

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 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.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 0,24 mg natrium per 100 mg tablett och 0,35 mg natrium per 150 mg tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

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

Äggstockscancer

Lynparza är indicerat som monoterapi för:

- underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) *BRCA1/2*-muterad (germline och/eller somatisk) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling.
- 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.

Lynparza i kombination med bevacizumab är indicerat för:

- underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadie III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab och vars cancer är associerad med en positiv status för defekt homolog rekombination (HRD) som definieras antingen av en *BRCA1/2*-mutation och/eller genomisk instabilitet (se avsnitt 5.1).

Bröstcancer

Lynparza är indicerat som:

- monoterapi eller i kombination med endokrin terapi som adjuvant behandling av vuxna patienter med nedärvd BRCA1/2-mutation som har HER2-negativ tidig bröstcancer med hög risk som tidigare behandlats med neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi (se avsnitt 4.2 och 5.1).
- monoterapi för behandling av vuxna patienter med nedärvd BRCA1/2-mutation som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienter ska tidigare ha behandlats med en antracyclin och en taxan som (neo)adjuvant behandling eller som behandling för metastaserad sjukdom, såvida inte patienterna var olämpliga för dessa behandlingar (se avsnitt 5.1). Patienter med hormonreceptor (HR)-positiv bröstcancer ska också ha progredierat under eller efter tidigare endokrin behandling eller anses olämpliga för endokrin behandling.

#### Adenokarcinom i pankreas

Lynparza är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med nedärvda BRCA1/2-mutationer som har metastaserad adenokarcinom i pankreas och som inte har progredierat efter minst 16 veckors platinumbehandling inom en första linjens cytostatikaregim.

#### Prostatacancer

Lynparza är indicerat:

- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter tidigare behandling som inkluderade typen nya hormonella läkemedel.
- i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med mCRPC hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad (se avsnitt 5.1).

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

#### Val av patient

*Första linjens underhållsbehandling av BRCA-muterad avancerad ovarialcancer:*

Innan första linjens underhållsbehandling med Lynparza initieras mot höggradig epitelial ovarialcancer (EOC), tubarcancer (FTC) eller primär peritonealcancer (PPC) måste patienter ha bekräftat skadliga eller misstänkt skadliga nedärvda och/eller somatiska mutationer i bröstcancer genererna (*BRCA*) 1 eller 2 fastställda med en validerad testmetod.

*Underhållsbehandling av platinumkänslig recidiverande ovarialcancer:*

Det finns inget krav på BRCA1/2 test före användning av Lynparza som monoterapi underhållsbehandling av recidiverande EOC, FTC eller PPC vilka är i komplett eller partiell respons på platinabaserad terapi.

*Första linjens underhållsbehandling av HRD-positiv avancerad ovarialcancer i kombination med bevacizumab:*

Innan första linjens underhållsbehandling med Lynparza med bevacizumab initieras mot EOC, FTC eller PPC måste patienter ha bekräftad skadlig eller misstänkt skadlig BRCA1/2-mutation och/eller genomisk instabilitet fastställd med en validerad testmetod (se avsnitt 5.1).

*Adjuvant behandling av nedärvd BRCA-muterad tidig bröstcancer med hög risk*

Innan behandling med Lynparza initieras som adjuvant behandling av HER2-negativ tidig bröstcancer med hög risk måste patienter ha bekräftad skadlig eller misstänkt skadlig gBRCA1/2-mutation fastställd med en validerad testmetod (se avsnitt 5.1).

*Monoterapi av gBRCA1/2-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer:*

Patienter med germline BRCA1/2-muterade bröstcancer generer (gBRCA1/2) som har HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, måste ha en skadlig eller misstänkt skadlig gBRCA1/2-mutation bekräftad innan behandling med Lynparza sätts in. gBRCA1/2-mutationsstatus ska fastställas av ett rutinerat laboratorium med en validerad testmetod. Det finns inga tillgängliga data som visar klinisk validering av BRCA1/2-tumörtester vid bröstcancer.

*Första linjens undershållsbehandling av gBRCA-muterat metastaserande adenokarcinom i pankreas:*  
För första linjens undershållsbehandling av nedärvt BRCA1/2-muterat metastaserande adenokarcinom i pankreas måste patienterna ha en bekräftat skadlig eller misstänkt skadlig gBRCA1/2-mutation innan behandling med Lynparza sätts in. gBRCA1/2-mutationsstatus ska fastställas av ett rutinerat laboratorium med en validerad testmetod. Det finns inga tillgängliga data som visar klinisk validering av BRCA1/2-tumörtester vid adenokarcinom i pankreas.

*Monoterapi av BRCA1/2-muterad metastaserande kastrationsresistent prostatacancer:*  
För BRCA1/2-muterad metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) måste patienterna ha en bekräftat skadlig eller misstänkt skadlig BRCA1/2-mutation (antingen med tumör- eller blodprov) innan behandling med Lynparza sätts in (se avsnitt 5.1). BRCA1/2-mutationsstatus ska fastställas av ett erfaret laboratorium med en validerad testmetod.

*Behandling av mCRPC i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon:*  
Ingen genomisk testning krävs före användning av Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av patienter med mCRPC.

Genetisk rådgivning för patienter testade för mutationer i BRCA1/2-gener ska utföras enligt lokala föreskrifter.

#### Dosering

Lynparza finns som 100 mg och 150 mg tabletter.

Den rekommenderade dosen av Lynparza som monoterapi eller i kombination med bevacizumab för äggstockscancer eller i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för prostatacancer eller med endokrin behandling tas 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.

#### *Lynparza monoterapi*

Patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatikabehandling ska påbörja behandling med Lynparza senast 8 veckor efter att de har avslutat sin sista dos av den platinainnehållande behandlingen.

#### *Lynparza i kombination med bevacizumab*

När Lynparza används i kombination med bevacizumab som första linjens underhållsbehandling av höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer efter avslutad första linjens platinumbaserad behandling med bevacizumab, är dosen av bevacizumab 15 mg/kg en gång var tredje vecka. Se fullständig produktinformation för bevacizumab (se avsnitt 5.1).

#### *Lynparza i kombination med endokrin behandling*

Se den fullständiga produktinformationen för läkemedel som används som endokrin behandling i kombination med Lynparza (aromatashämmare/antiöstrogenläkemedel och/eller luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-analog) för rekommenderad dosering.

#### *Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon*

Vid användning av Lynparza i kombination med abirateron för behandling av patienter med mCRPC är dosen av abirateron 1000 mg oralt en gång dagligen (se avsnitt 5.1). Abirateron ska ges med prednison eller prednisolon 5 mg oralt två gånger dagligen. Se den fullständiga produktinformationen för abirateron.

#### Behandlingsvaraktighet

##### *Första linjens underhållsbehandling av BRCA-muterad avancerad ovarialcancer:*

Patienter kan fortsätta behandling till radiologiskt påvisad sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 2 år om inga radiologiska sjukdomsfynd finns efter 2 års behandling. Patienter med

sjukdomsfynd vid två år, som enligt behandlande läkares bedömning kan dra ytterligare nytta av fortsatt behandling, kan behandlas längre än två år.

*Underhållsbehandling av platinumkänslig recidiverande ovarialcancer:*

För patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer, rekommenderas att behandlingen fortsätter tills den underliggande sjukdomen progredierar eller till oacceptabel toxicitet.

*Första linjens underhållsbehandling av HRD-positiv avancerad ovarialcancer i kombination med bevacizumab:*

Patienter kan fortsätta behandling med Lynparza till radiologiskt påvisad sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 2 år om inga radiologiska tecken på sjukdom finns efter 2 års behandling. Patienter med tecken på sjukdom vid 2 år, som enligt behandlande läkares bedömning kan dra ytterligare nytta av fortsatt behandling med Lynparza, kan behandlas längre än 2 år. Se produktinformation för bevacizumab för den rekommenderade totala behandlingstiden på högst 15 månader, inklusive perioderna i kombination med cytostatikabehandling och som underhållsbehandling (se avsnitt 5.1).

*Adjuvant behandling av nedärvd BRCA-muterad tidig bröstcancer med hög risk*

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter upp till 1 år eller till sjukdomsåterfall eller oacceptabel toxicitet, beroende på vilket som inträffar först.

*Monoterapi av gBRCA1/2-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer:*

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter till progress av den underliggande sjukdomen eller till oacceptabel toxicitet.

Effekt och säkerhet av förnyad underhållsbehandling med Lynparza efter första eller efterföljande recidiv hos patienter med ovarialcancer har inte fastställts. Det finns inga effekt- eller säkerhetsdata på återbehandling av bröstcancerpatienter (se avsnitt 5.1).

*Första linjens underhållsbehandling av gBRCA-muterat metastaserande adenokarcinom i pankreas:*

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter till progress av den underliggande sjukdomen eller till oacceptabel toxicitet.

*Monoterapi av BRCA1/2-muterat metastaserande kastrationsresistent prostatacancer:*

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter till progress av den underliggande sjukdomen eller till oacceptabel toxicitet. Medicinsk kastrering med luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-analog ska fortsätta under behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

*Behandling av mCRPC i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon:*

Det rekommenderas att behandlingen fortsätter till progress av den underliggande sjukdomen eller till oacceptabel toxicitet vid användning av Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon. Behandling med en gonadotropinfrisättande hormonanalog (GnRH) ska fortsätta under behandlingen hos alla patienter, alternativt ska patienter ha genomgått en bilateral orkiektomi före behandlingen. Se produktinformationen för abirateron.

Det finns inga effekt- eller säkerhetsdata på förnyad behandling med Lynparza hos patienter med prostatacancer (se avsnitt 5.1).

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.

##### *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).

##### *Pediatrisk population*

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

#### Administreringssätt

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

Den totala 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  $< 1,5$  %, med högre förekomst hos patienter med *BRCAM*uterad (*BRCAM*) platinumkänslig recidiverande ovarialcancer som hade fått minst två tidigare behandlingslinjer med platinumbaserad cytostatikabehandling och följts upp i 5 år (se avsnitt 4.8). De flesta händelserna hade en dödlig utgång. Varaktigheten i behandlingen med olaparib hos de patienter som utvecklade MDS/AML varierade från  $< 6$  månader till  $> 4$  år.

Om MDL/AML misstänks ska patienten remitteras till en hematolog för vidare utredning, inklusive benmärgsanalys och blodprovtagning för cytogenetik. Om MDS/AML bekräftas efter utredning avseende långvarig hematologisk toxicitet ska Lynparza sättas ut och patienten ska erhålla lämplig behandling.

##### Venösa tromboemboliska händelser

Venösa tromboemboliska händelser, främst lungemboli, har inträffat hos patienter som behandlats med Lynparza. Händelserna hade inte något enhetligt kliniskt mönster. En högre incidens observerades hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som också fick androgen deprivationsterapi, jämfört med andra godkända indikationer (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för kliniska tecken och symtom på ventrombos och lungemboli och behandlas på medicinskt lämpligt sätt. Patienter med tidigare venös tromboembolisk händelse har högre risk för ytterligare förekomst och ska övervakas på lämpligt sätt.

##### 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.

##### Levertoxicitet

Fall av levertoxicitet har rapporterats hos patienter som behandlats med olaparib (se avsnitt 4.8). Om kliniska symtom eller tecken på levertoxicitet uppträder ska en klinisk utvärdering av patienten och mätning av leverfunktionstester omedelbart genomföras. Vid misstänkt läkemedelsinducerad

leverskada ska behandlingen avbrytas. Vid svår läkemedelsinducerad leverskada ska utsättning av behandlingen övervägas om kliniskt lämpligt.

#### 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. Fertila kvinnor måste använda två sorters tillförlitliga preventivmedel innan de påbörjar behandlingen med Lynparza, under behandlingen och under 6 månader efter den sista dosen av Lynparza. Två mycket effektiva och kompletterande sorter av preventivmedel rekommenderas. Manliga patienter och deras fertila kvinnliga partner ska använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och under tre månader 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).

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 100 mg eller 150 mg tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **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. Inga kliniskt relevanta interaktioner observerades.

## **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 och övervägas regelbundet under hela behandlingen.

Fertila kvinnor måste använda två sorters tillförlitliga preventivmedel innan de påbörjar behandlingen med Lynparza, under behandlingen och 6 månader efter att de har fått den sista dosen Lynparza, såvida avhållsamhet inte är den valda preventivmedelsmetoden (se avsnitt 4.4). Två mycket effektiva och kompletterande sorter av preventivmedel rekommenderas.

Effekten av vissa hormonella preventivmedel kan minskas 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

under behandlingen (se avsnitt 4.5). Hos kvinnor med hormonberoende cancer bör man överväga två icke-hormonella preventivmedelsmetoder.

#### Preventivmedel hos män

Det är inte känt huruvida olaparib eller dess metaboliter kan påvisas i sädesvätska. Manliga patienter måste använda kondom under behandlingen och under tre månader efter den sista dosen av Lynparza när de har samlag med en gravid kvinna eller med en fertil kvinna. Kvinnliga partners till manliga patienter måste också använda mycket tillförlitligt preventivmedel om de är fertila (se avsnitt 4.4). Manliga patienter ska inte donera sperma under behandlingen och under tre månader efter den sista dosen av Lynparza.

#### Graviditet

Data från djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, 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 6 månader 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 bröstmjolk. Det är okänt om olaparib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. 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 förekom 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 har satts i samband med biverkningar som i allmänhet är av lindrig eller måttlig svårighetsgrad (CTCAE-grad 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, trötthet/asteni, anemi, kräkningar, diarré, nedsatt aptit, huvudvärk, neutropeni, dysgeusi, hosta, leukopeni, yrsel, dyspné och dyspepsi.

Biverkningar av grad  $\geq 3$  som inträffade hos  $> 2\%$  av patienterna var anemi (14 %), neutropeni (5 %), trötthet/asteni (4 %), leukopeni (2 %) och trombocytopeni (2 %).

De biverkningar som oftast ledde till dosavbrott och/eller reduktion vid monoterapi var anemi (16 %), illamående (7 %), trötthet/asteni (6 %), neutropeni (6 %) och kräkningar (6 %). De biverkningar som oftast ledde till permanent utsättning var anemi (1,7 %), illamående (0,9 %), trötthet/asteni (0,8 %), trombocytopeni (0,7 %), neutropeni (0,6 %) och kräkningar (0,5 %).

När Lynparza används i kombination med bevacizumab för äggstockscancer eller i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för prostatacancer är säkerhetsprofilen generellt överensstämmande med den för de individuella behandlingarna.

Biverkningar ledde till dosavbrott och/eller reduktion av olaparib hos 57 % av patienterna när det användes i kombination med bevacizumab och ledde till permanent utsättning hos 21 % av patienterna som behandlades med olaparib/bevacizumab respektive 6 % av patienterna som behandlades med placebo/bevacizumab. De biverkningar som oftast ledde till dosavbrott och/eller reduktion var anemi (21,7 %), illamående (9,5 %), trötthet/asteni (5,4 %), kräkningar (3,7 %), neutropeni (3,6 %), trombocytopeni (3,0 %) och diarré (2,6 %). De biverkningar som oftast ledde till permanent utsättning var anemi (3,7 %), illamående (3,6 %) och trötthet/asteni (1,5 %).

Biverkningar ledde till dosavbrott och/eller reduktion av olaparib hos 50,7 % av patienterna vid användning i kombination med abirateron och ledde till permanent utsättning hos 19,0 % av patienterna som behandlades med olaparib/abirateron respektive 8,8 % av patienterna som behandlades med placebo/abirateron. De biverkningar som oftast ledde till dosavbrott och/eller reduktion var anemi (17,1 %), trötthet/asteni (5,5 %), illamående (4,1 %), neutropeni (3,4 %), kräkningar (2,3 %), diarré (2,1 %) och venösa tromboemboliska händelser (2,1 %). De biverkningar som oftast ledde till permanent utsättning var anemi (4,5 %) och trötthet/asteni (1,3 %).

#### Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen baseras på sammanställda data från 4 499 patienter med solida tumörer 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
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<b>Mindre vanliga</b> Myelodysplastiskt syndrom/ akut myeloisk leukemi <sup>a</sup>	<b>Mindre vanliga</b> Myelodysplastiskt syndrom/ akut myeloisk leukemi
Blodet och lymfsystemet <sup>b</sup>	<b>Mycket vanliga</b> Anemi <sup>a</sup> , neutropeni <sup>a</sup> , leukopeni <sup>a</sup> <b>Vanliga</b> Lymfopeni <sup>a</sup> , trombocytopeni <sup>a</sup>	<b>Mycket vanliga</b> Anemi <sup>a</sup> <b>Vanliga</b> Neutropeni <sup>a</sup> , trombocytopeni <sup>a</sup> , leukopeni <sup>a</sup> , lymfopeni <sup>a</sup>
Immunsystemet	<b>Mindre vanliga</b> Överkänslighet <sup>a</sup> <b>Sällsynta</b> Angioödem <sup>*</sup>	<b>Sällsynta</b> Överkänslighet <sup>a</sup>
Lever och gallvägar	<b>Vanliga</b> Förhöjda transaminaser <sup>a</sup> <b>Ingen känd frekvens</b> Läkemedelsinducerad leverskada <sup>*</sup>	
Metabolism och nutrition	<b>Mycket vanliga</b> Nedsatt aptit	<b>Mindre vanliga</b> Nedsatt aptit

	<b>Biverkningar</b>	
<b>MedDRA-klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvens för alla CTCAE-grader</b>	<b>Frekvens för CTCAE-grad 3 och högre</b>
Centrala och perifera nervsystemet	<b>Mycket vanliga</b> Yrsel, huvudvärk, dysgeusi <sup>a</sup>	<b>Mindre vanliga</b> Yrsel, huvudvärk
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<b>Mycket vanliga</b> Hosta <sup>a</sup> , dyspné <sup>a</sup>	<b>Vanliga</b> Dyspné <sup>a</sup> <b>Mindre vanliga</b> Hosta <sup>a</sup>
Magtarmkanalen	<b>Mycket vanliga</b> Kräkning, diarré, illamående, dyspepsi <b>Vanliga</b> Stomatit <sup>a</sup> , smärta i övre delen av buken	<b>Vanliga</b> Kräkning, illamående <b>Mindre vanliga</b> Stomatit <sup>a</sup> , diarré <b>Sällsynta</b> Dyspepsi, smärta i övre delen av buken
Hud och subkutan vävnad	<b>Vanliga</b> Hudutslag <sup>a</sup> <b>Mindre vanliga</b> Dermatit <sup>a</sup> <b>Sällsynta</b> Erythema nodosum	<b>Mindre vanliga</b> Hudutslag <sup>a</sup> <b>Sällsynta</b> Dermatit <sup>a</sup>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<b>Mycket vanliga</b> Trötthet (inklusive asteni)	<b>Vanliga</b> Trötthet (inklusive asteni)
Undersökningar <sup>b</sup>	<b>Vanliga</b> Förhöjt blodkreatinin <b>Mindre vanliga</b> Ökad medelcellvolym	<b>Sällsynta</b> Förhöjt blodkreatinin
Vaskulära sjukdomar	<b>Vanliga</b> Venös tromboembolism <sup>a</sup>	<b>Vanliga</b> Venös tromboembolism <sup>a</sup>

<sup>a</sup> I MDS/AML ingår de föredragna termerna (preferred terms, PT) för akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom och myeloisk leukemi.  
I anemi ingår de föredragna termerna för anemi, makrocytär anemi, erytropeni, minskat hematokrit, sänkt hemoglobin, normocytär anemi och minskat antal röda blodkroppar.  
I neutropeni ingår de föredragna termerna för febril neutropeni, neutropeni, neutropen infektion, neutropen sepsis och minskat antal neutrofiler.  
I trombocytopeni ingår de föredragna termerna för minskat antal trombocyter och trombocytopeni.  
I leukopeni ingår de föredragna termerna för leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.  
I lymfopeni ingår de föredragna termerna för minskat antal lymfocyter och lymfopeni.  
I överkänslighet ingår de föredragna termerna för läkemedelsöverkänslighet och överkänslighet.  
Förhöjda transaminaser inkluderar de föredragna termerna förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda leverenzymmer och hypertransaminasemi.  
I dysgeusi ingår de föredragna termerna för dysgeusi och smakstörning.  
I hosta ingår de föredragna termerna för hosta och produktiv hosta.  
I dyspné ingår de föredragna termerna för dyspné och ansträngningsdyspné.  
I stomatit ingår de föredragna termerna för aftösa sår, munsår och stomatit.  
I hudutslag ingår de föredragna termerna för erytem, exfoliativa hudutslag, hudutslag, erytematösa hudutslag, makulära hudutslag, makulo-papulära hudutslag, papulära hudutslag och pruritiska hudutslag.  
I dermatit ingår de föredragna termerna för dermatit och allergisk dermatit.  
I venös tromboembolism ingår de föredragna termerna för embolism, lungemboli, trombos, djup ventrombos, vena cava-trombos och ventrombos.

<sup>b</sup> Registrerade laboratoriedata visas under *Hematologisk toxicitet* och *Övriga laboratoriefynd* nedan

\* Som observerats efter marknadsintroduktionen.

## Beskrivning av ett urval biverkningar

### *Hematologisk toxicitet*

Anemi och annan hematologisk toxicitet var vanligen låggradig (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  $\geq 3$  som rapporterats i kliniska studier. Mediantiden till den första debuten av anemi var ungefär 4 veckor (cirka 7 veckor för händelser av CTCAE-grad  $\geq 3$ ). Anemi hanterades med dosavbrott, dosminskning (se avsnitt 4.2) och där tillämpligt med blodtransfusioner. I kliniska studier med tablettformuleringen var förekomsten av anemibiverkningar 35,2 % (CTCAE-grad  $\geq 3$  14,8 %) och förekomsten av dosavbrott, dosminskning och utsättning på grund av anemi var 16,4 %, 11,1 % respektive 2,1 %. Av de olaparibbehandlade patienterna behövde 15,6 % 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  $\geq 2$ -förändringar (sänkningar) från baslinjen för hemoglobin 21 %, absoluta neutrofiler 17 %, trombocyter 5 %, lymfocyter 26 % och leukocyter 19 % (alla procenttal är ungefärliga).

Förekomsten av förhöjd medelcellvolym från låg eller normal vid baslinjen till över ULN var cirka 51 %. 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).

### *Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi*

MDS/AML är allvarliga biverkningar som var mindre vanligt förekommande i kliniska studier med monoterapi vid den terapeutiska dosen, för alla indikationer (0,9 %). Förekomsten var 0,5 % inklusive biverkningar som rapporterats under långtidsuppföljningen avseende säkerhet (frekvensberäkning baserad på en total säkerhetspopulation på 18 576 patienter som exponerats för minst en dos av oralt olaparib i kliniska studier). Alla patienter hade faktorer som potentiellt kunde bidra till utvecklingen av MDS/AML; tidigare erhållen cytostatikabehandling med platinamedel. Många hade även fått andra DNA-skadande läkemedel och strålbehandling. Majoriteten av rapporterna gällde bärare av nedärvd mutation i bröstcancer-gen 1 eller 2 (*gBRCA1/2*). Förekomsten av MDS/AML-fall var liknande hos *gBRCA1m*- och *gBRCA2m*-patienter (1,6 % jämfört med 1,2 %). Vissa av patienterna hade en sjukdomshistoria med tidigare cancer eller benmärgsdysplasi.

Hos patienter med *BRCAm* platinumkänslig recidiverande ovarialcancer som hade fått minst två tidigare behandlingslinjer med platinumbaserad cytostatikabehandling och som fick studiebehandling fram till sjukdomsprogression (SOLO2-studien, med olaparib-behandling  $\geq 2$  år hos 45 % av patienterna), var förekomsten av MDS/AML 8 % hos patienter som fick olaparib och 4 % hos patienter som fick placebo vid en uppföljning på 5 år. I olaparibarmen inträffade 9 av 16 MDS/AML-fall efter utsättning av olaparib under överlevnadsuppföljningen. Förekomsten av MDS/AML observerades i samband med förlängd total överlevnad i olaparibarmen och sen debut av MDS/AML. Risken för MDS/AML förblir låg i första linjens behandling när underhållsbehandling med olaparib ges efter en linje platinumbaserad cytostatikabehandling under en period av 2 år (1,5 % i SOLO1-studien vid 7 års uppföljning och 1,1 % i PAOLA-1-studien vid 5 års uppföljning). För riskreducering och hantering se avsnitt 4.4.

### *Venösa tromboemboliska händelser*

Hos män som fick olaparib plus abirateron som första linjens behandling för mCRPC (PROpel-studien) var incidensen av venösa tromboemboliska händelser 8 % i olaparib- plus abirateronarmen och 3,3 % i placebo- plus abirateronarmen. Mediantiden för debut i denna studie var 170 dagar (intervall: 12–906 dagar). Majoriteten av patienterna återhämtade sig från händelsen och kunde fortsätta behandlingen med olaparib tillsammans med standardbehandling.

Patienter med signifikant kardiovaskulär sjukdom exkluderades. Se produktinformationen för abirateron för de kardiovaskulära exklusionskriterierna (se avsnitt 4.4).

#### *Övriga laboratoriefynd*

I kliniska studier med Lynparza var förekomsten av CTCAE-grad  $\geq 2$ -förändringar (höjningar) från baslinjen för blodkreatinin cirka 11 %. 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.

#### *Gastrointestinal toxicitet*

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.

I första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer upplevde patienterna illamående (77 % på olaparib, 38 % på placebo), kräkningar (40 % på olaparib, 15 % på placebo), diarré (34 % på olaparib, 25 % på placebo), och dyspepsi (17 % på olaparib, 12 % på placebo). Illamående ledde till behandlingsavbrott hos 2,3 % av olaparibbehandlade patienter (CTCAE-grad 2) och 0,8 % av placebobehandlade patienter (CTCAE-grad 1), 0,8 % och 0,4 % av olaparibbehandlade patienter avbröt behandling på grund av låg grad (CTCAE-grad 2) av kräkningar respektive dyspepsi. Inga olaparib- eller placebobehandlade patienter avbröt på grund av diarré. Inga placebobehandlade patienter avbröt på grund av kräkningar eller dyspepsi. Illamående ledde till dosavbrott och dosreduktion hos 14 % respektive 4 % av olaparibbehandlade patienter. Kräkningar ledde till avbrott hos 10 % av olaparibbehandlade patienter, inga olaparibbehandlade patienter upplevde kräkningar som ledde till dosreduktion.

#### Pediatrik population

Inga studier har utförts på pediatrika patienter.

#### Andra särskilda populationer

Det finns begränsade säkerhetsdata för icke-kaukasiska patienter.

#### 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 symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska läkemedel, ATC-kod: L01XX01

#### 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 eller nya hormonella läkemedel (NHA).

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. I cancerceller som saknar kritiska funktionella komponenter för effektiv HRR såsom *BRCA1* eller 2, kan dubbelsträngade brott i DNA inte repareras korrekt eller effektivt, vilket leder till omfattande defekt homolog rekombination (HRD). I stället aktiveras alternativa vägar där misstag oftare uppstår, såsom icke-homolog sammanfogning (NHEJ, non-homologous end joining), vilket leder till en hög grad av 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. HRR-vägen kan försämrats av andra mekanismer, även om den kausala avvikelserna och penetransen inte är fullständigt utredd. Frånvaro av fullständigt fungerande HRR-väg är en av de viktigaste determinanterna för platinakänslighet vid ovarialcancer och möjligen 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.

#### Kombinerad antitumöreffekt med NHA

I prekliniska studier i prostatacancermodeller rapporterades en kombinerad antitumöreffekt när PARP-hämmare och nästa generationens hormonella läkemedel administrerades tillsammans. PARP är involverad i en positiv koreglering av signalering av androgenreceptorn (AR), vilket leder till ökad suppression av AR-målgenen vid samtidig hämning av PARP/AR-signalering. I andra prekliniska studier rapporterades att behandling med NHA hämmar transkriptionen av vissa HRR-gener och orsakar därför HRR-defekt och ökad känslighet för PARP-hämmare via icke-genetiska mekanismer.

#### Detektion av *BRCA*-mutationer

Ett gentest ska utföras av ett erfaret laboratorium som använder validerade testmetoder. Lokal eller central testning av blod- eller tumörprover för germline och/eller somatiska *BRCA1/2*-mutationer har använts i olika studier. DNA från ett vävnads- eller blodprov har testats i de flesta av studierna, där test av ctDNA användes för explorativa syften. Beroende på använt test och internationell klassificeringskonsensus har *BRCA1/2*-mutationer klassificerats som skadliga/misstänkt skadliga eller patogena/sannolikt patogena. Positiv status för defekt homolog rekombination (HRD) kan definieras genom detektion av *BRCA1/2*-mutation klassificerad som skadlig/misstänkt skadlig eller patogen/sannolikt patogen. Detektion av dessa mutationer kan kombineras med positiv HRD-poäng (nedan) för att fastställa positiv HRD-status.

#### Detektion av genomisk instabilitet

HRD-associerade genomiska förändringar som har undersökts i PAOLA-1 inkluderar genomomfattande förlust av heterozygositet, telomerisk allelisk obalans och storskaliga övergångar (large-scale transitions) som är kontinuerliga mått med fördefinierade kriterier och poäng. Sammansatt poäng för genomisk instabilitet (GIS [genomic instability score], även kallad HRD-poäng) bestäms när de kombinerade måtten och respektive poäng används för att utvärdera omfattningen av specifika genomiska avvikelser ackumulerade i tumörceller. Lägre poäng indikerar lägre sannolikhet för HRD hos tumörceller och högre poäng indikerar högre sannolikhet för HRD hos tumörceller vid tiden för insamling av provet i förhållande till exponering för DNA-skadligt medel. Validerade brytvärden ska användas för att fastställa positiv GIS-status.

Positiv HRD-status kan definieras genom ett sammansatt GIS-poäng för HRD-associerade genomiska förändringar testat av ett erfaret laboratorium med användning av ett validerat test.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Första linjens underhållsbehandling av BRCA-muterad ovarialcancer SOLO1-studien

Säkerhet och effekt av olaparib som underhållsbehandling studerades hos patienter med nydiagnosticerad avancerad (FIGO stadie III-IV) höggradig serös eller endometroid *BRCA1/2*-muterad (*BRCA1/2m*) ovarialcancer efter fullföljd platinabaserad cytostatikabehandling, i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter fas III-prövning. I denna studie randomiserades 391 patienter 2:1 att få antingen Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletter] två gånger dagligen) eller placebo. Patienterna stratifierades med avseende på respons på första linjens platinainnehållande cytostatikabehandling; komplett respons (CR) eller partiell respons (PR). Behandlingen fortsatte till radiologisk progression av den underliggande sjukdomen, oacceptabel toxicitet eller i upp till två år. För patienter som kvarstod i fullt kliniskt respons (d.v.s. inga radiologiska sjukdomsfynd) var maximal behandlingstid två år; emellertid kunde patienter med bevis på stabil sjukdom (d.v.s. inga bevis för sjukdomsprogression) fortsätta att få behandling med Lynparza längre än två år.

Patienter med nedärvda eller somatiska *BRCA1/2*-mutationer identifierades prospektivt antingen genom testning av blod med ett lokalt test (n = 208) eller centralt test (n = 181) eller genom test av ett tumörprov med ett lokalt test (n = 2). Med central testning, identifierades skadliga eller misstänkt skadliga mutationer hos 95,3 % (365/383) respektive 4,7 % (18/383) av patienterna. Stora rearrangemang i *BRCA1/2*-generna upptäcktes hos 5,5 % (21/383) av de randomiserade patienterna. *gBRCAm*-status hos patienter som inkluderades genom lokal testning bekräftades retrospektivt genom central testning. Retrospektiv testning av patienter med tillgängliga tumörprov utfördes med central testning och gav fastställda resultat hos 341 patienter, av vilka 95 % hade lämplig mutation (känd [n = 47] eller sannolikt patogen [n = 277]) och 2 *gBRCAwt* patienter bekräftades endast ha *sBRCAm*. I SOLO1 hade 389 patienter germline *BRCA1/2m* och 2 hade somatisk *BRCA1/2m*.

Demografiska- och baslinjekaraktäristika var generellt välbalanserade mellan olaparib- och placebobehandlingsarmarna. Medianåldern var 53 år i båda armarna. Ovarialcancer var primärtumör hos 85 % av patienterna. Den vanligaste histologiska typen var serös (96 %), endometroid histologi rapporterades hos 2 % av patienterna. De flesta patienterna hade ECOG funktionsstatus 0 (78 %), det finns inga data för patienter med funktionsstatus 2 till 4. Sextiotre procent (63 %) av patienterna hade genomgått cancerreducerande kirurgi och av dessa hade majoriteten (75 %) ingen makroskopisk återstående sjukdom. Cancerreducerande intervallkirurgi utfördes i 35 % av patienterna och av dessa hade 82 % ingen återstående makroskopisk sjukdom rapporterad. Sju patienter, alla i stadie IV, fick ingen cancerreducerande kirurgi. Alla patienter hade fått första linjens platinabaserad behandling. Det fanns inga sjukdomsbevis vid studiestart (CR) definierade av prövaren som avsaknad av radiologiska bevis för sjukdom och cancerantigen 125 (CA-125) inom normalintervallet, hos 73 % och 77 % av patienterna i olaparib- respektive placeboarmarna. PR, definierad som förekomst av mätbara eller ej mätbara lesioner vid baslinjen eller förhöjda CA-125, rapporterades hos 27 % och 23 % av patienterna i olaparib- respektive placeboarmarna. Nittotre procent (93 %) av patienterna randomiserades inom 8 veckor från deras sista dos platinabaserad cytostatikabehandling. Patienter som behandlats med bevacizumab exkluderades från studien, därför saknas säkerhets- och effektdata för olaparibpatienter som tidigare fått bevacizumab. Det finns mycket begränsade data för patienter med somatisk *BRCA*-mutation.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) definierad som tid från randomisering till progression bedömt av prövaren genom användning av modifierad Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 eller död. Sekundärt effektmått omfattade tiden från randomisering till andra progression eller död (PFS2), total överlevnad (OS), tid från randomisering till behandlingsavbrott eller död (TDT), tid från randomisering till första efterföljande cancerbehandling eller död (TFST) och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). Patienterna genomgick tumörbedömningar



vid baslinjen och var tolfte vecka under 3 år och därefter var 24:e vecka relaterat till randomiseringsdatum fram till objektiv radiologisk sjukdomsprogression.

Studien visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant förbättring i prövarbedömd PFS för olaparib jämfört med placebo. Prövarens bedömning av PFS stöddes av en blindad oberoende central radiologisk (blinded independent central radiological, BICR) granskning av PFS. En deskriptiv analys vid sju år efter randomisering av den sista patienten visade en kliniskt betydande nytta för total överlevnad (OS) som numeriskt gynnade olaparibarmen. Effekter resultat presenteras i tabell 2 och figur 1 och 2.

**Tabell 2 Effekter resultat för nydiagnosticerade patienter med *BRCA1/2m* avancerad ovarialcancer i SOLO1**

	<b>Olaparib 300 mg bd</b>	<b>Placebo</b>
<b>PFS (51 % mognad)<sup>a,b</sup></b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter(%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediantid (månader)	NR	13,8
Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>	0,30 (0,23-0,41)	
P-värde (2-sidigt)	p < 0,0001	
<b>PFS2 (31 % mognad)</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter(%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Mediantid (månader)	NR	41,9
Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>	0,50 (0,35-0,72)	
P-värde (2-sidigt)	p = 0,0002	
<b>OS (38 % mognad)<sup>d</sup></b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	84:260 (32)	65:131 (50)
Mediantid (månader)	NR	75,2
Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>	0,55 (0,40-0,76)	
<b>TFST (60% mognad)</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter(%)	135:260 (52)	98:131 (75)
Mediantid (månader)	64,0	15,1
Riskkvot (95% KI) <sup>b</sup>	0,37 (0,28-0,48)	

<sup>a</sup> Baserad på Kaplan-Meier-beräkningar, andel patienter som var progressionsfria vid 24 och 36 månader var 74 % och 60 % för olaparib jämfört med 35 % och 27 % för placebo; medianuppföljningstiden var 41 månader för både olaparib- och placeboarmarna.

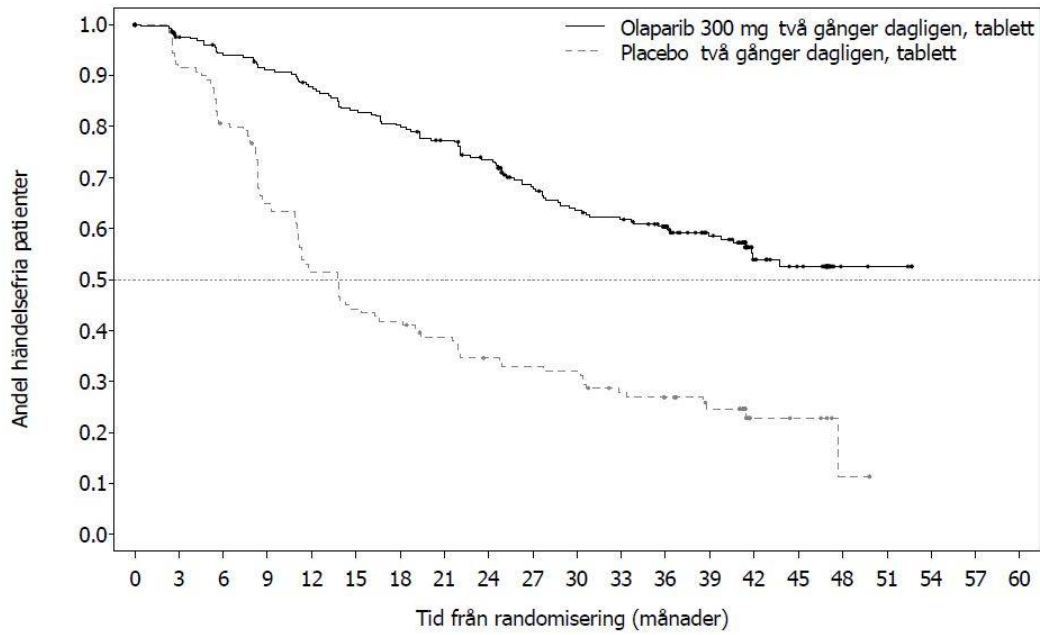
<sup>b</sup> Ett värde på < 1 gynnar olaparib. Analysen utfördes med en Cox proportionell riskmodell inklusive respons på tidigare cytostatikabehandling med platina (CR eller PR) som en kovariat.

<sup>c</sup> Av de 97 patienterna i placeboarmen som erhöll efterföljande behandling fick 58 (60 %) en PARP-inhibitor.

<sup>d</sup> Baserad på Kaplan-Meier-beräkningar var andelen patienter som var vid liv 84 månader 67 % för olaparibarmen jämfört med 47 % för placebo.

<sup>bd</sup> Två gånger dagligen; NR = ej uppnått; KI = konfidensintervall; PFS = progressionsfri överlevnad; PFS2 = tid till andra progression eller död; OS = total överlevnad; TFST = tid från randomisering till första efterföljande anticancerbehandling eller död.

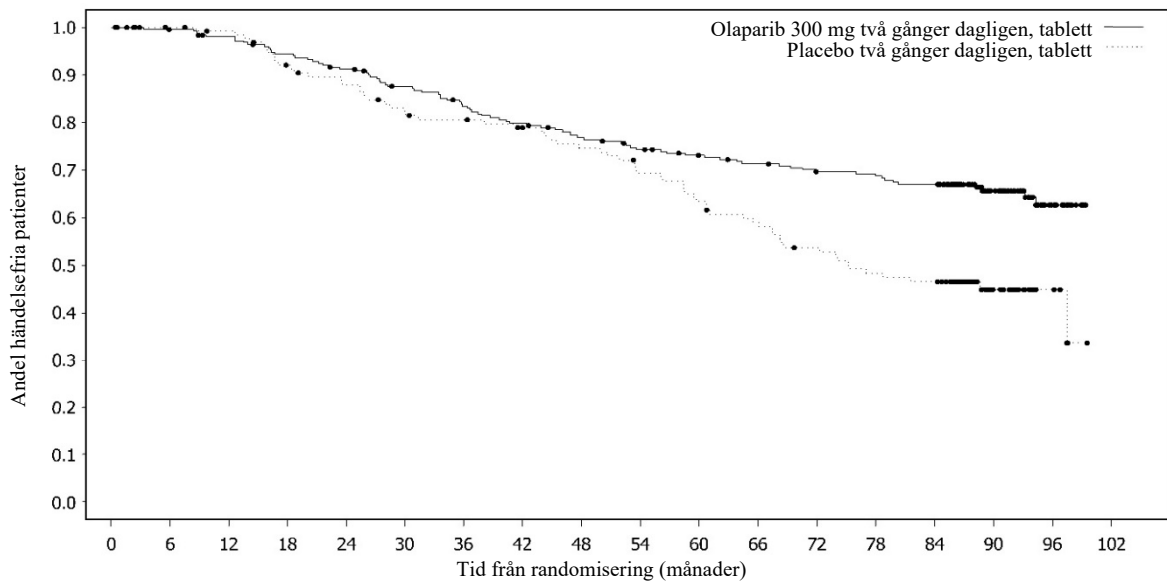
**Figur 1 SOLO1: Kaplan-Meier-kurva av PFS hos nydiagnosticerade patienter med *BRCA1/2m* avancerad ovarialcancer (51 % mognad - prövarens bedömning)**



Antal riskpatienter:

Olaparib 300 mg två gånger dagligen, tablett	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo två gånger dagligen, tablett	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

**Figur 2 SOLO1: Kaplan-Meier-kurva av OS hos nydiagnosticerade patienter with *BRCA1/2m* avancerad ovarialcancer (38 % mognad)**



Antal riskpatienter:

Olaparib 300 mg två gånger dagligen, tablett	260	252	246	236	227	214	203	194	185	177	170	165	159	157	153	79	21	0
Placebo två gånger dagligen, tablett	131	128	125	114	108	100	97	92	87	80	73	67	60	54	52	21	6	0

Konsekventa resultat observerades i undergrupperna av patienter per sjukdomsbevis vid studiestart. Patienter med CR definierad av prövaren hade riskkvot 0,34 (95 % KI 0,24–0,47); median PFS uppnåddes inte för olaparib jämfört med 15,3 månader för placebo. Vid 24 respektive 36 månader, kvarstod 68 % respektive 45 % av patienterna i CR i olaparibarmen, och 34 % respektive 22 % av patienterna i placeboarmen. Patienterna med PR vid studiestart hade PFS riskkvot 0,31 (95 % KI 0,18, 0,52; median PFS 30,9 månader för olaparib jämfört med 8,4 månader för placebo). Patienter med PR vid studiestart nådde antingen CR (15 % i olaparibarmen och 4 % i placeboarmen vid 24 månader, kvarstod i CR vid 36 månader) eller hade fortsatt PR/stabil sjukdom (43 % i olaparibarmen och 15 % i placeboarmen vid 24 månader; 17 % i olaparibarmen och 15 % i placeboarmen vid 36 månader). Andelen patienter som progredierade inom 6 månader efter den sista dosen platinabaserad cytostatikabehandling var 3,5 % för olaparib och 8,4 % för placebo.

### Underhållsbehandling av platinumkänslig recidiverande (PSR) ovarialcancer SOLO2-studien

Säkerhet och effekt av olaparib som underhållsbehandling vid behandling av platinumkänslig recidiverande (PSR) ovarialcancer, tubarcancer 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 ovarialcancer (randomisering 2:1: 196 olaparib och 99 placebo) vilka var i respons (CR eller PR) 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 *gBRCA1/2m*-mutation vid baslinjen. Patienter med *BRCA1/2*-mutationer identifierades antingen genom testning av blod genom ett lokalt test eller central testning genom Myriad 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. Den primära tumören var lokaliserad till äggstockarna 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 finns inga data för patienter med funktionsstatus 2 till 4. 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 enligt prövarens bedömning genom användning av RECIST 1.1. Sekundära effektmått innefattade PFS2; OS, TDT, TFST, TSST; samt HRQoL.

Studien uppnådde det primära syftet genom att påvisa statistiskt signifikant förbättring av prövarbedömd PFS för olaparib jämfört med placebo med en riskkvot 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 ovarialcancer i SOLO2 redovisas i tabell 3 och figur 3.

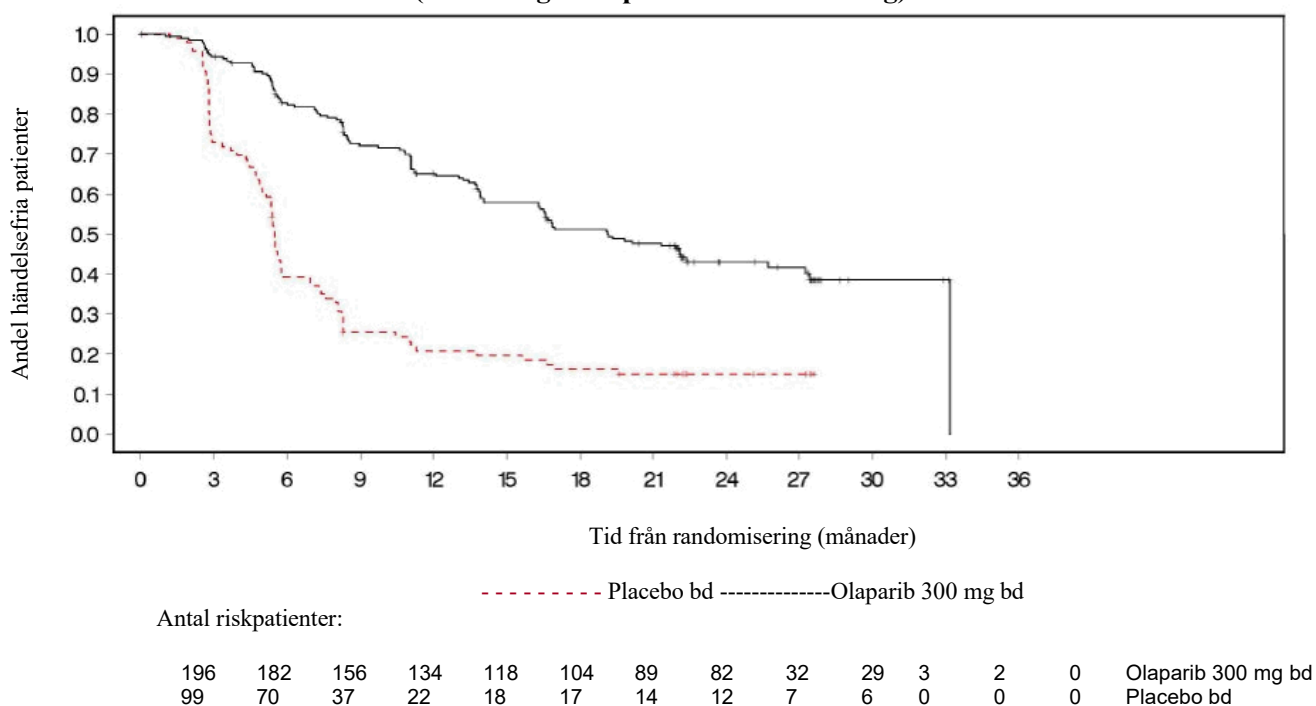
**Tabell 3 Sammanfattning av de primära objektiva resultaten för patienter med *gBRCA1/2m* PSR ovarialcancer i SOLO2**

	Olaparib 300 mg tablett bd	Placebo
<b>PFS (63 % mognad)</b>		
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) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
P-värde (2-sidigt)	p < 0,0001	

<sup>a</sup> HR= riskkvot (Hazard Ratio). Ett värde < 1 innebär fördel för olaparib. Analysen utfördes med Cox proportionella riskmodell inklusive respons på tidigare platinakemoterapi (CR eller PR) och tid till sjukdomsprogression (> 6-12 månader och > 12 månader) i den näst senaste platinabaserade kemoterapi, som kovariater.

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

**Figur 3 SOLO2: Kaplan-Meier-kurva över PFS hos patienter med *gBRCA1/2m* PSR ovarialcancer (63 % mognad - prövarens bedömning)**



bd=två gånger dagligen; PFS=progressionsfri överlevnad

Vid den slutliga analysen av OS (61 % mognad) var HR 0,74 (95 % KI 0,54-1,00; p=0,0537; median 51,7 månader för olaparib jämfört med 38,8 månader för placebo) vilket inte nådde statistisk signifikans. De sekundära effektmått TFST och PFS2 påvisade en persistent och statistiskt signifikant förbättring för olaparib jämfört med placebo. Resultat för OS, TFST och PFS2 presenteras i tabell 4 och figur 4.

**Tabell 4 Sammanfattning av viktiga sekundära objektiva resultat för patienter med gBRCA1/2m PSR ovarialcancer i SOLO2**

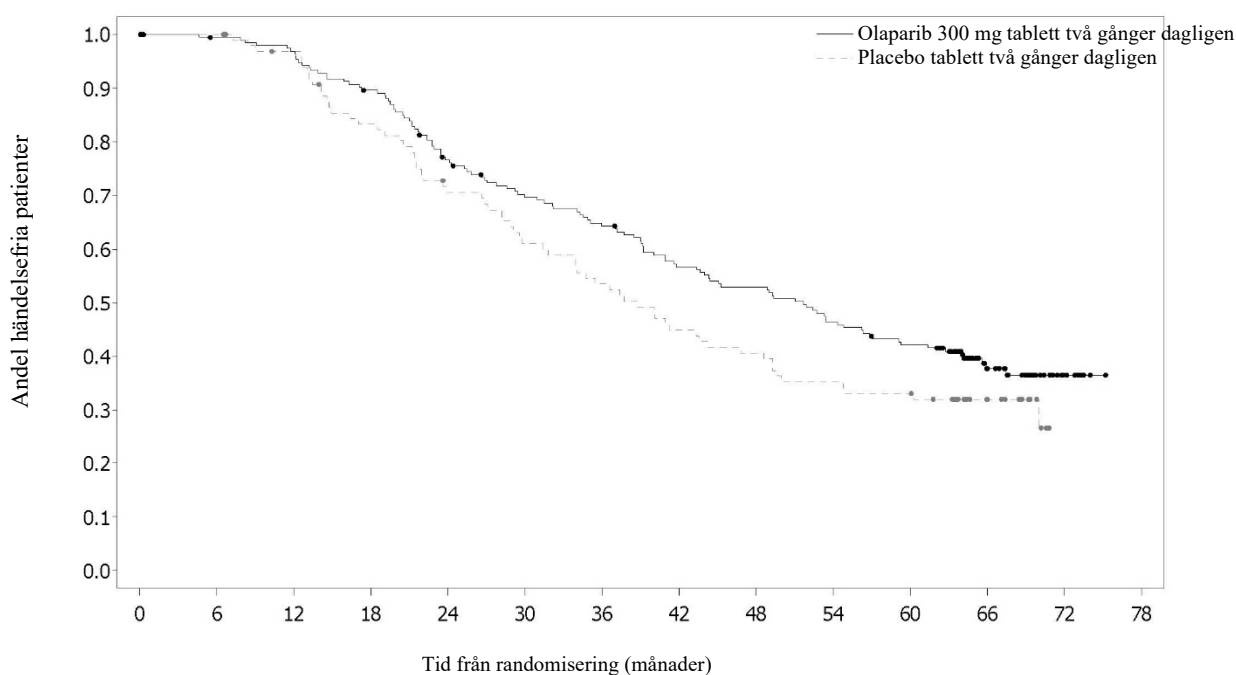
	<b>Olaparib 300 mg tablett bd</b>	<b>Placebo</b>
<b>OS (61 % mognad)</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	116:196 (59)	65:99 (66)
Mediantid (95 % KI), månader	51,7 (41,5, 59,1)	38,8 (31,4, 48,6)
HR (95 % KI) <sup>a</sup>	0,74 (0,54-1,00)	
P-värde (2-sidigt)	p=0,0537	
<b>TFST (71 % mognad)</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	139:196 (71)	86:99 (87)
Mediantid (månader) (95 % KI)	27,4 (22,6-NR)	7,2 (6,3-8,3)
HR (95 % KI) <sup>a</sup>	0,37 (0,28-0,48)	
P-värde* (2-sidigt)	p < 0,0001	
<b>PFS2 (40 % mognad)</b>		
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) <sup>a</sup>	0,50 (0,34-0,72)	
P-värde (2-sidigt)	p=0,0002	

\* Ej kontrollerat avseende multiplicitet

<sup>a</sup> HR=riskkvot (Hazard Ratio). Ett värde < 1 innebär fördel för olaparib. Analysen utfördes med Cox proportionella riskmodell inklusive respons på tidigare platinakemoterapi (CR eller PR) och tid till sjukdomsprogression (> 6-12 månader och > 12 månader) i den näst senaste platinabaserade kemoterapi, som kovariater.

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.

**Figur 4 SOLO2: Kaplan-Meier-kurva över OS hos patienter med gBRCA1/2m PSR ovarialcancer (61 % mognad)**



Antal riskpatienter:													
Olaparib 300 mg tablett två gånger dagligen													
196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	0
Placebo tablett två gånger dagligen													
99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	0

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 i FACT-O.

#### Study 19 (D0810C00019)

Säkerhet och effekt av olaparib som underhållsbehandling vid behandling av platinumkänslig recidiverande (PSR) ovarialcancer, inklusive tubarcancer eller primär peritonealcancer, efter två eller fler behandlingsregimer med platinabaserad kemoterapi, studerades i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad fas II-prövning (Study 19). I studien jämfördes effekten av underhållsbehandling med Lynparza som togs fram till progression med placebobehandling hos 265 (136 olaparib och 129 placebo) PSR höggradig serös ovarialcancer-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 testning av blod genom ett lokalt test eller central testning genom Myriad 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. Ovarialcancer 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 finns inga data för patienter med funktionsstatus 2 till 4. 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  $\geq 2$  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  $\geq 5$  år jämfört med 0,8 % ( $n=1/128$ ) av patienterna i placebogruppen.

Förplanerad subgruppsanalys identifierade patienter med *BRCA1/2*-muterad ovarialcancer ( $n=136$ , 51,3 %; inklusive 20 patienter som identifierades med en somatisk *BRCA1/2*-mutation i tumören) som den subgrupp med största kliniska nytta 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 ovarialcancer i Study 19 redovisas i tabell 5 och för alla patienter i Study 19 i tabell 5 och figur 5.

**Tabell 5 Sammanfattning av primära objektiva resultat för alla patienter och patienter med *BRCA1/2*-muterad och *BRCA1/2 wt/VUS* PSR ovarialcancer i Study 19**

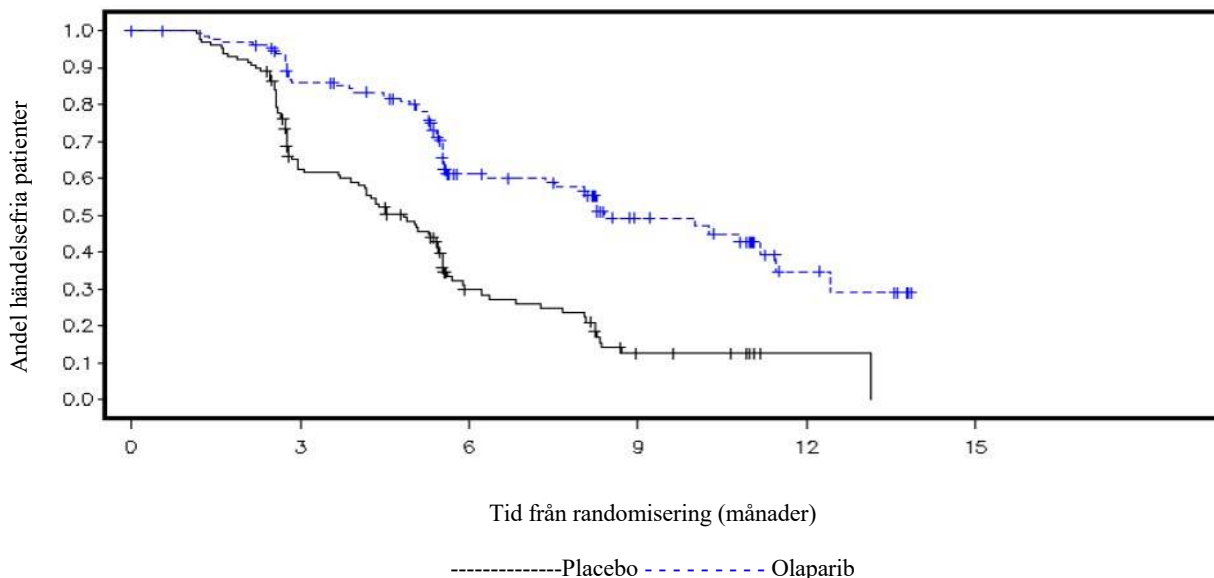
	Alla patienter <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2</i> -muterade		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
<b>PFS – DCO 30 juni 2010</b>						
Antal händelser:	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Totalt antal patienter (%)						
Mediantid (månader)	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)
(95 % KI)						
HR (95 % KI) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
P-värde (2-sidigt)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00745	

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> 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.

PFS = progressionsfri överlevnad; DCO = data-brytvärde; KI = konfidensintervall; NR = inte uppnått.

**Figur 5 Study 19: Kaplan-Meier-kurva över PFS i FAS (58 % mognad - prövarens bedömning) DCO 30 juni 2010**



Antal riskpatienter:

136	106	53	24	7	0	Olaparib
129	72	24	7	1	0	Placebo

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 ovarialcancer i Study 19 redovisas i tabell 6 och för alla patienter i Study 19 i tabell 6 och figur 6.

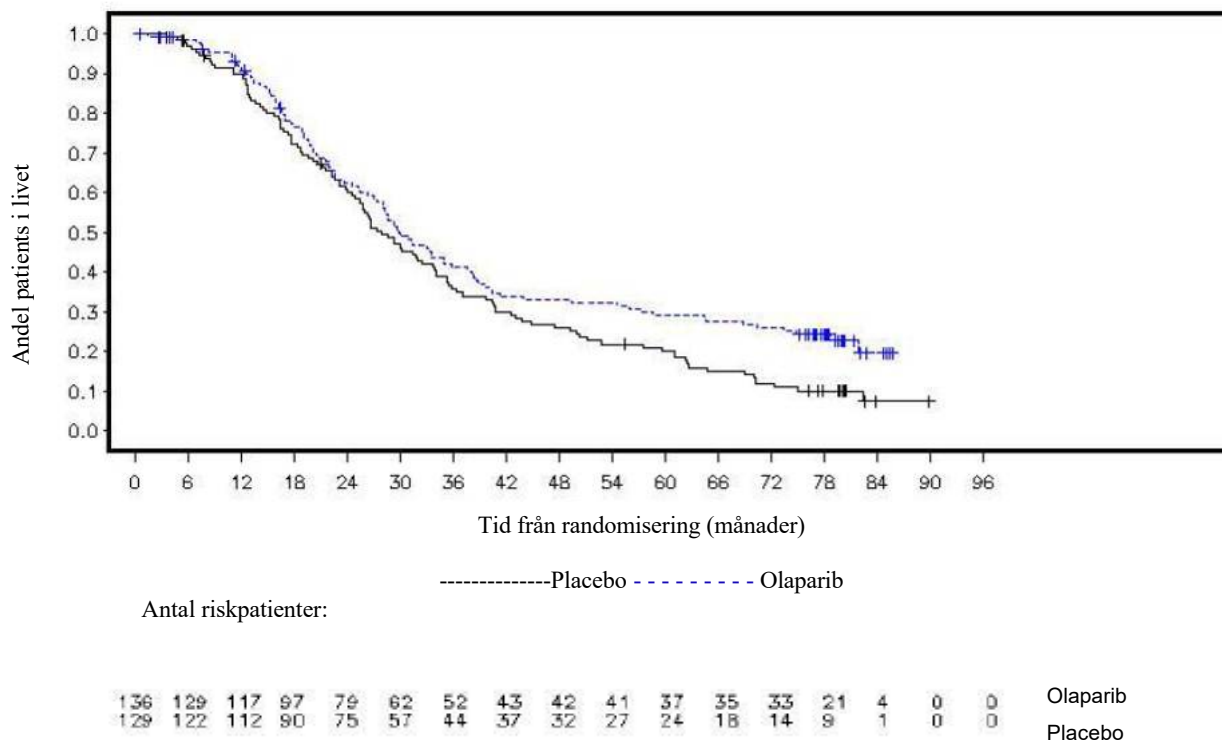


**Tabell 6 Sammanfattning av viktiga sekundära objektiva resultat för alla patienter och patienter med *BRCAl/2*-muterad och *BRCAl/2 wt/VUS* PSR ovarialcancer i Study 19**

	Alla patienter <sup>a</sup>		<i>BRCAl/2</i> -muterade		<i>BRCAl/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
<b>OS - DCO 9 maj 2016</b>						
Antal händelser:	98:136	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) <sup>c</sup>	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) <sup>b</sup>	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	
<b>TFST – DCO 9 maj 2016</b>						
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) <sup>b</sup>	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: *BRCAl/2*-muterad, *BRCAl/2 wt/VUS* och *BRCAl/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 *BRCAl*-mutation (14/62; 22,6 %) fick därefter en PARP-hämmare.  
OS= total överlevnad; DCO=databrytvärde; KI=konfidensintervall; TFST=tid från första randomisering till start av första påföljande behandling eller död.

**Figur 6 Study 19: Kaplan-Meier-kurva över OS i FAS (79 % mognad) DCO 09 maj 2016**



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. Förekomsten av dosavbrott, dosminskningar och 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 anemibiverkningar var 22,8 % (CTCAE-grad  $\geq 3$  7,4 %).

Patientrapporterade resultatdata (PRO) visar inte på någon skillnad för de olaparibbehandlade patienterna jämfört med placebo uppmätt genom förbättrings- och försämringsfrekvenser i TOI och total poäng i FACT-O.

### OPINION-studien

OPINION, en fas IIIb enarmad, multicenterstudie, undersökte olaparib som underhållsbehandling för patienter med PSR ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer efter två eller flera behandlingslinjer med platinumbaserad cytostatikabehandling och som inte hade en känd skadlig eller misstänkt skadlig *gBRCA*-mutation. Patienter vars sjukdom var i respons (CR eller PR) efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling inkluderades. Totalt 279 patienter inkluderades och fick olaparibbehandling i denna studie tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Baserat på central testning bekräftades 90,7 % med en icke-*gBRCAm* status, dessutom identifierades 9,7 % som *sBRCAm*.

Det primära effektmåttet var prövarbedömd PFS enligt modifierad RECIST v1.1. Sekundära effektmått inkluderade OS.

Underhållsbehandling med olaparib visade klinisk aktivitet hos patienter med icke-*gBRCAm* PSR ovarialcancer. Vid den slutliga analysen av total överlevnad (DCO 17 september 2021) var OS-data 52,3 % mogna.

En sammanfattning av de primära objektiva PFS-resultaten och de sekundära objektiva OS-resultaten för patienter med icke-*gBRCAm* PSR ovarialcancer i OPINION redovisas i tabell 7.

**Tabell 7 Sammanfattning av viktiga objektiva resultat för icke-*gBRCAm* patienter med PSR ovarialcancer i OPINION**

	<b>Olaparib tabletter 300 mg bd</b>
<b>PFS (75% mognad) (DCO 2 oktober 2020)</b>	
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	210: 279 (75,3)
Median PFS (95% KI), månader <sup>a</sup>	9,2 (7,6, 10,9)
<b>OS (52,3% mognad) (DCO 17 september 2021)</b>	
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	146: 279 (52,3)
Median OS (95 % KI), månader <sup>a</sup>	32,7 (29,5, 35,3)

<sup>a</sup> Beräknad med Kaplan-Meier metoden.

Konfidensintervall för median PFS och OS erhöles baserat på Brookmeyer Crowley metoden.

bd=två gånger dagligen; PFS=progressionsfri överlevnad; OS=total överlevnad; DCO=datum för datainsamling (data cut off); KI=konfidensintervall.

### Första linjens underhållsbehandling av HRD-positiv avancerad ovarialcancer PAOLA-1-studien

PAOLA-1 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter fas III-studie som jämförde effekt och säkerhet av Lynparza (300 mg [2 x 150 mg] två gånger dagligen) i kombination med bevacizumab (15 mg/kg kroppsvikt en gång var tredje vecka som en intravenös infusion) mot placebo plus bevacizumab som underhållsbehandling av avancerad (FIGO stadie III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling och bevacizumab. Behandling med bevacizumab pågick i totalt upp till

15 månader/22 cykler, inklusive perioden i kombination med cytostatikabehandling och som underhållsbehandling.

I studien randomiserades 806 patienter (2:1 randomisering: 537 olaparib/bevacizumab: 269 placebo/bevacizumab) utan tecken på sjukdom (no evidence of disease, NED) på grund av fullständig kirurgisk resektion, eller med komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) efter avslutad första linjens platinuminnehållande cytostatikabehandling och bevacizumab. Patienterna hade genomgått minst 4 och högst 9 cykler. Majoriteten (63 %) hade fått 6 cykler med första linjens platinum-taxan-baserad cytostatikabehandling, inklusive minst 2 cykler med bevacizumab i kombination med de 3 sista cyklerna av cytostatikabehandling. Medianantal bevacizumab-cykler före randomisering var 5.

Patienterna stratifierades med avseende på respons på första linjens behandling (tidpunkt och resultat av cancerreducerande kirurgi och svar på platinumbaserad cytostatikabehandling) och *tBRCAm*-status, fastställd genom prospektiv lokal testning. Patienterna fortsatte behandling med bevacizumab som underhållsbehandling och började behandling med Lynparza efter minst 3 veckor och upp till högst 9 veckor efter avslutad sista dos cytostatikabehandling. Behandling med Lynparza fortsatte tills den underliggande sjukdomen progredierar, oacceptabel toxicitet eller i upp till 2 år. Patienter som enligt behandlande läkares bedömning kunde dra ytterligare nytta av fortsatt behandling, kunde behandlas längre än 2 år.

Demografi- och baslinjekarakteristika var balanserade mellan de båda armarna i ITT-populationen och i subgrupperna definierade av biomarkörer för *tBRCAm* (prospektivt och retrospektivt fastställda), GIS- och HRD-status (definierad i denna studie som en kombination av båda biomarkörer). Medianåldern för alla patienter var 61 år. De flesta patienter i båda armarna hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 (70 %). Ovarialcancer var primärtumör hos 86 % av patienterna. Den vanligaste histologiska typen var serös (96 %) och endometroid histologi rapporterades hos 2 % av patienterna. De flesta patienter diagnostiserades i FIGO stadie IIIC (63 %). Alla patienter hade fått första linjens platinumbaserad behandling och bevacizumab. Patienterna begränsades inte av det kirurgiska utfallet; sextiotre procent (63 %) av patienterna hade komplett cytoreduktion efter initial eller cancerreducerande intervallkirurgi och 37 % hade makroskopisk resterande sjukdom. Trettio procent (30 %) av patienterna i båda armarna hade *tBRCAm* vid screening. Demografi- och baslinjekarakteristika för subgrupperna för biomarkörer överensstämde med dem för ITT-populationen. I den HRD-positiva subgruppen hade 65 % av patienterna komplett cytoreduktion och 35 % av patienterna hade makroskopisk resterande sjukdom. I hela den inkluderade patientpopulationen hade 30 % av patienterna i båda armarna *tBRCAm* (skadlig/patogen mutation) vid screening genom lokal testning och för 4 % av patienterna var *BRCAm*-statusen okänd. Retrospektiva analyser genomfördes på tillgängliga kliniska prover för 97 % av patienterna för att bekräfta *tBRCAm*-status och undersöka poäng för genomisk instabilitet som beskrivet ovan. Bland icke-*tBRCAm*-patienter hade 29 % (19 % i den totala populationen) positiv GIS fördefinierad i denna studie som sammansatt poäng  $\geq 42$ . När *tBRCAm*-status och positiv GIS kombinerades representerade patienter med HRD-positiv, HRD-negativ respektive okänd HRD-status i sina tumörer 48 %, 34 % respektive 18 % av den totala populationen.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) definierad som tid från randomisering till progression bedömt av prövaren genom användning av modifierad Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 eller död. Sekundärt effektmått omfattade tiden från randomisering till andra progression eller död (PFS2), total överlevnad (OS), tid från randomisering till första efterföljande cancerbehandling eller död (TFST) och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). Patienterna genomgick tumörbedömningar vid baslinjen och var 24:e vecka (CT/MRI vid vecka 12 om klinisk eller CA 125 progression) i upp till 42 månader eller till objektiv radiologisk sjukdomsprogression.

Studien uppnådde det primära effektmåttet i ITT-populationen genom att påvisa en statistiskt signifikant förbättring av prövarbedömd PFS för olaparib/bevacizumab jämfört med placebo/bevacizumab (HR: 0,59, 95 % KI 0,49-0,72,  $p < 0,0001$  med en mediantid på 22,1 månader för olaparib/bevacizumab jämfört med 16,6 månader för placebo/bevacizumab). Detta överensstämde

med en BICR-utvärdering av PFS. Patienter definierade som positiva för biomarkörer (*tBRCAm*, GIS, positiv HRD-status definierad som *tBRCAm*- och/eller GIS-positiv) erhöll dock större nytta.

Slutlig analys av PFS2 (DCO 22 mars 2020, 53 % mognad) i den totala populationen var statistiskt signifikant (HR 0,78, 95 % KI 0,64-0,95,  $p=0,0125$  med en median på 36,5 månader för olaparib/bevacizumab jämfört med 32,6 månader för placebo/bevacizumab).

Vid den slutliga analysen av OS (DCO 22 mars 2022) hos patienterna med positiv HRD-status (*tBRCAm* och/eller GIS) konstaterades en numerisk förbättring av OS i olaparib/bevacizumab-armen jämfört med placebo/bevacizumab-armen (se tabell 8).

I den randomiserade subgruppen med *tBRCAm* (241/806 patienter) var median PFS 37,2 månader i olaparib/bevacizumab-armen jämfört med 22,0 månader i placebo/bevacizumab-armen (HR=0,34, 95 % KI 0,23, 0,51). Vid den slutliga analysen av total överlevnad (DCO 22 mars 2022) visar den randomiserade subgruppen med *tBRCAm* en numerisk minskning av risk för död med olaparib/bevacizumab jämfört med placebo/bevacizumab (HR 0,63; 95 % KI 0,41, 0,97).

Effektresultat från andra analyser från subgrupper för biomarkörer, baserat på retrospektivt analyserade tumörprover, redovisas i tabell 8.

**Tabell 8 Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten för patienter med positiv status för defekt homolog rekombination (HRD) definierad av antingen *tBRCAm* och/eller GIS med avancerad ovarialcancer i PAOLA-1**

	<i>tBRCAm</i> <sup>*,c</sup> (n=235)		GIS-positiv (HRD-positiv undantaget <i>tBRCAm</i> ) <sup>*,d</sup> (n=152)		HRD-positiv <sup>*</sup> (n=387)	
	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab	Olaparib/ bevacizumab	Placebo/ bevacizumab
<b>PFS, prövarbedömd (46 % mognad) DCO 22 mars 2019<sup>a</sup></b>						
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	44:158 (28)	52:77 (68)	43:97 (44)	40:55 (73)	87:255 (34)	92:132 (70)
Mediantid (månader)	37,2	18,8	28,1	16,6	37,2	17,7
HR (95 % KI) <sup>b</sup>	0,28 (0,19, 0,42)		0,43 (0,28, 0,66)		0,33 (0,25, 0,45)	
<b>PFS2, prövarbedömd (40 % mognad) DCO 22 mars 2020</b>						
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	44:158 (28)	37:77 (48)	41:97 (42)	33:55 (60)	85:255 (33)	70:132 (53)

Mediantid (månader)	NR	42,2	50,3	30,1	50,3	35,4
HR (95 % KI) <sup>b</sup>	0,53 (0,34, 0,82)		0,60 (0,38, 0,96)		0,56 (0,41, 0,77)	
<b>Slutlig OS (42 % mognad) DCO 22 mars 2022</b>						
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	49:158 (31,0)	37:77 (48,1)	44:97 (45,4)	32:55 (58,2)	93:255 (36,5)	69:132 (52,3)
Mediantid (månader)	75,2	66,9	NR	52,0	75,2	57,3
HR (95 % KI) <sup>b</sup>	0,57 (0,37, 0,88)		0,71 (0,45, 1,13)		0,62 (0,45, 0,85)	

\* Förplanerad subgrupp

a Baserad på Kaplan-Meier-beräkningar, andel patienter som var progressionsfria vid 12 och 24 månader var 89 % och 66 % för olaparib/bevacizumab jämfört med 71 % och 29 % för placebo/bevacizumab.

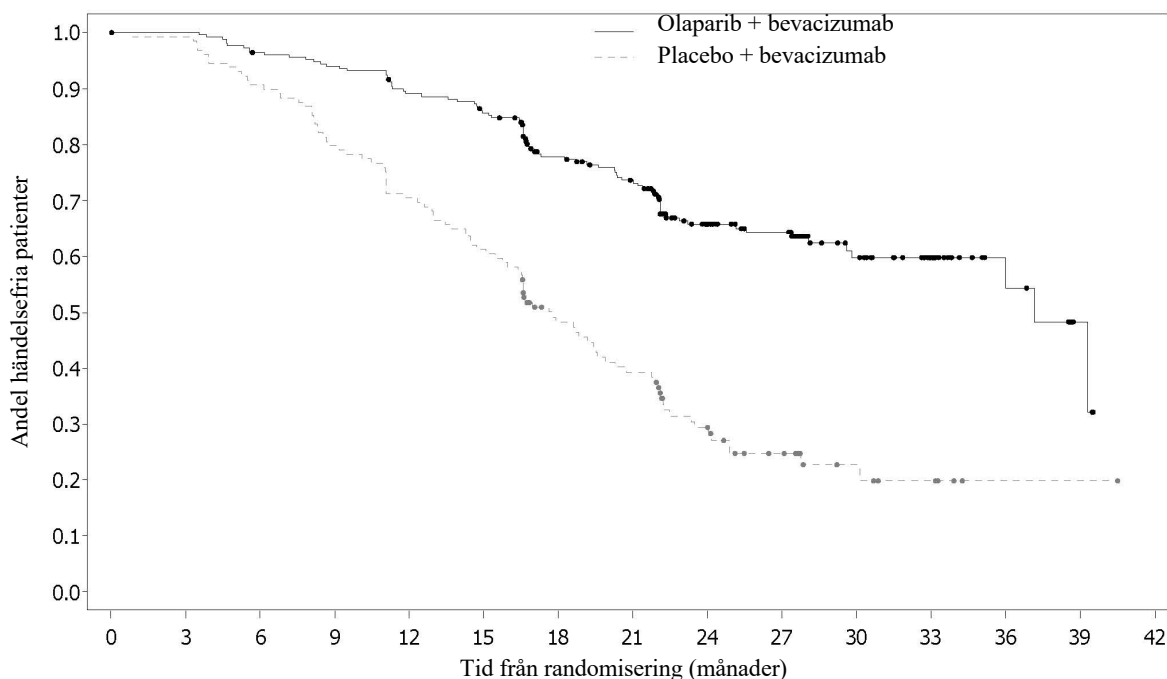
b Ett värde på < 1 gynnar olaparib. Analysen utfördes med en Cox proportionell riskmodell stratifierad med avseende på respons på första linjens behandling vid screening samt tBRCA-status vid screening.

c tBRCAm-status genom Myriad

d HRD-positiv undantaget tBRCAm definierades som poäng för genomisk instabilitet (GIS) genom Myriad  $\geq$  42 (förspecificerat brytvärde)

KI Konfidensintervall; HR riskkvot (Hazard Ratio); NR ej uppnått

**Figur 7 PAOLA-1: Kaplan-Meier-kurva över PFS hos patienter avancerad ovarialcancer definierad som HRD-positiv i PAOLA-1 (46 % mognad - prövarbedömd)**



Antal riskpatienter:

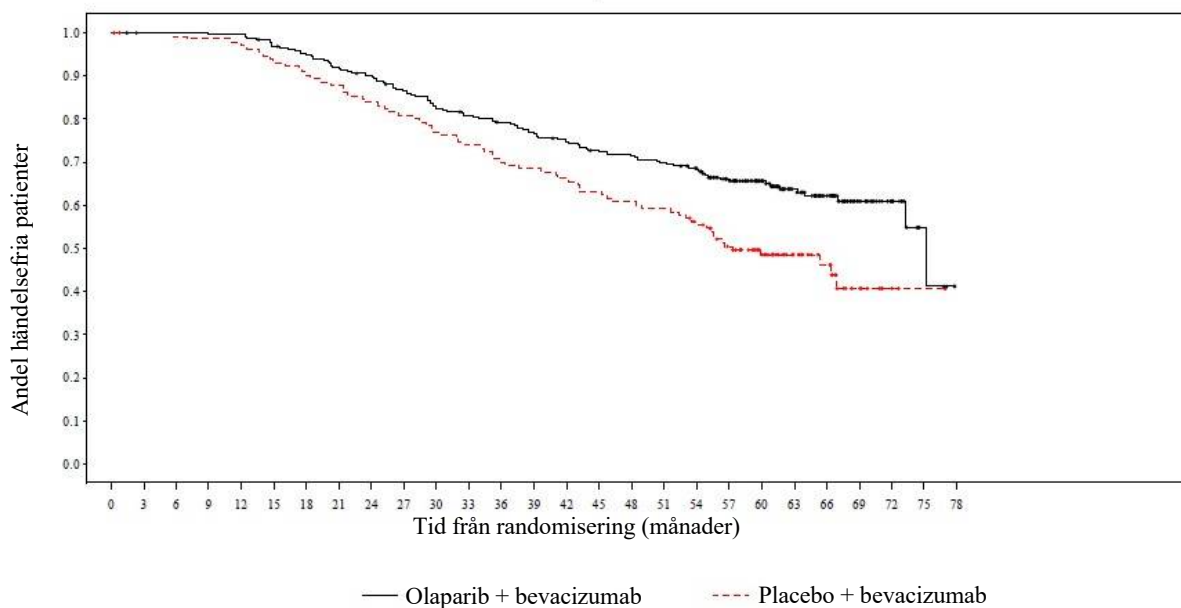
Olaparib + bevacizumab

255 252 242 236 223 213 169 155 103 85 46 29 11 3 0

Placebo + bevacizumab

132 128 117 103 91 79 54 44 28 18 8 5 1 1 0

**Figur 8 PAOLA-1: Kaplan-Meier-kurva, slutlig total överlevnad per positiv HRD-status (inklusive *tBRCAm*) (DCO 22 mars 2022)**



Antal riskpatienter:

255	253	253	252	252	244	238	231	225	215	205	200	195	189	183	176	174	170	164	142	116	83	62	32	17	4	0	Olaparib + bevacizumab
132	130	129	128	126	121	117	114	109	105	100	96	91	89	86	82	79	77	70	59	44	29	21	9	2	1	0	Placebo + bevacizumab

Adjuvant behandling av nedärvd BRCA-muterad tidig bröstcancer med hög risk  
OlympiA

Säkerheten och effekten av olaparib som adjuvant behandling hos patienter med nedärvda BRCA1/2-mutationer och HER2-negativ tidig bröstcancer med hög risk som genomgått definitiv lokal behandling och neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi studerades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III multicenterstudie med parallellgrupper (OlympiA). Kriteriet var att patienterna hade genomgått minst 6 cykler av neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi innehållande antracykliner, taxaner eller båda. Tidigare platinabehandling för tidigare cancer (t.ex. ovarial cancer) eller som adjuvant eller neoadjuvant behandling för bröstcancer var tillåten. Patienter med tidig bröstcancer med hög risk definierades enligt följande:

- patienter som tidigare fått neoadjuvant kemoterapi: patienter med antingen trippelnegativ bröstcancer (TNBC) eller hormonreceptorpositiv bröstcancer måste ha haft kvarvarande invasiv cancer i bröstet och/eller de borttagna lymfnoderna (patologisk icke-komplett respons, non-pathologic complete response) vid tidpunkten för operation. Patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer måste också ha haft ett CPS- och EG-poäng  $\geq 3$  baserat på kliniskt och patologiskt stadium före och efter behandlingen (CPS), östrogenreceptorstatus (ER) och histologisk grad såsom visas i tabell 9.

**Tabell 9 Kriterier för poäng för stadium av tidig bröstcancer, receptorstatus och grad för inklusion i studien\***

Stadium/egenskap	Poäng	
<b>Kliniskt stadium (före behandlingen)</b>	I/IIA	0
	IIB/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
<b>Patologiskt stadium (efter behandlingen)</b>	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
<b>Receptorstatus</b>	ER-positiv	0
	ER-negativ	1
<b>Nukleär grad</b>	Nukleär grad 1–2	0
	Nukleär grad 3	1

\*Ett totalpoäng  $\geq 3$  krävs för patienter med hormonreceptorpositiv bröstcancer

- patienter som tidigare fått adjuvant kemoterapi: patienter med trippelnegativ bröstcancer (TNBC) måste ha haft nodpositiv sjukdom eller nodnegativ sjukdom med en primärtumör  $\geq 2$  cm, HR-positiva, HER2-negativa patienter måste ha haft  $\geq 4$  patologiskt bekräftade positiva lymfnoder.

Patienterna randomiserades (1:1) till antingen olaparib 300 mg (2 x 150 mg tabletter) två gånger dagligen (n=921) eller placebo (n=915). Randomiseringen stratifierades med avseende på hormonreceptorstatus (HR-positiv/HER2-negativ vs. TNBC), tidigare neoadjuvant vs. adjuvant kemoterapi och tidigare platinabehandling för nuvarande bröstcancer (ja vs. nej). Behandlingen fortsatte i upp till 1 år eller till sjukdomsåterfall eller oacceptabel toxicitet. Patienter med HR-positiva tumörer fick också endokrin behandling.

Primärt effektmått var invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS) som definierades som tiden från randomisering till datum för första återfall, där återfall definierades som invasiv lokoregional, fjärråterfall, kontralateral invasiv bröstcancer, ny cancer eller död oavsett orsak. Sekundära syften inkluderade total överlevnad (OS), fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS, definierad som tiden från randomisering till evidens på första fjärråterfall av bröstcancer), incidens av nya primära kontralaterala bröstcancerfall (invasiv och icke-invasiv), ny primär ovarial cancer, ny primär tubarcancer och ny primär peritonealcancer och patientrapporterade resultat (PRO) utifrån FACIT-Trötthet- och EORTC QLQ-C30-enkäterna.

Central testning genom Myriad eller lokal *gBRCA*-testning, om tillgänglig, användes för att fastställa lämpligheten för studien. Patienter som inkluderats baserat på lokalt *gBRCA*-test lämnade prov för retrospektiv bekräftande testning. Av 1836 patienter som inkluderades i OlympiA bekräftades 1623 ha *gBRCAm* genom central testning, antingen prospektivt eller retrospektivt.

Demografiska- och baslinjekaraktäristika var välbalanserade mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern var 42 år. Sextiosju procent (67 %) av patienterna var vita, 29 % asiatiska och 2,6 % svarta. Två patienter (0,2 %) av patienterna i olaparibarmen och fyra patienter (0,4 %) i placeboarmen var män. Sextioen procent (61 %) av patienterna var premenopausala. Åttionio procent (89 %) av patienterna hade ECOG-funktionsstatus på 0 och 11 % ECOG-funktionsstatus på 1. Åttio två procent (82 %) av patienterna hade TNBC och 18 % hade HR-positiv sjukdom. Femtio procent (50 %) av patienterna hade tidigare fått neoadjuvant och 50 % hade tidigare fått adjuvant kemoterapi. Nittiofyra procent (94 %) av patienterna fick antracyklin och taxan. Totalt tjugosex procent (2 %) av patienterna hade tidigare fått platinabehandling för bröstcancer. I olaparibarmen fick 87 % och i placeboarmen 92 % av patienterna med HR-positiv sjukdom samtidig endokrin behandling. Totalt 89,5 % av patienterna med HR-positiv sjukdom fick endokrin behandling, som inkluderade letrozol (23,7 %), tamoxifen (40,9 %), anastrozol (17,2 %) eller exemestan (14,8 %).

Studien uppnådde sitt primära effektmått genom att påvisa statistiskt signifikant förbättring av IDFS i olaparibarmen jämfört med placeboarmen. IDFS-relaterade händelser inträffade hos 284 patienter, vilket motsvarade 12 % av patienterna i olaparibarmen (fjärrmetastaserad 8 %, lokal/regional 1,4 %, kontralateral invasiv bröstcancer 0,9 %, sekundära primära maligniteter annanstans än i bröstet 1,2 %, död 0,2 %) och 20 % av patienterna i placeboarmen (fjärrmetastaserad 13 %, lokal/regional 2,7 %, kontralateral invasiv bröstcancer 1,3 %, sekundära primära maligniteter annanstans än i bröstet 2,3 %, död 0 %). Ytterligare observerades en statistiskt signifikant förbättring av DDFS i olaparibarmen jämfört med placeboarmen. Vid tidpunkten för nästa planerade OS-analys observerades en statistiskt signifikant förbättring av OS i olaparibarmen jämfört med placeboarmen. Effektergebnat i FAS presenteras i tabell 10 och figurerna 9 och 10.

**Tabell 10 Effektergebnat för adjuvant behandling av patienter med nedärvd *BRCA*-muterad tidig bröstcancer i OlympiA**

	<b>Olaparib 300 mg bd (N=921)</b>	<b>Placebo (N=915)</b>
<b>IDFS (15 % mognad) – DCO 27 mars 2020</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
HR (99,5 % KI)	0,58 (0,41, 0,82)	
P-värde (2-sidigt) <sup>b</sup>	0,0000073	
Procentandel (95 % KI) patienter utan invasiv sjukdom vid 3 år <sup>c</sup>	86 (83, 88)	77 (74, 80)
<b>DDFS (13 % mognad) – DCO 27 mars 2020</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
HR (99,5 % KI)	0,57 (0,39, 0,83)	
P-värde (2-sidigt) <sup>b</sup>	0,0000257	
Procentandel (95 % KI) patienter utan fjärrmetastaserad sjukdom vid 3 år <sup>c</sup>	88 (85, 90)	80 (77, 83)
<b>OS (10 % mognad) – DCO 12 juli 2021</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
HR (98,5 % KI)	0,68 (0,47, 0,97)	
P-värde (2-sidigt) <sup>b</sup>	0,0091	
Procentandel (95 %) patienter vid liv vid 3 år <sup>c</sup>	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Procentandel (95 % KI) patienter vid liv vid 4 år <sup>c</sup>	90 (87, 92)	86 (84, 89)

<sup>a</sup> Baserat på stratifierad Cox proportionell riskmodell, < 1 indikerar en lägre risk med olaparib jämfört med placeboarmen.

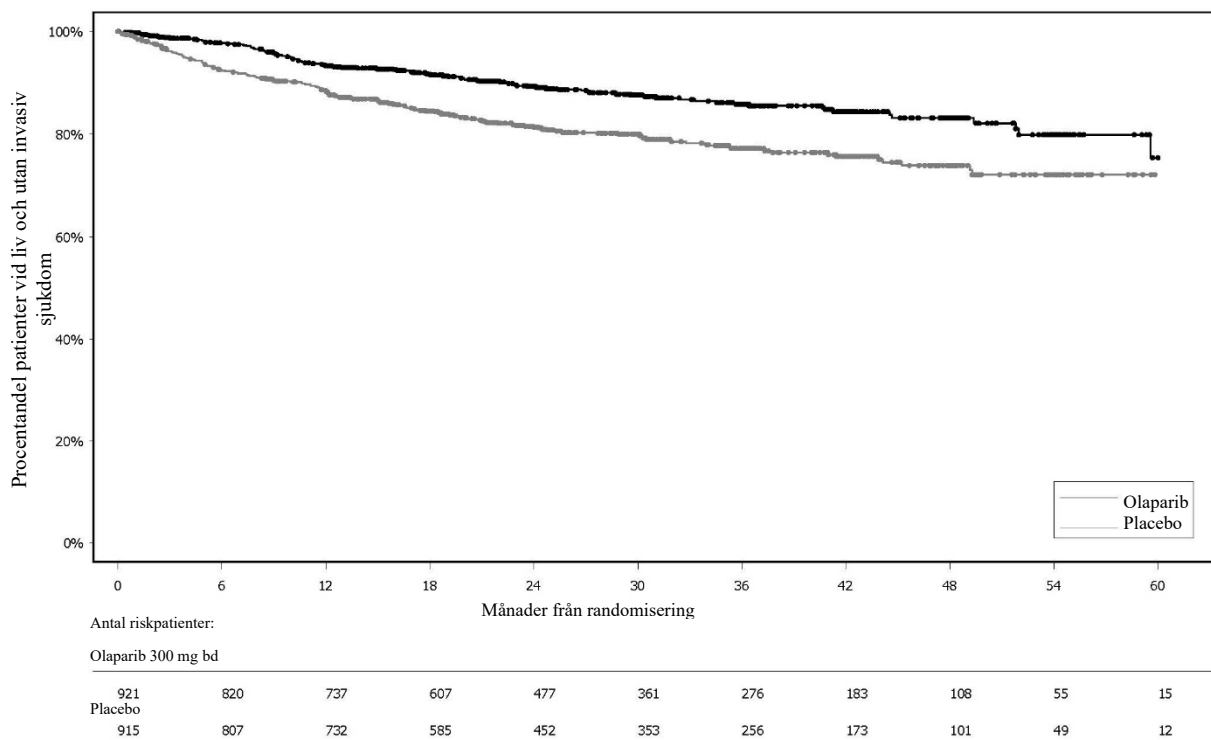
<sup>b</sup> P-värde från ett stratifierat log-ranktest.



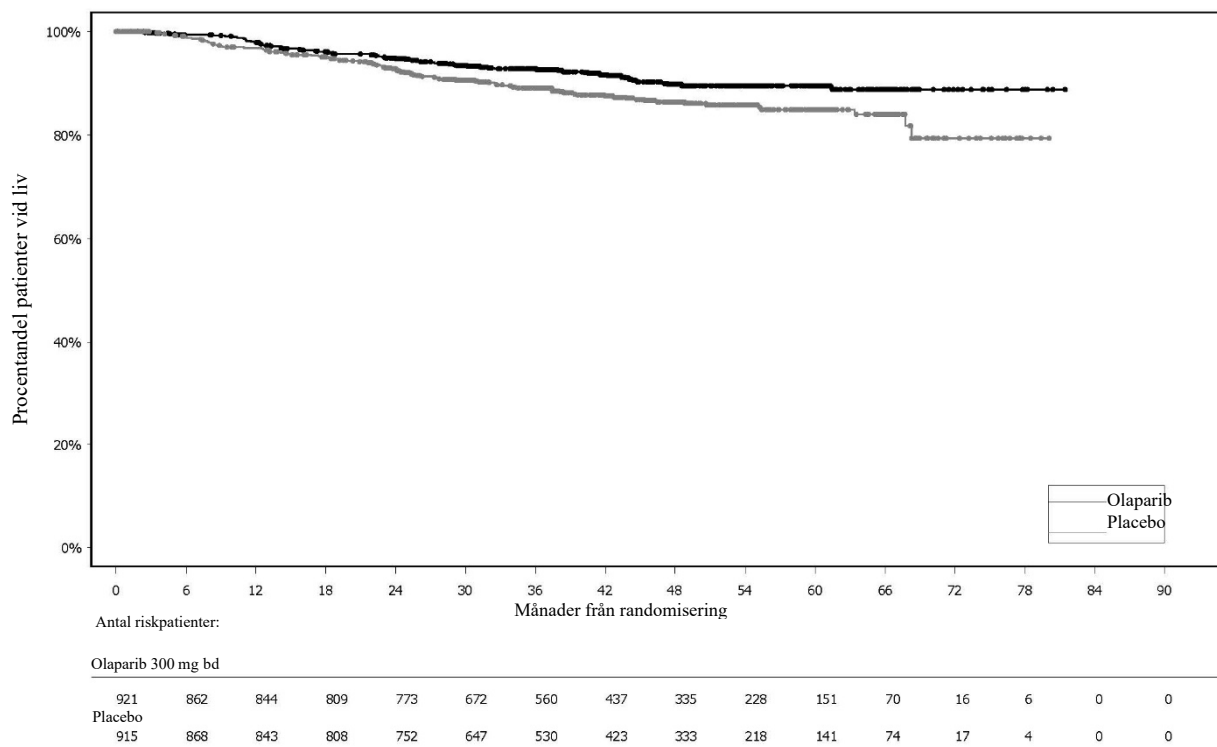
<sup>c</sup> Procentandelarna baseras på KM-beräkningar.

bd = två gånger dagligen; KI = confidence interval; DCO = data cut-off; DDFS = fjärrmetastasfri överlevnad; IDFS = invasiv sjukdomsfri överlevnad; HR = riskkvot; KM = Kaplan-Meier; OS = total överlevnad. N= antal patienter

**Figur 9** Kaplan-Meier-kurva av IDFS för adjuvant behandling av patienter med nedärvd *BRCA*-muterad tidig bröstcancer med hög risk i OlympiA



**Figur 10** Kaplan-Meier-kurva av OS för adjuvant behandling av patienter med nedärvd *BRCA*-muterad tidig bröstcancer med hög risk i OlympiA



*gBRCA1/2-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer  
OlympiAD (Studie D0819C00003)*

Säkerhet och effekt av olaparib hos patienter med *gBRCA1/2*-mutationer som har HER2-negativ metastaserad bröstcancer studerades i en fas III randomiserad, öppen, kontrollerad studie (OlympiAD). I denna studie randomiserades 302 patienter med en dokumenterad skadlig eller misstänkt skadlig *gBRCA*-mutation i förhållandet 2:1 att få antingen Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletter] två gånger dagligen) eller läkarens val av cytostatika (capecitabin 42 %, eribulin 35 % eller vinorelbin 17 %) till progression eller oacceptabel toxicitet. Patienter med *BRCA1/2*-mutationer identifierades genom testning av blod genom ett lokalt test eller central testning genom Myriad. Patienter stratifierades baserat på: tidigare cytostatikaregimer för metastaserad bröstcancer (ja/nej), hormonreceptor (HR)-positiv kontra trippel-negativ bröstcancer (TNBC) samt tidigare platinabehandling av bröstcancer (ja/nej). Primärt effektmått var PFS fastställt av blindad oberoende central granskning (BICR) med användning av RECIST 1.1. Sekundärt effektmått inkluderade PFS2, OS, objektiv svarsfrekvens (ORR) och HRQoL.

Patienterna skulle ha behandlats med antracyclin, om inte kontraindicerat, och en taxan antingen vid (neo)adjuvant behandling eller vid metastaserad sjukdom. Patienter med HR+ (ER-positiv och/eller PgR-positiv) tumörer skulle ha mottagit och progredierat på åtminstone en endokrin behandling (adjuvant eller metastaserad) eller ha en sjukdom som den behandlande läkaren tyckte var olämplig för endokrin behandling. Tidigare behandling med platinum var tillåten vid metastaserad sjukdom, förutsatt att tecken på sjukdomsprogression saknades under platinabehandlingen och under (neo)adjuvant behandling, förutsatt att sista dosen erhöles minst 12 månader före randomisering. Tidigare behandling med olaparib eller annan PARP-hämmare var inte tillåten.

Demografi- och baslinjekarakteristika var generellt sett välbalanserade mellan olaparib- och jämförelsearmarna (tabell 11).

**Tabell 11 Demografi- och baslinjekarakteristika för patienter i OlympiAD**

	<b>Olaparib 300 mg bd n = 205</b>	<b>Cytostatika n = 97</b>
<b>Ålder - år (median)</b>	44	45
<b>Kön (%)</b>		
Kvinna	200 (98)	95 (98)
Man	5 (2)	2 (2)
<b>Etnicitet (%)</b>		
Vit	134 (65)	63 (65)
Asiatisk	66 (32)	28 (29)
Annan	5 (2)	6 (6)
<b>ECOG funktionsstatus (%)</b>		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
<b>Övergripande sjukdomsklassificering</b>		
Metastaserad	205 (100)	97 (100)
Lokalt avancerad	0	0
<b>Ny metastaserad bröstcancer (%)</b>	26 (13)	12 (12)
<b>Hormonreceptorstatus (%)</b>		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)

<b>gBRCA mutationstyp (%)</b>		
<i>gBRCA1</i>	117 (57)	51 (53)
<i>gBRCA2</i>	84 (41)	46 (47)
<i>gBRCA1</i> och <i>gBRCA2</i>	4 (2)	0
<b>≥2 Metastaserade platser (%)</b>	159 (78)	72 (74)
<b>Metastasens lokalisering (%)</b>		
Endast skelett	16 (8)	6 (6)
Annan	189 (92)	91 (94)
<b>Mätbar sjukdom genom BICR (%)</b>	167 (81)	66 (68)
<b>Progredierad sjukdom vid tiden för randomisering (%)</b>	159 (78)	73 (75)
<b>Tumörstadium vid diagnos</b>		
Väldifferentierad (G1)	5 (2)	2 (2)
Medelhögt differentierad (G2)	52 (25)	23 (24)
Lågt differentierad (G3)	108 (53)	55 (57)
Odifferentierad (G4)	4 (2)	0
Ej bedömbart (GX)	27 (13)	15 (16)
Saknas	9 (4)	2 (2)
<b>Antal tidigare linjer cytostatika för metastaserad bröstcancer (%)</b>		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
<b>Tidigare platinum-baserad behandling (%)</b>	55 (27)	21 (22)
endast vid (neo)adjuvant behandling	12 (6)	6 (6)
endast metastaserad sjukdom	40 (20)	14 (14)
vid (neo)adjuvant behandling och metastaserad sjukdom	3 (1)	1 (1)
<b>Tidigare antracyklinbehandling</b>		
vid (neo)adjuvant behandling	169 (82)	76 (78)
metastaserad sjukdom	41 (20)	16 (17)
<b>Tidigare taxanbehandling</b>		
vid (neo)adjuvant behandling	146 (71)	66 (68)
metastaserad sjukdom	107 (52)	41 (42)
<b>Tidigare antracyklin- och taxanbehandling</b>	204 (99.5)	96 (99)

Som efterföljande behandling fick 0,5 % av patienterna i behandlingsarmen och 8 % i jämförelsearmen en efterföljande PARP-hämmare medan 29 % av patienterna i behandlingsarmen och 42 % i jämförelsearmen fick efterföljande platinabehandling.

En statistiskt signifikant förbättring av PFS, det primära effektmåttet, visades för olaparib-behandlade patienter jämfört med patienter i jämförelsearmen (se tabell 12 och figur 11).

**Tabell 12 Sammanfattning av viktiga resultat i OlympiAD gällande effekt hos patienter med gBRCA1/2-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer**

	Olaparib 300 mg bd	Cytostatika
<b>PFS (77 % mognad) – DCO 9 december 2016</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediantid (månader) (95 % KI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (95 % KI)	0,58 (0,43-0,80)	
P-värde (2-sidigt) <sup>a</sup>	p=0,0009	
<b>PFS2 (65 % mognad) - DCO 25 september 2017<sup>b</sup></b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediantid (månader) (95 % KI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (95 % KI)	0,55 (0,39-0,77)	
P-värde (2-sidigt) <sup>a</sup>	p=0,0005	
<b>OS (64% mognad) – DCO 25 september 2017</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediantid (månader) (95 % KI)	19,3 (17,2-21,6) <sup>c</sup>	17,1 (13,9-21,9)
HR (95 % KI)	0,90 (0,66-1,23)	
P-värde (2-sidigt) <sup>a</sup>	p=0,5131	
<b>Bekräftad ORR – DCO 9 december 2016</b>		
Antal objektiva respondenter: Totalt antal patienter med mätbar sjukdom (%)	87:167 (52) <sup>d</sup>	15:66 (23)
95 % KI	44,2-59,9	13,3-35,7
<b>DOR – DCO 9 december 2016</b>		
Median, månader (95 % KI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

<sup>a</sup> Baserat på stratifierat log-ranktest.

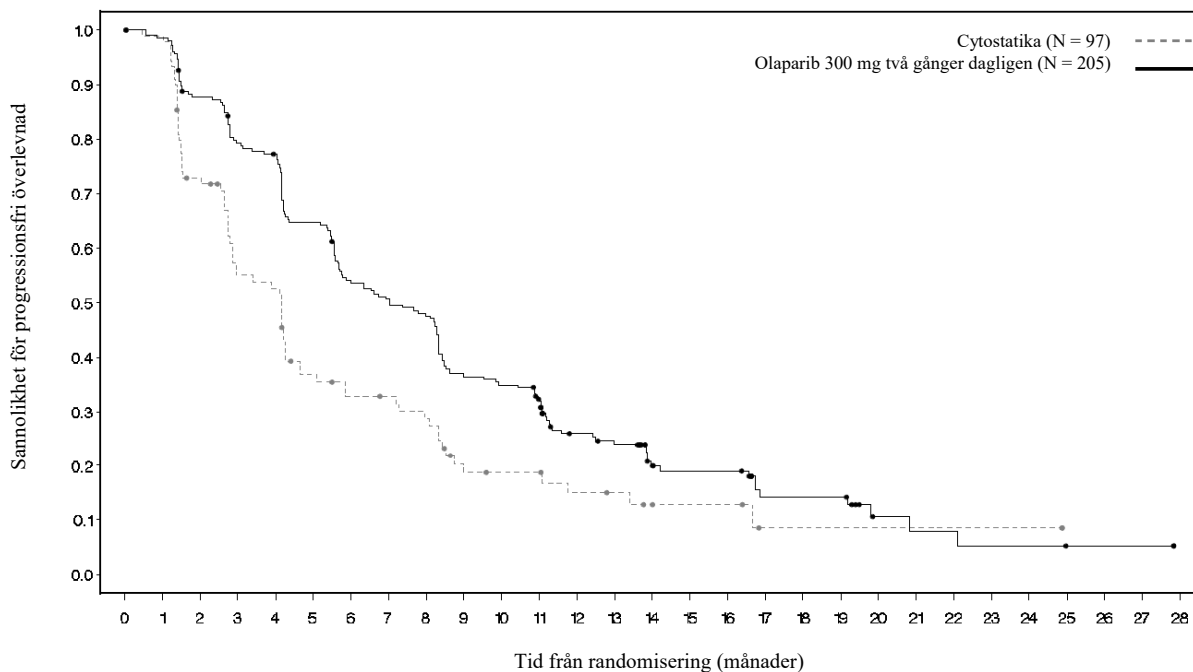
<sup>b</sup> Post-hoc analys.

<sup>c</sup> Median uppföljningstid i censurerade patienter var 25,3 månader för olaparib jämfört med 26,3 månader för jämförelseläkemedel.

<sup>d</sup> Fastställd respons (genom BICR) definierades som en dokumenterad respons av antingen CR/PR, bekräftat med upprepad bildtagning inte mindre än 4 veckor efter besöket då responsen först observerades. I olaparibarmen hade 8 % av patienterna med mätbar sjukdom jämfört med 1,5 % av patienterna i jämförelsearmen en komplett respons medan 74/167 (44 %) av patienterna i olaparibarmen jämfört med 14/66 (21 %) av patienterna i cytotatikaarmen hade en partiell respons. I TNBC patientsubgruppen var fastställd ORR 48 % (41/86) i olaparibarmen och 12 % (4/33) i jämförelsearmen. I den HR+ patientsubgruppen var fastställd ORR 57 % (46/81) i olaparibarmen och 33 % (11/33) i jämförelsearmen.

bd Två gånger dagligen; KI konfidensintervall; DOR responsvaraktighet; DCO Datum för datainsamling (data cut off); HR riskfaktor; HR+ Hormonreceptor-positiv, ORR Objektiv responsfrekvens; OS total överlevnad; PFS progressionsfri överlevnad; PFS2 Tid till andra progression eller död, TNBC trippelnegativ bröstcancer.

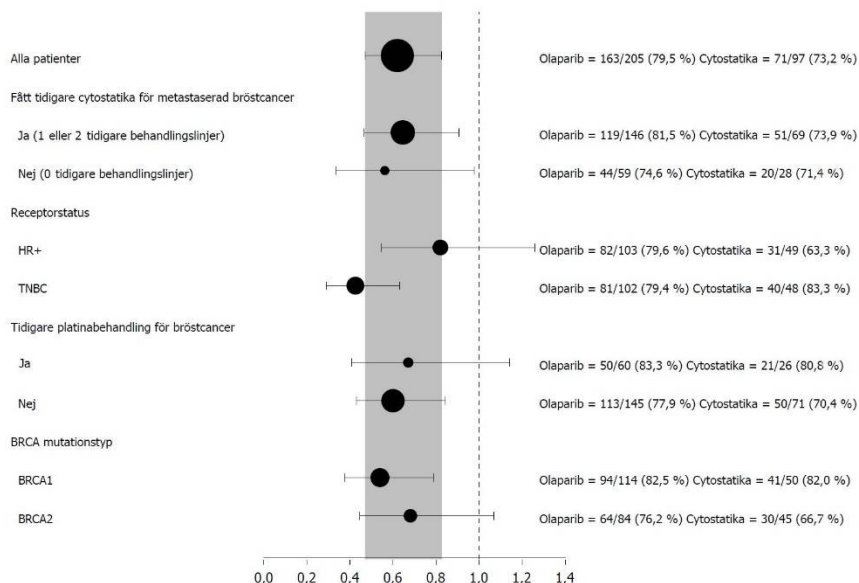
**Figur 11 OlympiAD; Kaplan-Meier-kurva över BICR PFS hos patienter med *gBRCA1/2*-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer (77 % mognad)  
DCO 9 december 2016**



Antal patienter i riskzonen	
Olaparib 300 mg tablett två gånger dagligen	205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0
Cytostatika	97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Överensstämmande resultat observerades i alla fördefinierade patientsubgrupper (figur 12). Subgruppsanalyser indikerade en fördel i PFS för olaparib jämfört med jämförelseläkemedel i patientsubgrupper för TNBC (HR 0,43; 95 % KI: 0,29-0,63, n = 152) och HR+ (HR 0,82; 95 % KI: 0,55-1,26, n = 150).

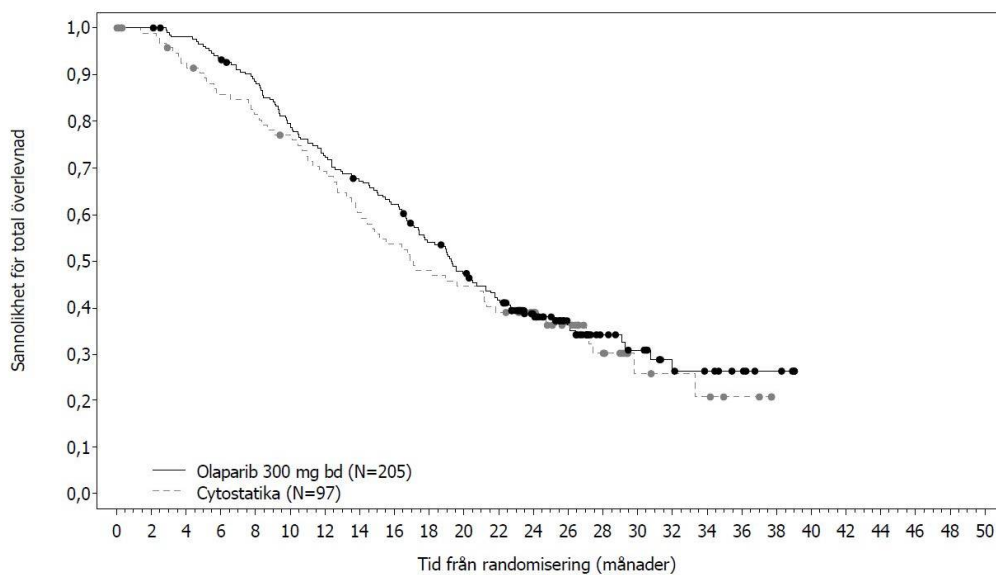
**Figur 12 PFS (BICR), Forest graf efter förspecifierade subgrupper**



I en post-hoc analys av patientsubgruppen som inte hade progredierat på cytostatika annan än platinum, var median PFS i olaparibarmen (n = 22) 8,3 månader (95 % KI 3,1-16,7) och 2,8 månader (95 % KI 1,4-4,2) i cytostatikaarmen (n = 16) med en HR på 0,54 (95 % KI 0,24-1,23). Antalet patienter är dock alltför begränsat för att kunna dra meningsfulla slutsatser om effekten i denna subgrupp.

Sju manliga patienter randomiserades (5 olaparib och 2 jämförelseläkemedel). Vid tiden för PFS-analys hade en patient fastställd partiell respons med en responsvaraktighet på 9,7 månader i olaparibarmen. Det fanns ingen fastställd respons i jämförelsearmen.

**Figur 13 OlympiAD: Kaplan-Meier-kurva över OS i patienter med gBRCA1/2-mutaterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer (64 % mognad) DCO 25 september 2017**



Antal riskpatienter:

205	205	199	189	178	159	146	134	124	106	92	79	55	36	23	18	11	9	6	3	0	Olaparib 300 mg bd
97	92	85	78	74	69	62	54	48	43	40	35	30	23	15	6	5	4	2	0	0	Cytostatika

OS-analys av patienter utan tidigare cytostatika för metastaserad bröstcancer indikerade en fördel för dessa patienter med ett HR på 0,45 (95 % KI 0,27-0,77), medan HR överskred 1 vid ytterligare behandlingslinjer.

Undershållsbehandling efter första linjens behandling av nedärvd BRCA-muterat metastaserande adenokarcinom i pankreas:

POLO-studien

Säkerhet och effekt av olaparib som underhållsbehandling studerades i en randomiserad (3:2), dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 154 patienter med nedärvda *BRCA1/2*-mutationer som hade metastaserande adenokarcinom i pankreas. Patienterna fick antingen Lynparza 300 mg (2 x 150 mg tabletter) två gånger dagligen (n=92) eller placebo (n=62) fram till radiologisk sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienterna skulle inte ha progredierat under första linjens platinumbaserade cytostatikabehandling och skulle ha fått minst 16 veckors kontinuerlig platinumbehandling som därefter kunde sättas ut när som helst p.g.a. oacceptabel toxicitet medan behandling med andra läkemedel fortsatte enligt planerad regim eller fram till oacceptabel toxicitet för annan (andra) komponent(er). Patienter som kunde tolerera komplett regim med platinuminnehållande cytostatikabehandling fram till progression har inte tagits i beaktande för denna studie. Underhållsbehandlingen påbörjades 4 till 8 veckor efter den sista dosen av komponenten(-erna) i första linjens cytostatikabehandling vid frånvaro av progression och om all toxicitet från tidigare cancerbehandling hade avklingat till CTCAE-grad 1, med undantag för alopeci, perifer neuropati grad 3 och Hgb  $\geq$  9 g/dl.

Trettioen procent (31 %) av patienterna med nedärvda *BRCA1/2*-mutationer identifierades genom tidigare resultat från lokala tester och 69 % genom centrala tester. I olaparibarmen var 32 % av patienterna bärare av en nedärvd *BRCA1*-mutation, 64 % var bärare av en nedärvd *BRCA2*-mutation och 1 % var bärare av både nedärvda *BRCA1*- och nedärvda *BRCA2*-mutationer. I placeboarmen var 26 % av patienterna bärare av en nedärvd *BRCA1*-mutation, 73 % var bärare av en nedärvd *BRCA2*-mutation och inga var bärare av både nedärvda *BRCA1*- och nedärvda *BRCA2*-mutationer. *BRCA*-status för alla patienter som identifierats genom tidigare lokal testning bekräftades, i de fall de skickades, genom central testning. Nittioåtta procent (98 %) av patienterna var bärare av en skadlig mutation och 2 % var bärare av en misstänkt skadlig mutation. Stora rearrangemang i *BRCA1/2*-generna detekterades hos 5,2 % (8/154) av de randomiserade patienterna.

Demografi- och baslinjekarakteristika var generellt sett välbalanserade mellan olaparib- och placeboarmarna. Medianåldern var 57 år i båda armarna; 30 % av patienterna i olaparibarmen var  $\geq$  65 år jämfört med 20 % i placeboarmen. Femtioåtta procent (58 %) av patienterna i olaparibarmen och 50 % av patienterna i placeboarmen var män. I olaparibarmen var 89 % av patienterna vita och 11 % var icke-vita; i placeboarmen var 95 % av patienterna vita och 5 % var icke-vita. De flesta patienter hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 (71 % i olaparibarmen och 61 % i placeboarmen). Lokalisering för metastaser före kemoterapi var totalt sett 72 % i levern, 10 % i lungorna och 50 % i andra områden. Mediantid från första diagnos till randomisering var 6,9 månader i båda armarna (intervall 3,6 till 38,4 månader).

Totalt 75 % av patienterna fick FOLFIRINOX i median 9 cykler (intervall 4-61), 8 % fick FOLFOX eller XELOX, 4 % fick GEMOX och 3 % fick gemcitabin plus cisplatin; återstående 10 % av patienterna fick andra cytostatikaregimer. Varaktigheten av första linjens cytostatikabehandling för metastaserande sjukdom var 4 till 6 månader,  $>$  6 till  $<$  12 månader respektive  $\geq$  12 månader för 77 %, 19 % respektive 4 % av patienterna i olaparibarmen och för 80 %, 17 % respektive 3 % i placeboarmen, med omkring 1 månad från sista dosen av komponenten(-erna) i första linjens cytostatikabehandling till påbörjad behandling i studien för båda armarna. Som bästa svar på första linjens cytostatikabehandling hade 7 % av olaparibpatienterna och 5 % av placebopatienterna en komplett respons, 44 % av olaparibpatienterna och 44 % av placebopatienterna hade en partiell respons och 49 % av olaparibpatienterna och 50 % av placebopatienterna hade stabil sjukdom. Vid randomisering rapporterades mätbar sjukdom hos 85 % av patienterna i olaparibarmen respektive

84 % av patienterna i placeboarmen. Mediantid från initiering av första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling till randomisering var 5,7 månader (intervall 3,4 till 33,4 månader).

Vid tidpunkten för PFS-analys stod 33 % av patienterna i olaparibarmen och 13 % av patienterna i placeboarmen kvar på studiebehandling. Fyrtionio procent (49 %) av patienterna i olaparibarmen och 74 % i placeboarmen fick efterföljande behandling. Fyrtiotvå procent (42 %) av patienterna i olaparibarmen och 55 % i placeboarmen fick efterföljande behandling med platinum. En procent (1 %) av patienterna i olaparibarmen och 15 % i placeboarmen fick efterföljande behandling med PARP-hämmare. Av de 33 (36 %) respektive 28 (45 %) patienter som fick en första efterföljande platinumbaserad behandling rapporterades stabil sjukdom hos 8 patienter i olaparibarmen och 6 patienter i placeboarmen medan 1 patient i olaparibarmen och 2 patienter i placeboarmen hade respons.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) definierat som tid från randomisering till progression, fastställd av BICR med användning av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 modifierad för att utvärdera patienter utan tecken på sjukdom eller död. Sekundära effektmått omfattade total överlevnad (OS), tid från randomisering till andra progression eller död (PFS2), tid från randomisering till första efterföljande cancerbehandling eller död (TFST), objektiv svarsfrekvens (ORR), responsvaraktighet (DoR), svarsfrekvens och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL).

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS för olaparib jämfört med placebo (tabell 13). BICR-utvärderingen av PFS överensstämde med prövarens bedömning.

Vid slutlig analys av OS var andelen patienter som var i livet och under uppföljning 28 % i olaparibarmen och 18 % i placeboarmen.

**Tabell 13      Effektergebnat för patienter med gBRCAm-metastaserande adenokarcinom i pankreas i POLO-studien**

	<b>Olaparib 300 mg bd</b>	<b>Placebo</b>
<b>PFS (68 % mognad)<sup>a,b</sup> (BICR, DCO 15 januari 2019)</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	60:92 (65)	44:62 (71)
Mediantid, månader (95 % KI)	7,4 (4,14-11,01)	3,8 (3,52-4,86)
HR (95 % KI) <sup>c,d</sup>	0,53 (0,35-0,82)	
P-värde (2-sidigt)	p=0,0038	
<b>OS (70 % mognad)<sup>e</sup> (DCO 21 juli 2020)</b>		
Antal händelser; Totalt antal patienter (%)	61:92 (66)	47:62 (76)
Mediantid (månader) (95 % KI)	19,0 (15,28-26,32)	19,2 (14,32-26,12)
HR (95 % KI) <sup>d</sup>	0,83 (0,56-1,22)	
P-värde (2-sidigt)	p=0,3487	

<sup>a</sup> Baserat på Kaplan-Meier beräkningar var andelen patienter som var i livet och progressionsfria vid 12 och 24 månader 34 % respektive 22 % för olaparib jämfört med 15 % respektive 10 % för placebo.

<sup>b</sup> För PFS var median uppföljningstid för censurerade patienter 9,1 månader i olaparibarmen och 3,8 månader i placeboarmen.

<sup>c</sup> Ett värde < 1 innebär fördel för olaparib.

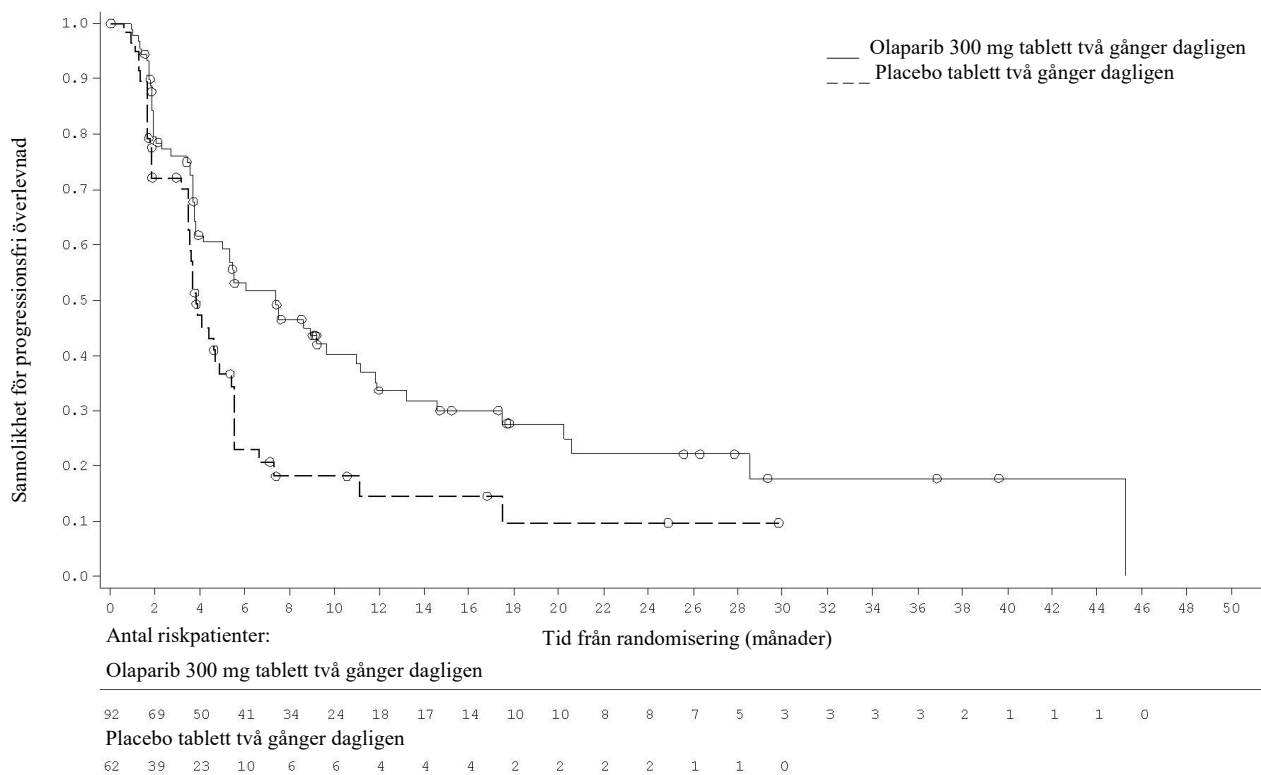
<sup>d</sup> Analysen utfördes med hjälp av ett log-rank test.

<sup>e</sup> För OS var median uppföljningstid för censurerade patienter 31,3 månader i olaparibarmen och 23,9 månader i placeboarmen.

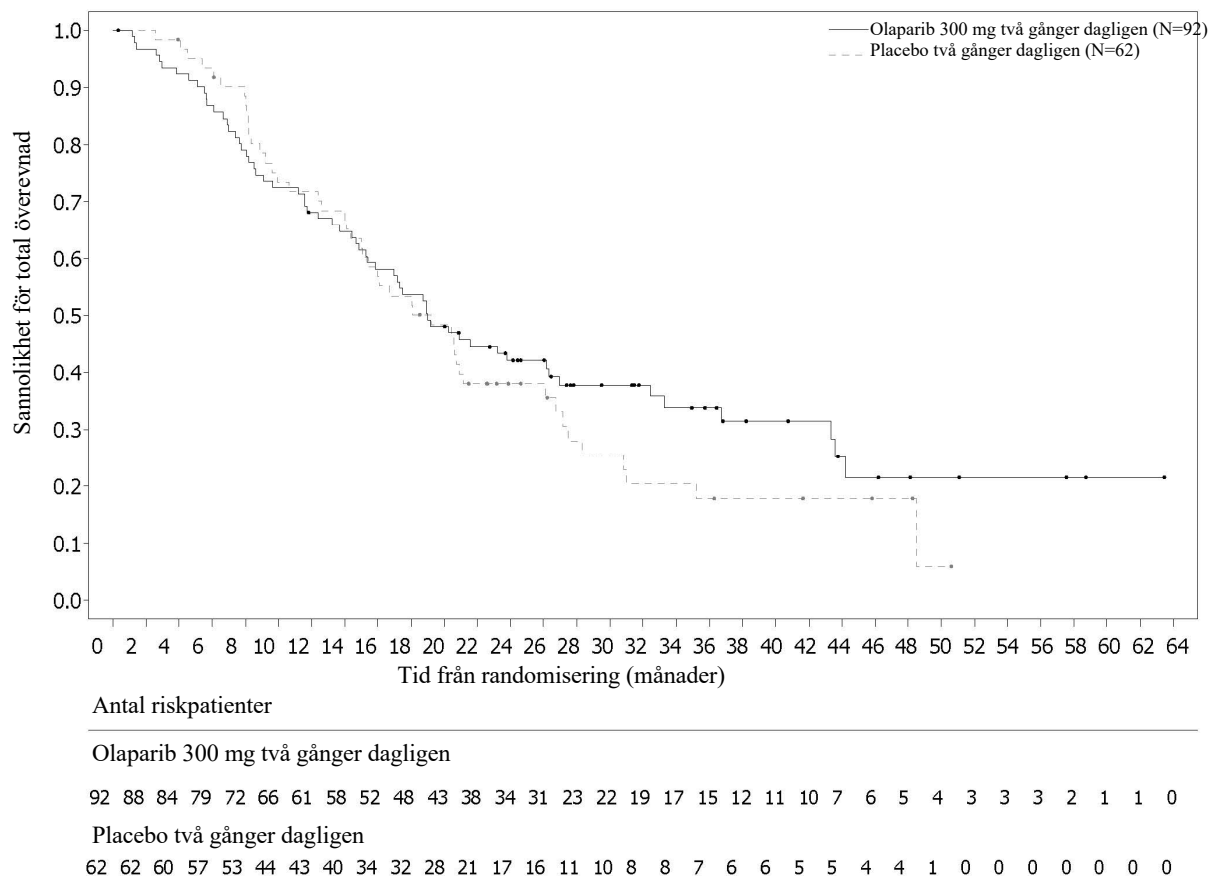
bd Två gånger dagligen; KI Konfidensintervall; HR riskkvot; OS total överlevnad; PFS Progressionsfri överlevnad.



**Figur 14 POLO: Kaplan-Meier-graf med PFS för patienter med gBRCA-metastaserande adenokarcinom i pankreas (68 % mognad – BICR, DCO 15 januari 2019)**



**Figur 15 POLO: Kaplan-Meier-kurva med OS för patienter med gBRCAm-metastaserande adenokarcinom i pankreas (70 % mognad, DCO 21 juli 2020)**



*BRCA1/2-muterad metastaserande kastrationsresistent prostatacancer: PROfound-studien*

Säkerhet och effekt av olaparib studerades hos män med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) i en randomiserad, öppen, multicenter fas III-studie som utvärderade effekten av Lynparza jämfört med en jämförelsearm med NHA ([nya hormonella läkemedel] enzalutamid eller abirateronacetat) enligt provarens val.

Patienter skulle också ha progredierat under tidigare NHA för behandling av metastaserande prostatacancer och/eller CRPC. För inklusion i kohort A skulle patienterna ha skadlig eller misstänkt skadlig mutation i antingen *BRCA1*- eller *BRCA2*-generna. Patienter med *ATM*-mutationer randomiserades också i kohort A men en gynnsam nytta-risk kunde inte visas i denna undergrupp av patienter. Patienter med mutationer i andra gener randomiserades i kohort B.

I denna studie randomiserades 387 patienter 2:1 för att få antingen olaparib (300 mg [2 x 150 mg tabletter] två gånger dagligen) eller jämförelseläkemedel. I kohort A fanns 245 patienter (162 olaparib och 83 jämförelseläkemedel) och i kohort B fanns 142 patienter (94 olaparib och 48 jämförelseläkemedel). Patienter stratifierades med avseende på tidigare taxan-användning och bevis på mätbar sjukdom. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression. Patienter randomiserade till jämförelseläkemedel fick möjlighet att byta till olaparib vid radiologisk progression fastställd av BICR. Patienter med *BRCA1m*, *BRCA2m* detekterade i sina tumörer inkluderades baserat på prospektiv central testning, med undantag av 3 patienter som inkluderades med hjälp av ett lokalt testresultat. Av de 160 patienter med *BRCA1* eller *BRCA2*-mutation i PROfound testades 114 patienter retrospektivt för att bestämma om den identifierade *BRCA1/2*-mutationen var av germline eller somatiskt ursprung. Inom denna patientgrupp identifierades 63 *BRCA1/2*-mutationer i germline-blodprovet och därmed bestämda till att vara av germline-ursprung. Återstående 51 patienter hade ingen tumör detekterad *BRCA1/2*-mutation identifierad i germline-blodprovet och därmed bestämda

till att vara av somatiskt ursprung. För de återstående 46 patienterna är somatiskt eller germline-ursprung okänt.

Demografi- och baslinjekarakteristika var generellt sett välbalanserade mellan olaparibarmen och jämförelsearmen hos patienter med *BRCA1/2-mutationer*. Medianåldern var 68 år i olaparibarmen och 67 år i jämförelsearmen. Tidigare behandling i olaparibarmen var taxan (71 %), enzalutamid (41 %), abirateronacetat (37 %) och både enzalutamid och abirateronacetat (20 %). Tidigare behandling i jämförelsearmen var taxan (60 %), enzalutamid (50 %), abirateronacetat (36 %) och både enzalutamid och abirateronacetat (14 %). Femtioåtta procent (58 %) av patienterna i olaparibarmen och 55 % i jämförelsearmen hade mätbar sjukdom vid studiestart. Andelen patienter med skelett-, lymfkörtel-, luftvägs- och levermetastaser var 89 %, 62 %, 23 % respektive 12 % i olaparibarmen och 86 %, 71 %, 16 % respektive 17 % i jämförelsearmen. De flesta patienter i båda behandlingsarmarna hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1 (93 %). Smärtpoäng vid baslinjen (BPI-SF värsta smärtan) var 0-<2 (52 %), 2-3 (10 %) eller >3 (34 %) i olaparibarmen och 0-<2 (45 %), 2-3 (7 %) eller >3 (45 %) i jämförelsearmen. Medianvärdet för PSA vid baslinjen var 57,48 µg/l i olaparibarmen och 103,95 µg/l i jämförelsearmen.

Studiens primära effektmått var radiologisk progressionsfri överlevnad (rPFS) i kohort A fastställt av BICR med användning av RECIST 1.1 (mjuk vävnad) och Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (skelett). Viktiga sekundära effektmått innefattade bekräftad objektiv svarsfrekvens (ORR) fastställt av BICR, rPFS fastställt av BICR, tid till smärtprogression (TTP) och total överlevnad (OS).

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av BICR-utvärderad rPFS och slutlig OS för olaparib jämfört med jämförelseläkemedel i kohort A.

Resultaten för patienter med *BRCA1/2-mutationer* presenteras i tabell 14. Det var en statistiskt signifikant förbättring av BICR-utvärderad rPFS för olaparib jämfört med armen med prövarens val av NHA hos *BRCA1/2m*-patienter. Den slutliga analysen av OS visade en nominellt statistiskt signifikant förbättring av OS hos *BRCA1/2m*-patienter randomiserade till Lynparza jämfört med jämförelseläkemedel.

**Tabell 14 Sammanfattning av viktiga effektnät för patienter med *BRCA1/2*-muterad mCRPC i PROfound**

	Olaparib 300 mg bd (N=102)	Prövarens val av NHA (N=58)
<b>rPFS av BICR<sup>a,b,c</sup> DCO 4 juni 2019</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	62:102 (61) <sup>c</sup>	51:58 (88) <sup>c</sup>
Median rPFS (95 % KI) [månader]	9,8 (7,6, 11,3)	3,0 (1,8, 3,6)
HR (95 % KI) <sup>c</sup>	0,22 (0,15, 0,32)	
<b>Bekräftad ORR av BICR<sup>a</sup></b>		
Antal objektiva respondenter: Totalt antal patienter med mätbar sjukdom vid baslinjen (%)	25:57 (44)	0:33 (0)
Oddsquot (95 % KI)	NC (NC, NC)	
<b>OS<sup>a</sup> DCO 20 mars 2020<sup>c</sup></b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	53:102 (52)	41:58 (71)
Median OS (95 % KI) [månader]	20,1 (17,4, 26,8)	14,4 (10,7, 18,9)
HR (95 % KI)	0,63 (0,42, 0,95)	

<sup>a</sup> Ej kontrollerat avseende multiplicitet

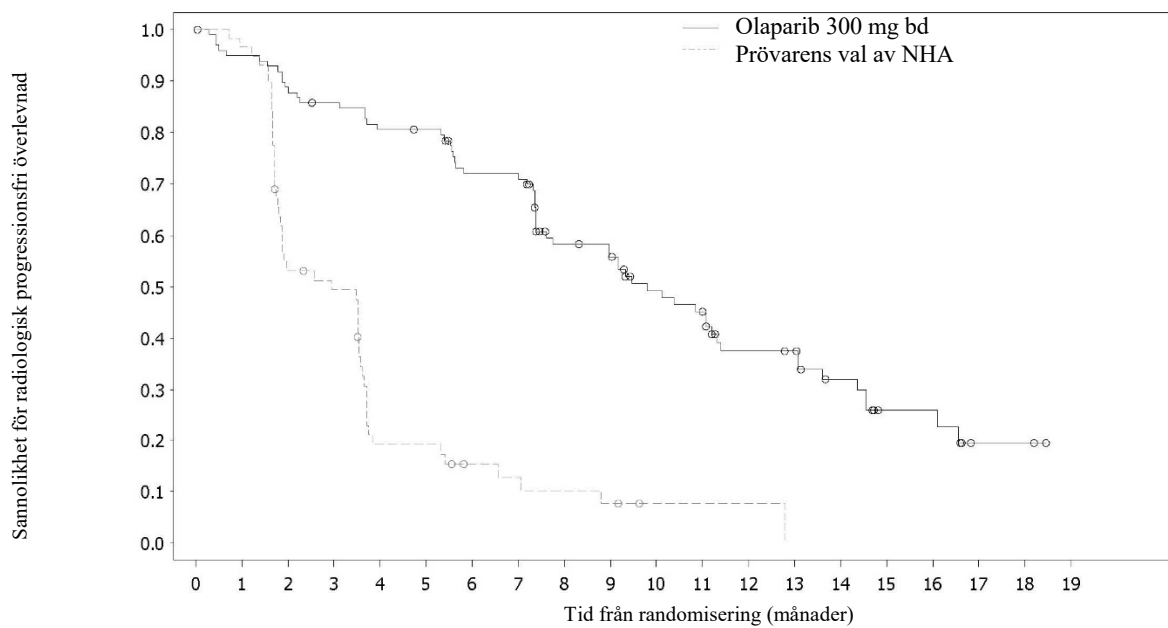
<sup>b</sup> rPFS 71 % mognad

<sup>c</sup> HR och KI beräknades med hjälp av en Cox proportionell riskmodell som innehåller termer för behandling, faktor och behandling med faktorinteraktion.

bd Två gånger dagligen; BICR Blindad oberoende central granskning; KI Konfidensintervall; HR Riskkvot; NC Ej beräkningsbar, NHA nya hormonella läkemedel; ORR Objektiv svarsfrekvens; OS Total överlevnad; rPFS Radiologisk progressionsfri överlevnad

Figur 16

*BRC1/2m*-patienter: Kaplan-Meier-kurva över rPFS (av BICR)



Antal riskpatienter:

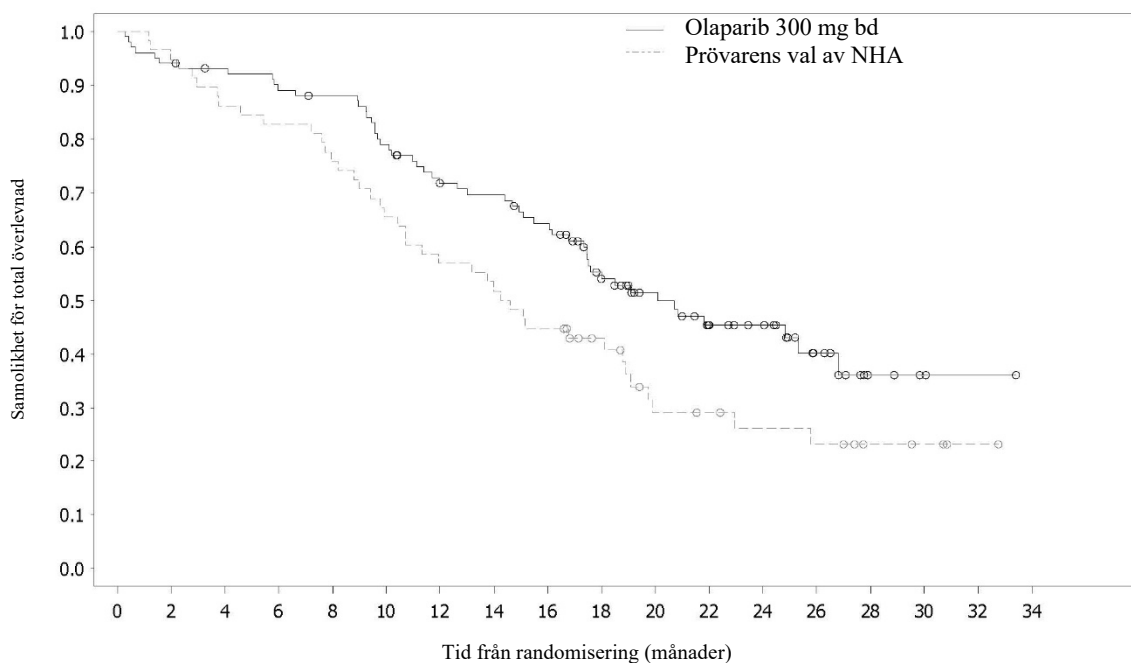
Olaparib 300 mg bd

102 93 87 83 78 77 67 66 48 45 36 33 23 22 16 8 8 2 2 0

Prövarens val av NHA

58 56 30 27 10 10 6 5 4 3 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0

Figur 17

***BRCAl/2m-patienter: Kaplan-Meier-kurva över OS***

Antal riskpatienter:

Olaparib 300 mg bd

102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

Prövarens val av NHA

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

*Första linjens behandling av patienter vid mCRPC*  
*PROpel*

Säkerheten och effekten av olaparib studerades hos män med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-multicenterstudie som utvärderade effekten av Lynparza (300 mg [2 x 150 mg tabletter] två gånger dagligen) i kombination med abirateron (1 000 mg [2 x 500 mg tabletter] en gång dagligen) jämfört med en jämförelsearm med placebo plus abirateron. Patienter i båda armarna fick också antingen prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

I studien randomiserades 796 patienter (1:1 randomisering; 399 olaparib/abirateron, 397 placebo/abirateron) som hade histologiskt bekräftat adenokarcinom i prostata och metastaserande status definierat som minst en dokumenterad metastatisk lesion antingen vid skelettscintigrafi eller CT/MRI-undersökning och som var behandlingsnaiva och inte behandlats med kemoterapi eller NHA vid mCRPC. Före mCRPC-stadiet var behandling med NHA (förutom abirateron) utan PSA-progression (klinisk eller radiologisk) under behandlingen tillåten, förutsatt att behandlingen avbröts minst 12 månader före randomiseringen. Behandling med första generationens antiandrogena läkemedel (t.ex. bicalutamid, nilutamid, flutamid) var också tillåten, förutsatt att där var en washout-period på 4 veckor. Behandling med docetaxel var tillåten under behandling med neoadjuvans/adjuvans för lokaliserad prostatacancer och vid metastaserande hormonsensitiv prostatacancer (mHSPC)-stadiet, så länge inga tecken på sjukdomsprogression förekom under eller omedelbart efter en sådan behandling. Alla patienter fick en GnRH-analog eller hade tidigare genomgått bilateral orkiektomi. Patienterna stratifierades med avseende på metastaser (enbart benmetastaser, visceral eller andra metastaser) och behandling med docetaxel vid mHSPC-stadiet (ja eller nej). Behandlingen fortsatte till radiologisk progression av underliggande sjukdom eller oacceptabel toxicitet.

Demografiska- och baslinjekaraktäristika var balanserade mellan de två behandlingsarmarna. Medianåldern hos patienterna var 69 år totalt, och majoriteten (71 %) av patienterna var i åldersgruppen  $\geq 65$  år. 189 patienter (24 %) hade tidigare behandlats med docetaxel vid mHSPC-stadiet. Totalt hade 434 (55 %) patienter benmetastaser (metastaser i ben och inget annat distant område), 105 (13 %) patienter hade visceral metastaser (fjärrmetastaser i mjukvävnaden i ett organ, t.ex. levern, lungorna) och 257 (32 %) patienter hade andra metastaser (som kunde inkludera till exempel patienter med benmetastaser och distanta lymfknutor eller patienter med sjukdom enbart i distanta lymfknutor). De flesta patienter i båda armarna (70 %) hade ett ECOG-funktionsstatus på 0. Det fanns 103 (25,8 %) symtomatiska patienter i olaparibgruppen och 80 (20,2 %) i placebogruppen. Som symtomatiska patienter karakteriserades enligt den korta smärtskalan (Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF item #3) patienter med poäng  $\geq 4$  och/eller användning av opiater vid baslinjen.

Patientrekryteringen baserades inte på biomarkörstatus. HRR-genmutationsstatus utvärderades retrospektivt med avseende på ctDNA och tumörvävnadstest för att utvärdera överensstämmelsen av behandlingseffekt i hela analyserade-populationen. Av de testade patienterna var 198 respektive 188 HRR-mutationspositiva fastställt enligt ctDNA och tumörvävnad. Fördelningen av patienter med HRRm var välbalanserad mellan de två armarna.

Det primära effektmåttet var rPFS, definierat som tid från randomisering till radiologisk progression enligt prövarens bedömning baserat på RECIST 1.1. och PCWG-3-kriterier (skelett). Det viktiga sekundära effektmåttet var total överlevnad (OS). Ytterligare sekundära effektmått inkluderade PFS2, TFST och HRQoL.

Studien uppnådde sitt primära effektmått genom att påvisa statistiskt signifikant förbättring avseende risken för radiologisk sjukdomsprogression eller död för olaparib/abirateron jämfört med placebo/abirateron enligt prövarens bedömning, med HR 0,66; 95 % KI 0,54, 0,81;  $p < 0,0001$ ; median rPFS 24,8 månader i olaparib/abirateronarmen jämfört med 16,6 månader i placebo/abirateronarmen. Prövarens bedömning av rPFS stöddes av en blindad oberoende central radiologisk (blinded independent central radiological, BICR) granskning. Känslighetsanalysen av rPFS med BICR var konsekvent med prövarbaserad analys med HR 0,61; 95 % KI 0,49, 0,74;  $p < 0,0001$ ; median rPFS 27,6 månader i olaparib/abirateronarmen jämfört med 16,4 månader i placebo/abirateronarmen.

Subgruppsresultaten var konsekventa med de totala resultaten för olaparib/abirateron jämfört med placebo/abirateron i alla förhandsdefinierade subgrupper, inklusive patienter med eller utan tidigare taxan vid mHSPC-stadiet, patienter med olika metastaserad sjukdom vid baslinjen (enbart i skelett jämfört med visceral jämfört med andra) och patienter med eller utan HRRm (figur 20).

Effektresultaten presenteras i tabell 15, tabell 16, figur 18 och figur 19.

**Tabell 15 Sammanfattning av viktiga effektresultat för behandling av patienter med mCRPC i PROpel**

	<b>Olaparib/abirateron N = 399</b>	<b>Placebo/abirateron N = 397</b>
<b>rPFS (prövarbedömd) (50 % mognad) (DCO 30 juli 2021)</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Mediantid (95 % KI) (månader)	24,8 (20,5, 27,6)	16,6 (13,9, 19,2)
HR (95 % KI) <sup>a</sup>	0,66 (0,54, 0,81)	
p-värde <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Slutlig OS (48 % mognad) (DCO 12 oktober 2022)</b>		
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	176:399 (44,1)	205:397 (51,6)
Mediantid (95 % KI) (månader)	42,1 (38,4, NC)	34,7 (31,0, 39,3)
HR (95 % KI) <sup>a</sup>	0,81 (0,67, 1,00)	

	<b>Olaparib/abirateron</b> N = 399	<b>Placebo/abirateron</b> N = 397
p-värde <sup>b</sup>	p = 0,0544	
% Vid liv vid 36 månader (95 % KI) <sup>c</sup>	56,9 (51,7, 61,7)	49,5 (44,3, 54,5)

<sup>a</sup> HR och KI beräknades med en Cox proportionell riskmodell som justerats för variablerna som valts ut i den primära poolingstrategin: metastaser, docetaxelbehandling i mHSPC-stadiet. Efronmetoden användes vid lika resultat. HR < 1 gynnar olaparib 300 mg två gånger dagligen + abirateron 1000 mg en gång dagligen.

<sup>b</sup> Det 2-sidiga p-värdet beräknades med log-rank testet som stratifierats med samma variabler som valts ut i den primära poolingstrategin.

<sup>c</sup> Beräknades med Kaplan-Meier-metoden.

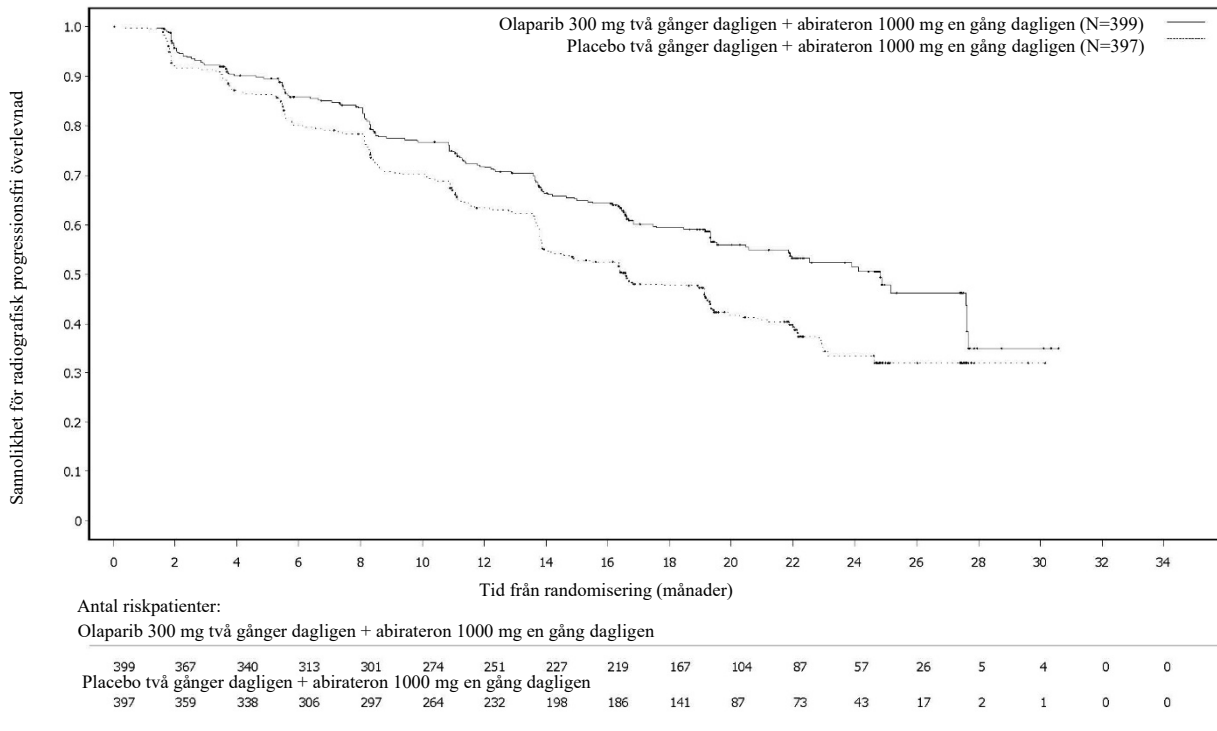
**Tabell 16 rPFS-subgruppsanalyser genom prövarbedömning i PROpel (DCO 30 juli 2021)**

	<b>Olaparib/abirateron</b>	<b>Placebo/abirateron</b>
<b>Radiologisk progressionsfri överlevnad (rPFS) enligt prövarens bedömning</b>		
<b>Aggregerade HRRm subgruppsanalyser <sup>a</sup></b>		
<b>HRRm</b>	<b>N=111</b>	<b>N=115</b>
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	43:111 (38,7)	73:115 (63,5)
Median (månader)	NC	13,86
Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>	0,50 (0,34, 0,73)	
<b>Icke-HRRm</b>	<b>N=279</b>	<b>N=273</b>
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	119:279 (42,7)	149:273 (54,6)
Median (månader)	24,11	18,96
Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>	0,76 (0,60, 0,97)	
<b>Aggregerade BRCAm subgruppsanalyser <sup>a</sup></b>		
<b>BRCAm</b>	<b>N=47</b>	<b>N=38</b>
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Median (månader)	NC	8,38
Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>	0,23 (0,12, 0,43)	
<b>Icke-BRCAm</b>	<b>N=343</b>	<b>N=350</b>
Antal händelser: Totalt antal patienter (%)	148:343 (43,1)	194:350 (55,4)
Median (månader)	24,11	18,96
Riskkvot (95 % KI) <sup>b</sup>	0,76 (0,61, 0,94)	

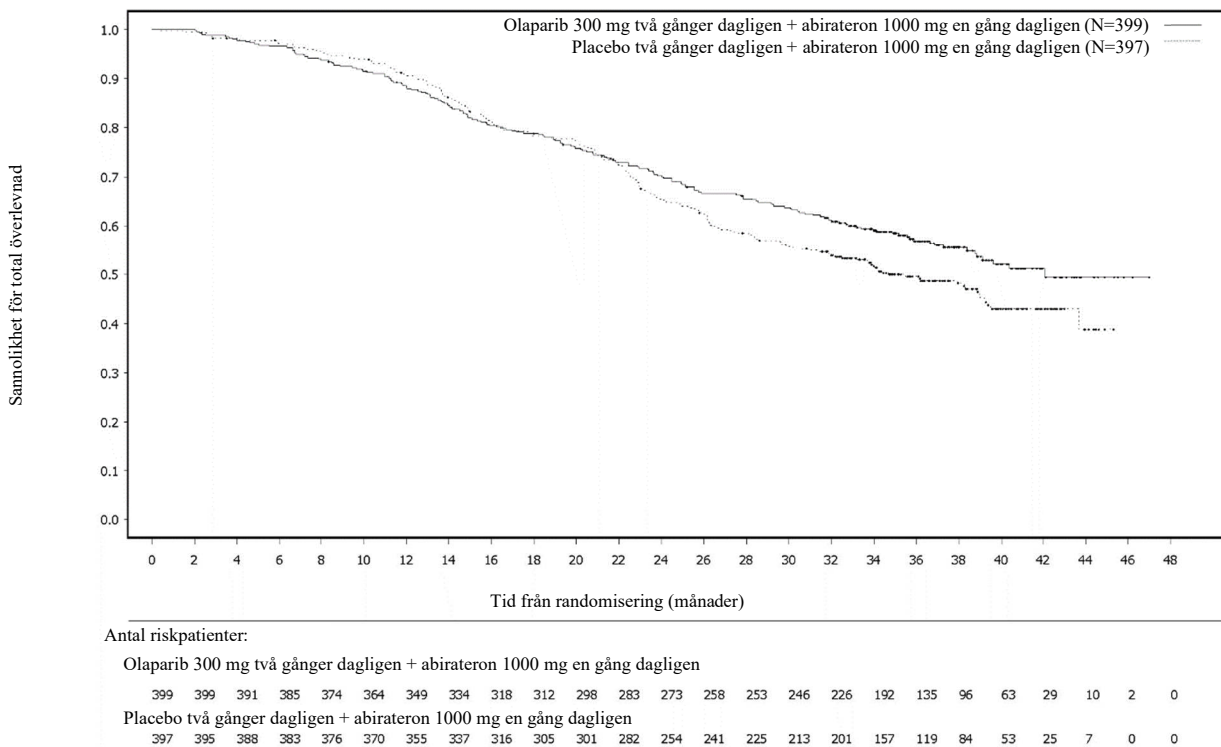
<sup>a</sup> Aggregerade subgrupper härleddes från ctDNA och vävnadsbaserade grupperingar.

<sup>b</sup> Analysen utfördes med en Cox proportionell riskmodell som inkluderar termer för behandlingsgrupp, subgruppsfaktor och en behandling per subgruppsinteraktion. Konfidensintervall beräknades med en profil-likelihood-metod. HR < 1 gynnar olaparib 300 mg två gånger dagligen.

**Figur 18 PROpel: Kaplan-Meier-kurva av rPFS (prövarbedömd) (50 % mognad) DCO 30 juli 2021**

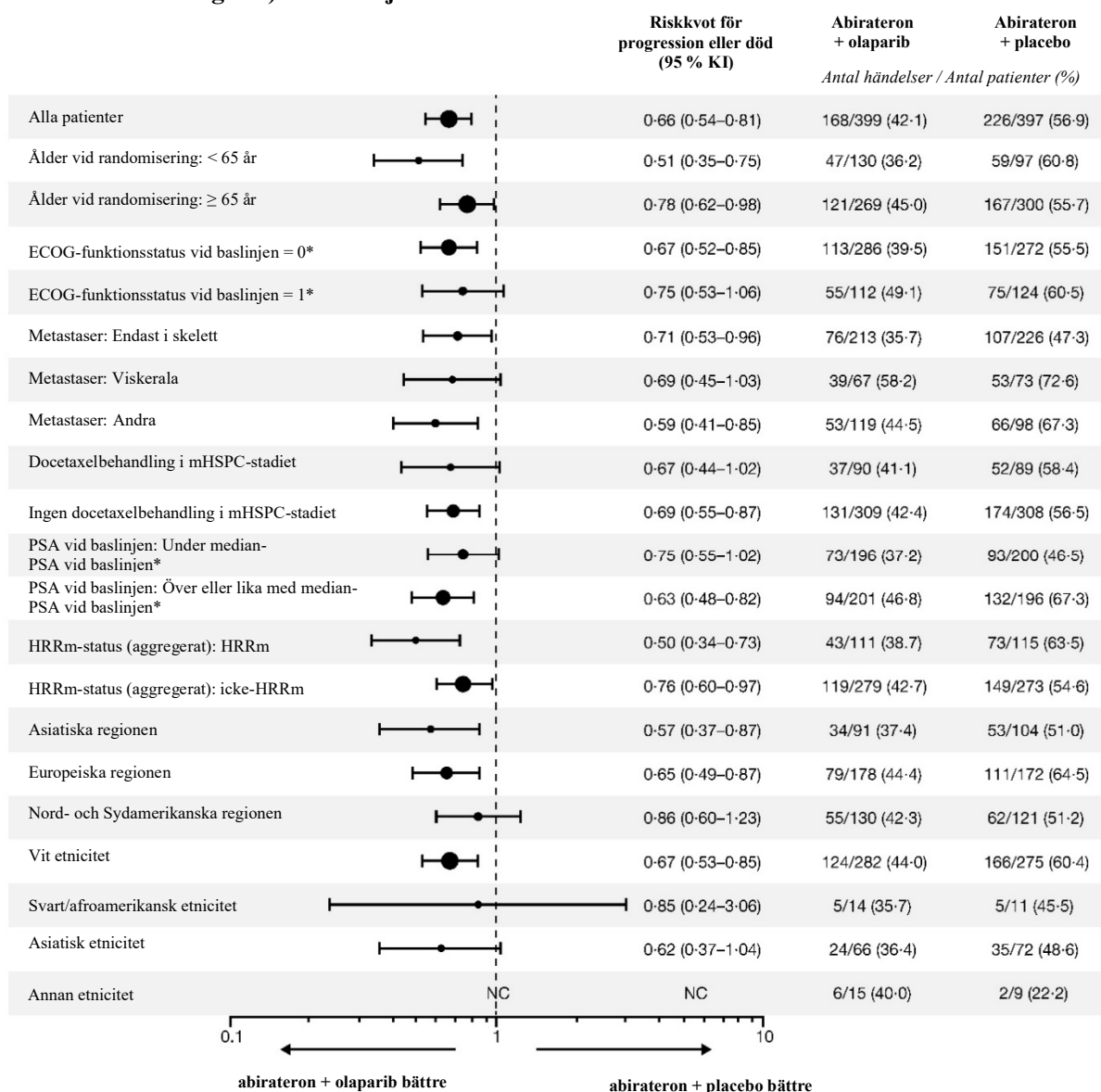


**Figur 19 PROpel: Kaplan-Meier-kurva av OS (48 % mognad) DCO 12 oktober 2022**





**Figur 20** PROpel: “Forest plot” av subgruppsanalys av rPFS (prövarbedömd) (50 % mognad) DCO 30 juli 2021



Varje subgruppsanalys utfördes med hjälp av en Cox proportionell riskmodell som inkluderade en term för behandling, faktor, och behandling per faktorinteraktion. En riskkvot < 1 innebär en lägre risk för progression med olaparib. Storleken på en cirkel är proportionell mot antalet händelser. Alla subgrupper i denna figur är baserade på data från det elektroniska fallrapporteringsformuläret (eCRF).

\*Utesluter patienter utan bedömning vid baslinjen. KI: konfidensintervall, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm: mutation i homolog rekombinationsreparationsgen; mHSPC: metastaserande hormonsensitiv prostatacancer; NC: Ej beräkningsbar; PSA: prostataspecifikt antigen.

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lynparza för alla grupper av den pediatrika populationen för ovarialcancer (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 renade 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  $^{14}\text{C}$ -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 UGT1A4, UGT1A9, 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  $^{14}\text{C}$ -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, kön, kroppsvikt, tumörens lokalisering 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).

#### *Pediatrik population*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### 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.

#### 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.

#### Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med olaparib.

#### 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 ryggkotor/revben och visceral och skeletala missbildningar.

## **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**

4 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 56 filmdragerade tabletter (100 mg)

EU/1/14/959/003 112 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 56) (100 mg)

EU/1/14/959/004 56 filmdragerade tabletter (150 mg)

EU/1/14/959/005 112 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 56) (150 mg)

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 december 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 1 oktober 2019

## **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 AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **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:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p>PAES: För att ytterligare bekräfta effekten av olaparib som underhållsbehandling efter första linjens platinainnehållande cytostatikabehandling hos patienter med <i>BRCA</i>-muterad höggradig serös äggstockscancer, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in uppdaterade PFS2-, uppdaterade total överlevnad- och slutliga totala överlevnadsdata för studien D0818C00001 (SOLO1), en fas III-randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie.</p> <p>Den kliniska studierapporten ska lämnas in senast:</p>	<p>december 2029</p>



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**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**

**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. 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**

**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 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 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. LÄKEMEDELSFORM 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**

**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. 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. LÄKEMEDELSFORM 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**

**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. LÄKEMEDLETS 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**

**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**

**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 100 mg filmdragerade tabletter  
Lynparza 150 mg filmdragerade tabletter  
olaparib

**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 platinumbaserad cytostatikabehandling, eller
- sökning efter felaktiga DNA-reparationsgener, såsom *BRCA*- (BRöstCAncer)-gener.

När Lynparza används i kombination med abirateron (en hämmare av signaler via androgenreceptor) kan kombinationen hjälpa att förbättra effekten mot cancer i prostatacancerceller med eller utan felaktiga DNA-reparationsgener (t.ex. *BRCA*-gener).

**Vad Lynparza används för**

Lynparza används för att behandla

- **en typ av äggstockscancer (*BRCA*-muterad) som har svarat på standardbehandling med platinumbaserad cytostatika.**
  - Ett test används för att ta reda på om du har *BRCA*-muterad äggstockscancer.
- **äggstockscancer som har kommit tillbaka (recidiverat).** Det kan användas efter det att canceren har svarat på en tidigare standardbehandling med platinumbaserad cytostatika.
- **en typ av äggstockscancer (HRD-positiv definierad av en *BRCA*-mutation eller genomisk instabilitet) som har svarat på standardbehandling med platinumbaserad cytostatika och bevacizumab.** Lynparza används tillsammans med bevacizumab.

- **en typ av bröstcancer (*BRCA*-muterad, HER2-negativ) när cancer inte har spridit sig till andra delar av kroppen och behandlingen ges efter operation (behandling efter operation kallas adjuvant behandling). Du ska ha fått cellgiftsbehandling före eller efter operation. Om din cancer är hormonreceptorpositiv kan din läkare också ordinera hormonell behandling.**
  - Ett test utförs för att ta reda på om du har *BRCA*-muterad bröstcancer.
- **en typ av bröstcancer (*BRCA*-muterad, HER2-negativ) som har spridit sig utanför den ursprungliga tumören.** Du ska ha fått cytostatikabehandling antingen före eller efter att din cancer har spridit sig.
  - Ett test används för att ta reda på om du har *BRCA*-muterad bröstcancer.
- **en typ av cancer i bukspottkörteln (*BRCA*-muterad) som har svarat på standardbehandling med platinumbaserad cytostatika.**
  - Ett test används för att ta reda på om du har *BRCA*-muterad cancer i bukspottkörteln.
- **en typ av prostatacancer (*BRCA*-muterad) som har spridit sig utanför den ursprungliga tumören och inte längre svarar på medicinsk eller kirurgisk behandling för att sänka testosteron.** Du ska ha fått vissa hormonella behandlingar, såsom enzalutamid eller abirateronacetat.
  - Ett test används för att ta reda på om du har *BRCA*-muterad prostatacancer.
- **en typ av prostatacancer som har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserad) utanför den ursprungliga tumören och inte längre svarar på medicinsk eller kirurgisk behandling för att sänka testosteron.** Lynparza används i kombination med ett annat cancerläkemedel, kallat abirateron, tillsammans med kortisonläkemedlen prednison eller prednisolon.

När Lynparza ges i kombination med andra cancerläkemedel är det viktigt att du också läser bipacksedelarna för dessa andra läkemedel. Om du har några frågor om dessa läkemedel, fråga din läkare.

## 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 allvarigare 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 får nya eller förvärrade symtom i form av smärta eller svullnad i armar eller ben, andfåddhet, bröstsmärta, snabbare andning än vanligt eller snabbare hjärtslag än vanligt. Hos ett litet antal patienter som behandlats med Lynparza har rapporterats blodpropp i en djup ven, vanligtvis i benet (ventrombos) eller propp i lungorna (lungemboli).
- om du märker av guldfärgning av huden eller ögonvitorna, onormalt mörk urin (brun färg), smärta på höger sida av magen (buken), trötthet, känner dig mindre hungrig än vanligt eller drabbas av oförklarligt illamående och kräkningar ska du omedelbart kontakta din läkare eftersom detta kan tyda på problem med levern.

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
- itrakonazol, 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 kolesterollhalten 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
- 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**

#### Kvinnliga patienter

- 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. Om du har sex ska du använda två effektiva preventivmedel medan behandlingen pågår och under 6 månader 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 6 månader 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 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 läkaren.

#### Manliga patienter

- Du måste använda kondom när du har sex med en kvinnlig partner, även om hon är gravid, under behandlingen och under tre månader efter den sista dosen av Lynparza. Det är inte känt om Lynparza förs över till sperma.
- Din kvinnliga partner måste också använda tillförlitligt preventivmedel.
- Du får inte donera sperma under behandlingen och under tre månader efter den sista dosen av Lynparza.

### **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.

### **Information om övriga innehållsämnen i detta läkemedel**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg eller 150 mg tablett, det vill säga är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Lynparza**

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, känsla av extrem 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 symtom på överkänslighetsreaktioner).
- kliande hudutslag eller svullen, röd hud (dermatit)
- allvarliga problem med benmärgen (myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi). Se avsnitt 2.

#### **Andra biverkningar inkluderar**

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

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

**Mycket vanliga** biverkningar som kan visa sig i blodtester

- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni och neutropeni) vilket kan minska din förmåga att bekämpa infektion och kan förekomma i samband med feber.

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

- utslag
- ömhet i munnen (stomatit)
- ont i magtrakten under revbenen (smärta i övre delen av buken)
- blodpropp i en djup ven, vanligtvis i benet (ventrombos) som kan orsaka symtom såsom smärta eller svullnad i benen, eller en propp i lungorna (lungemboli) som kan orsaka symtom såsom andfåddhet, bröstsmärta, snabbare andning än vanligt eller snabbare hjärtslag än vanligt.

**Vanliga** biverkningar som kan visa sig i blodtester

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

**Mindre vanliga** biverkningar som kan visa sig i blodtester

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

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- svullnad i ansiktet (angioödem)
- smärtsam inflammation i fettvävnaden under huden (erythema nodosum).

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

- tecken på leverproblem såsom gulfärgning av huden eller ögonvitorna (gulsot), illamående eller kräkningar, smärta på höger sida av magen (bukens), mörk urin (brun färg), känner dig mindre hungrig än vanligt, trötthet.

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, natriumstearylfumarat.
- Tablettdragering: hypromellos, makrogol 400, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172) (endast 150 mg tabletter).

Se avsnitt 2 ”Information om övriga innehållsämnen i detta läkemedel”.

### 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 AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**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

Tel: +39 02 00704500

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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>