoxikologi

I en fertilitetsstudie på hondjur fick råttor olaparib fram till implantation. Parningsbeteende och dräktighetsfrekvens påverkades inte, dock sågs förlängt östrus hos en del av djuren. Embryofetal överlevnad minskade något.

I studier av embryofetal utveckling hos råttor, i dosnivåer som inte inducerade någon signifikant maternell toxicitet, orsakade olaparib lägre embryofetal överlevnad, lägre fostervikt samt fostermissbildningar (såsom större missbildningar i ögon (t.ex. anoftalmi, mikroftalmi), missbildningar i ryggekotor/revben och visceral och skelettala missbildningar).

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med olaparib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kopovidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Mannitol
Natriumstearylfumarat

Tablettdragering

Hypromellos
Makrogol 400
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172) (endast 150 mg tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Detta läkemedel kräver ingen särskild förvaringstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu icke-perforerat blister innehållande 8 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar:

56 filmdragerade tabletter (7 blister).

Multipack med 112 (2 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
PAES: För att ytterligare bekräfta effekten av olaparib hos patienter med platinumkänslig recidiverande <i>BRC</i> -muterad höggradig serös äggstockscancer, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten från studien D0816C00002, en fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie.	

Rapporten från den kliniska studien ska lämnas in senast:	juni 2020
PAES: För att ytterligare definiera effekten av olaparib hos patienter med platinumkänslig recidiverande somatisk <i>BRCA</i> -muterad höggradig serös äggstockscancer, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en fas IV, öppen, enarmad, icke-randomiserad multicenterstudie på patienter med recidiverande platinumkänslig äggstockscancer, som har komplett eller partiell respons efter platinabaserad cytostatikabehandling och som bär på en eller flera <i>BRCA</i> -mutationer med funktionsbortfall, i germinalceller eller somatiska celler.	
Rapporten från den kliniska studien ska lämnas in senast:	september 2018
PAES: För att ytterligare definiera effekten av olaparib hos patienter med recidiverande platinumkänslig icke-germinal muterad <i>BRCA</i> höggradig serös äggstockscancer i underhållsförhållanden och undersöka prediktiva biomarkörer inom denna patientgrupp, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten från studie D0816C00020 (OPINION), en fas IIIb, enarmad, öppen multicenterstudie av underhållsbehandling vid PSR icke-germinal <i>BRCA</i> -muterad äggstockscancer hos patienter vilka är i komplett eller partiell respons efter platinainnehållande cytostatikabehandling.	juni 2021
Rapporten från den kliniska studien ska lämnas in senast:	

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lynparza 50 mg, hårda kapslar
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 50 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

448 kapslar (4 burkar med 112 kapslar i varje burk)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza tabletter om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

lynparza 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lynparza 50 mg, hårda kapslar
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 50 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel
112 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza tabletter om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lynparza 100 mg filmdragerade tabletter
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza kapslar om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

lynparza 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza kapslar om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

lynparza 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG MULTIPACK - inklusive Blue Box

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lynparza 100 mg filmdragerade tabletter
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Multipack: 112 (2 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza kapslar om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

lynparza 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG MULTIPACK - inklusive Blue Box

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Multipack: 112 (2 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza kapslar om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

lynparza 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG – utan Blue Box

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lynparza 100 mg filmdragerade tabletter
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
Komponent i ett multipack, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza kapslar om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

lynparza 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG – utan Blue Box****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter
olaparibum

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg olaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
Komponent i ett multipack, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Byt inte till Lynparza kapslar om inte läkaren ber dig.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/959/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

lynparza 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lynparza 100 mg tabletter
olaparibum

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lynparza 150 mg tabletter
olaparibum

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Lynparza 50 mg hårda kapslar olaparib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lynparza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lynparza
3. Hur du tar Lynparza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lynparza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lynparza är och vad det används för

Vad Lynparza är och hur det verkar

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Olaparib är en typ av cancerläkemedel som kallas PARP-hämmare (poly[adenosin-difosfat-ribos] polymeras-hämmare).

Patienter som har mutationer (förändringar) i vissa gener som kallas BRCA (bröstcancer) löper ökad risk att utveckla vissa former av cancer. Hos sådana patienter kan PARP-hämmare göra att cancercellerna dör, genom att blockera ett enzym som hjälper till att reparera DNA.

Vad Lynparza används för

Lynparza används för att behandla en typ av äggstockscancer som kallas ”BRCA-muterad äggstockscancer”. Det används efter att canceren har svarat på en tidigare genomförd standardbehandling med platinumbaserade cellgifter (cytostatika). Ett test utförs för att se om du har BRCA-muterad cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Lynparza

Ta inte Lynparza:

- om du är allergisk mot olaparib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar (se avsnitt 2 nedan för mer information).

Ta inte Lynparza om något av ovanstående gäller dig. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Lynparza om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller under behandling med Lynparza:

- om du har lågt antal blodkroppar vid blodprov. Det kan vara lågt antal röda eller vita blodkroppar eller lågt antal blodplättar. Läs mer i avsnitt 4 om dessa biverkningar, inkluderande tecken och symtom som du behöver vara uppmärksam på (t.ex. feber eller infektion, blåmärken eller blödning). I sällsynta fall kan detta vara tecken på allvarligare problem med benmärgen, till exempel myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML).
- om du får nya eller förvärrade symtom i form av andfåddhet, hosta eller väsande/pipande andning. Ett litet antal patienter som behandlats med Lynparza har fått en inflammation i lungorna (pneumonit). Pneumonit är ett allvarligt tillstånd som ofta kräver sjukhusinläggning.

Om du tror att något av det ovanstående kan gälla dig, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller under behandling med Lynparza.

Provtagning och kontroller

Innan och under behandlingen med Lynparza kommer läkaren att kontrollera ditt blod.

Blodprover tas:

- innan behandlingen
- varje månad under det första behandlingsåret
- med jämna mellanrum, som bestäms av läkaren, efter det första behandlingsåret.

Om dina blodvärden blir låga kan du behöva blodtransfusion (då får du nytt blod eller en blodbaserad produkt från en blodgivare).

Andra läkemedel och Lynparza

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel. Lynparza kan nämligen påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Det finns även andra läkemedel som kan påverka hur Lynparza verkar.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller planerar att ta något av följande läkemedel:

- något annat läkemedel mot cancer
- ett vaccin eller ett läkemedel som hämmar immunsystemet, eftersom du kan behöva noggrann övervakning
- itraconazol, flukonazol – används mot svampinfektioner
- telitromycin, klaritromycin, erytromycin – används mot bakterieinfektioner
- proteashämmare förstärkta med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – används mot virusinfektioner inklusive HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin – används mot bakterieinfektioner inklusive tuberkulos
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – används som lugnande medel eller för att behandla krampanfall och epilepsi
- naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) – används främst mot nedstämdhet
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan – används för att behandla hjärtsjukdomar eller högt blodtryck
- bosentan – används för att behandla pulmonell arteriell hypertension
- statiner, t.ex. simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- dabigatran – blodförtunnande läkemedel
- glibenklamid, metformin, repaglinid – används för att behandla diabetes
- ergotalkaloider – används för att behandla migrän och huvudvärk
- fentanyl – används för att behandla smärta förorsakat av cancer

- pimozid, quetiapin – används för att behandla psykiska sjukdomar
- cisaprid – används för att behandla magproblem
- kolkicin – används för att behandla gikt
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – används för att dämpa kroppens immunförsvar
- metotrexat – används för att behandla cancer, reumatism och psoriasis

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av ovanstående eller något annat läkemedel. Läkemedlen som anges här behöver inte vara de enda som kan påverka Lynparza.

Lynparza med dryck

Drick inte grapefruktjuice medan du behandlas med Lynparza. Det kan påverka effekten av läkemedlet.

Preventivmedel, graviditet och amning

- Du får inte ta Lynparza om du är gravid eller skulle kunna bli gravid. Det är för att läkemedlet kan skada det ofödda barnet.
- Du får inte bli gravid medan du tar detta läkemedel. Du ska använda effektiva preventivmedel medan behandlingen pågår och under 1 månad efter att du har tagit den sista dosen Lynparza. Det är inte känt om Lynparza kan påverka effekten av vissa hormonella p-piller. Tala om för din läkare om du tar hormonella p-piller, eftersom din läkare kan rekommendera tillägg av en icke-hormonell preventivmetod.
- Innan du börjar med Lynparza ska ett graviditetstest göras. Det görs också med jämna mellanrum under behandlingen och 1 månad efter att du har tagit den sista dosen Lynparza. Om du blir gravid under denna tid måste du omedelbart tala med din läkare.
- Det är inte känt om Lynparza passerar över i bröstmjolk. Du ska inte amma medan du tar Lynparza och under 1 månad efter att du har tagit den sista dosen Lynparza. Om du planerar att amma ska du tala med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Lynparza kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig yr, svag eller trött när du tar Lynparza ska du inte köra något fordon eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Lynparza

Läkaren har ordinerat Lynparza **kapslar** till dig. Observera att Lynparza även finns som en 100 mg och 150 mg **tablett**.

- Doserna av Lynparza kapslar och tabletter är inte desamma.
- Om du tar fel dos eller en tablett istället för en kapsel kan det leda till att Lynparza inte fungerar som det ska eller till fler biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur du tar läkemedlet

- Ta en dos (8 kapslar) Lynparza via munnen med vatten, en gång på morgonen och en gång på kvällen.
- Ta Lynparza minst en timme efter måltid. Ät helst ingenting på upp till 2 timmar efter att du har tagit Lynparza.

Hur mycket du ska ta

- Läkaren talar om hur många kapslar Lynparza du ska ta. Det är viktigt att du tar hela den rekommenderade dosen varje dag. Fortsätt att göra det enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Den vanliga rekommenderade dosen är 8 kapslar (400 mg) som tas via munnen två gånger dagligen (totalt 16 kapslar per dag).

Läkaren kan ordinera en annan dos om:

- du har problem med njurarna. Du ombeds att ta 6 kapslar (300 mg) två gånger dagligen – totalt 12 kapslar varje dag.
- du tar vissa läkemedel som kan påverka Lynparza (se avsnitt 2).
- du får vissa biverkningar medan du tar Lynparza (se avsnitt 4). Läkaren kan sänka dosen eller stoppa behandlingen, antingen för en kort tid eller permanent.

Om du har tagit för stor mängd av Lynparza

Om du har tagit en större dos Lynparza än du skulle ska du omedelbart kontakta din läkare eller närmaste sjukhus.

Om du har glömt att ta Lynparza

Om du har glömt att ta Lynparza tar du nästa dos som vanligt vid den planerade tiden. Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala genast om för läkaren om du får någon av följande biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- andfåddhet, trötthet, blekhet eller snabb puls – dessa kan vara symtom på minskat antal röda blodkroppar (anemi).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allergisk reaktion (t.ex. nässelutslag, svårighet att andas eller svälja, yrsel vilka är tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner).

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- illamående
- kräkning
- trötthet eller svaghet
- magproblem eller halsbränna (dyspepsi)
- nedsatt aptit
- huvudvärk
- förändrad smakupplevelse (dysgeusi)
- yrsel
- hosta
- diarré – om diarrén blir allvarlig ska du genast tala om det för läkaren

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- utslag eller kliande utslag på svullen röd hud (dermatit)
- ömhet i munnen (stomatit)
- smärta i magen nedanför revbenen (smärta i övre delen av buken).

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodtester:

- minskat antal blodplättar i blodet (trombocytopeni) – du kan märka följande symtom:
 - blåmärken eller blödning som varar längre än vanligt om du skadar dig
- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni, neutropeni eller lymfopeni) vilket kan minska din förmåga att bekämpa infektion och kan förekomma i samband med feber
- ökning av blodkreatinin – detta test används för att kontrollera hur njurarna fungerar.

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodtester:

- ökad storlek på de röda blodkropparna (ger inga symtom).

Läkaren kommer att testa ditt blod varje månad under det första behandlingsåret och därefter regelbundet. Läkaren talar om för dig om det syns några förändringar i dina blodtester som kan behöva behandlas.

Om du märker några biverkningar som inte anges i den här bipacksedeln bör du genast kontakta läkaren.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lynparza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas. Kasta Lynparza kapslar som har varit frysta.

Lynparza kapslar kan förvaras utanför kylskåp (vid högst 30 °C) upp till 3 månader.

Efter denna period kastas alla kapslar som inte har använts. Det är rekommenderat att du antecknar datum då kapslarna tas ut från kylskåpet och datum då de ska kastas .

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är olaparib. Varje hård kapsel innehåller 50 mg olaparib.

Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:

- Kapselinnehåll: lauroylmakrogol 32-glycerider.
- Kapselhölje: hypromellos, titandioxid (E171), gellangummi (E418), kaliumacetat.
- Bläck: schellack, svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lynparza är en vit, ogenomskinlig, hård kapsel märkt med ”OLAPARIB 50 mg” och AstraZenecas logotyp i svart bläck.

Lynparza finns i burkar av HDPE-plast innehållande 112 hårda kapslar. En förpackning innehåller 448 kapslar (4 burkar med 112 kapslar i varje burk).

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Portugal

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

Lynparza 100 mg filmdragerade tabletter

Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter

olaparib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lynparza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lynparza
3. Hur du tar Lynparza
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lynparza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lynparza är och vad det används för

Vad Lynparza är och hur det verkar

Lynparza innehåller den aktiva substansen olaparib. Olaparib är en typ av cancerläkemedel som kallas PARP-hämmare (poly[adenosin-difosfat-ribos] polymeras-hämmare).

PARP-hämmare kan förstöra cancerceller som inte är bra på att reparera DNA-skador. Dessa specifika cancerceller kan identifieras med:

- respons på platinakemoterapi, eller
- sökning efter felaktiga DNA-reparationsgener, såsom *BRCA* (BRöstCAncer)-gener.

Vad Lynparza används för

Lynparza används för att behandla äggstockscancer som har kommit tillbaka (recidiverat). Det kan användas efter det att canceren har svarat på en tidigare standardbehandling med platinabaserade cellgifter.

2. Vad du behöver veta innan du tar Lynparza

Ta inte Lynparza:

- om du är allergisk mot olaparib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar (se avsnitt 2 nedan för mer information).

Ta inte Lynparza om något av ovanstående gäller dig. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Lynparza om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller under behandling med Lynparza:

- om du har lågt antal blodkroppar vid blodprov. Det kan vara lågt antal röda eller vita blodkroppar, eller lågt antal blodplättar. Läs mer i avsnitt 4 om dessa biverkningar. Där beskrivs de tecken och symtom som du behöver vara uppmärksam på (t.ex. feber eller infektion, blåmärken eller blödning). I sällsynta fall kan detta vara tecken på allvarligare problem med benmärgen, såsom myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML).
- om du får nya eller förvärrade symtom i form av andfåddhet, hosta eller väsande/pipande andning. Ett litet antal patienter som behandlats med Lynparza har fått en inflammation i lungorna (pneumonit). Pneumonit är ett allvarligt tillstånd som ofta kräver sjukhusvård.

Om du tror att något av detta kan gälla dig bör du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller under behandling med Lynparza.

Provtagning och kontroller

Innan och under behandlingen med Lynparza kommer läkaren att kontrollera ditt blod.

Blodprover tas:

- innan behandlingen
- varje månad under det första behandlingsåret
- med jämna mellanrum, som bestäms av läkaren, efter det första behandlingsåret.

Om dina blodvärden blir låga kan du behöva blodtransfusion (då får du nytt blod eller en blodbaserad produkt från en blodgivare).

Andra läkemedel och Lynparza

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel. Lynparza kan nämligen påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Det finns även andra läkemedel som kan påverka hur Lynparza verkar.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller planerar att ta något av följande läkemedel:

- något annat läkemedel mot cancer
- ett vaccin eller ett läkemedel som hämmar immunsystemet, eftersom du kan behöva noggrann övervakning
- itraconazol, flukonazol - används mot svampinfektioner
- telitromycin, klaritromycin, erytromycin – används mot bakterieinfektioner
- proteashämmare förstärkta med ritonavir eller kobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapin, efavirenz – används mot virusinfektioner inklusive HIV
- rifampicin, rifapentin, rifabutin – används mot bakterieinfektioner inklusive tuberkulos
- fenytoin, karbamazepin, fenobarbital – används som lugnande medel eller för att behandla krampanfall och epilepsi
- naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) - används främst mot nedstämdhet
- digoxin, diltiazem, furosemid, verapamil, valsartan - används för att behandla hjärtsjukdomar eller högt blodtryck
- bosentan – används för att behandla pulmonell arteriell hypertension
- statiner, t.ex. simvastatin, pravastatin, rosuvastatin – används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- dabigatran – blodförtunnande läkemedel
- glibenklamid, metformin, repaglinid – används för att behandla diabetes

- ergotalkaloider – används för att behandla migrän och huvudvärk
- fentanyl – används för att behandla smärta förorsakad av cancer
- pimoqid, quetiapin - används för att behandla psykiska sjukdomar
- cisaprid – används för att behandla magproblem
- kolkicin – används för att behandla gikt
- ciklosporin, sirolimus, takrolimus – används för att dämpa kroppens immunförsvar
- metotrexat – används för att behandla cancer, reumatism och psoriasis

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av ovanstående eller något annat läkemedel. Läkemedlen som anges här behöver inte vara de enda som kan påverka Lynparza.

Lynparza med dryck

Drick inte grapefruktjuice medan du behandlas med Lynparza. Det kan påverka effekten av läkemedlet.

Preventivmedel, graviditet och amning

- Du får inte ta Lynparza om du är gravid eller skulle kunna bli gravid. Det är för att läkemedlet kan skada det ofödda barnet.
- Du får inte bli gravid medan du tar detta läkemedel. Du ska använda effektiva preventivmedel medan behandlingen pågår och under 1 månad efter att du har tagit den sista dosen Lynparza. Det är inte känt om Lynparza kan påverka effekten av vissa hormonella p-piller. Tala om för din läkare om du tar hormonella p-piller, eftersom din läkare kan rekommendera tillägg av en icke-hormonell preventivmetod.
- Innan du börjar med Lynparza ska ett graviditetstest göras. Det görs också med jämna mellanrum under behandlingen och 1 månad efter att du har tagit den sista dosen Lynparza. Om du blir gravid under denna tid måste du omedelbart tala med läkaren.
- Det är inte känt om Lynparza passerar över i bröstmjölk. Du ska inte amma medan du tar Lynparza och under 1 månad efter att du har tagit den sista dosen Lynparza. Om du planerar att amma ska du tala med läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

Lynparza kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig yr, svag eller trött när du tar Lynparza ska du inte köra något fordon eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Lynparza

Läkaren har ordinerat Lynparza **filmdragerade tabletter** till dig. Observera att Lynparza även finns som en 50 mg **kapsel**.

- Doserna av Lynparza tabletter och kapslar är inte desamma.
- Om du tar fel dos eller en kapsel istället för en tablett kan det leda till att Lynparza inte fungerar som det ska eller till fler biverkningar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur du tar läkemedlet

- Svälj Lynparza tabletter hela, med eller utan mat.
- Ta Lynparza en gång på morgonen och en gång på kvällen.
- Du ska inte tugga, krossa, lösa upp eller dela tabletterna eftersom detta kan påverka hur snabbt läkemedlet kommer ut i kroppen.

Hur mycket du ska ta

- Läkaren talar om hur många tabletter Lynparza du ska ta. Det är viktigt att du tar hela den rekommenderade dosen varje dag. Fortsätt att göra det enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

- Den vanliga rekommenderade dosen är 300 mg (2 x 150 mg tabletter) två gånger om dagen – totalt 4 tabletter varje dag.

Läkaren kan ordinera en annan dos om:

- du har problem med njurarna. Du ombeds att ta 200 mg (2 x 100 mg tabletter) två gånger dagligen – totalt 4 tabletter varje dag.
- du tar vissa läkemedel som kan påverka Lynparza (se avsnitt 2).
- du får vissa biverkningar medan du tar Lynparza (se avsnitt 4). Läkaren kan sänka dosen eller stoppa behandlingen, antingen för en kort tid eller permanent.

Om du har tagit för stor mängd av Lynparza

Om du har tagit mer Lynparza än din vanliga dos ska du omedelbart kontakta läkaren eller närmaste sjukhus.

Om du har glömt att ta Lynparza

Om du har glömt att ta Lynparza tar du nästa dos som vanligt vid den planerade tiden. Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- andfåddhet, trötthet, blekhet eller snabb puls – dessa kan vara symtom på minskat antal röda blodkroppar (anemi).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allergisk reaktion (t.ex. nässelfeber, svårighet att andas eller svälja, yrsel – dessa är tecken och symptom på överkänslighetsreaktioner).

Andra biverkningar inkluderar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- illamående
- kräkning
- trötthet eller svaghet
- magproblem eller halsbränna (dyspepsi)
- nedsatt aptit
- huvudvärk
- förändrad smakupplevelse (dysgeusi)
- yrsel
- hosta
- diarré - om diarrén blir allvarlig ska du genast tala om det för läkaren.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- utslag eller kliande utslag på svullen, röd hud (dermatit)
- ömhet i munnen (stomatit)
- smärta i magen under revbenen (smärta i övre delen av buken).

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodtester:

- minskat antal blodplättar i blodet (trombocytopeni) - du kan märka följande symtom:
 - blåmärken eller blödning som varar längre än vanligt om du skadar dig
- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni, neutropeni eller lymfopeni) vilket kan minska din förmåga att bekämpa infektion och kan förekomma i samband med feber
- ökning av blodkreatinin - detta test används för att kontrollera hur njurarna fungerar.

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodtester:

- ökad storlek på de röda blodkropparna (ger inga symtom).

Läkaren kommer att testa ditt blod varje månad under det första behandlingsåret och därefter regelbundet. Läkaren talar om för dig om det syns några förändringar i dina blodtester som kan behöva behandlas.

Om du märker några biverkningar som inte anges i den här bipacksedeln bör du genast kontakta läkaren.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lynparza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver ingen särskild förvaringstemperatur.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är olaparib.

- Varje Lynparza 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg olaparib.
- Varje Lynparza 150 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg olaparib.

Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:

- Tablettkärna: kopovidon, kolloidal vattenfri kiseldioxid, mannitol, natriumstearyl fumarat.
- Tablettdragering: hypromellos, makrogol 400, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172) (endast 150 mg tabletter).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lynparza 100 mg tabletter är gula till mörkgula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, märkta med ”OP100” på ena sidan och ingenting på den andra.

Lynparza 150 mg tabletter är gröna till grågröna, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, märkta med ”OP150” på ena sidan och ingenting på den andra.

Lynparza tillhandahålls i förpackningar med 56 filmdragerade tabletter, (7 blister med 8 tabletter i varje) eller multipacks med 112 (2 förpackningar med 56) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.