

**HANTERING AV BEHANDLING MED LYNPARZA
(OLAPARIB) SOM MONOTERAPI OCH
KOMBINATIONSBEHANDLING FÖR PATIENTER
MED METASTASERANDE KASTRATIONSRESISTENT
PROSTATACANCER (mCRPC)**

Denna information ersätter inte produktresumén för LYNPARZA.
Se produktresumén för fullständig förskrivainformation.



Innehåll

Dosering av Lynparza	4
Varningar och försiktighet med Lynparza	6
Interaktioner	7
Behandling med Lynparza i särskilda populationer	8
Säkerhet vid monoterapi.	9
PROpel-studien.	10
Säkerhet vid kombinationsbehandling.	12
Säkerhetsprofil för kombinationsbehandlingen i studien PROpel	14
Anemi rapporterad i PROpel	19
Hantering av illamående och kräkningar i PROpel.	20
Behandling av diarré i PROpel	21
Förkortad produktinformation	22
Anteckningar	23

Dosering av Lynparza¹

Samma dos av Lynparza förskrivs vid kombinationsbehandling och monoterapi

LYNPARZA

300 mg (två 150 mg tabletter) **två gånger dagligen**, med eller utan mat (totalt 600 mg dagligen)

2x dagligen



ABIRATERON

1 000 mg **oralt, en gång dagligen**, utan mat (minst 2 timmar före och minst 1 timme efter)

500 mg

500 mg

2x dagligen



PREDNISON/ PREDNISOLON

5 mg **oralt, två gånger dagligen** (totalt 10 mg dagligen)

5 mg

5 mg

2x dagligen

PATIENTER SKA UNDVIKA

Grapefrukt och grapefruktjuice



PATIENTER SKA INTE

Tugga, krossa, dela eller lösa upp tabletten, då det kan påverka läkemedlets effekt och säkerhet.



Hantering av glömd dos

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

Dosjusteringar vid biverkningar

Behandlingen kan avbrytas för att hantera biverkningar såsom illamående, kräkningar, diarré och anemi. Dosminskning kan övervägas.

INITIAL MINSKNING:

Minska till **250 mg**

- en 100 mg tablett och en 150 mg tablett
- **två gånger dagligen**, (totalt 500 mg dagligen)

100 mg

150 mg

2x dagligen

YTTERLIGARE MINSKNING:

(om ytterligare dosminskning krävs)

Minska till **200 mg**

- två 100 mg tabletter
- **två gånger dagligen** (totalt 400 mg dagligen)

100 mg

100 mg

2x dagligen

- För Lynparza som monoterapi och för Lynparza i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon: Det rekommenderas att behandlingen fortsätter tills den underliggande sjukdomen progredierar eller oacceptabel toxicitet.
- Monoterapi av BRCA1/2 mCRPC: 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: Behandling med en gonadotropinfri-sättande hormonanalog (GnRH) ska fortsätta under behandlingen hos alla patienter, alternativt ska patienter ha genomgått en bilateral orkiektomi före behandlingen. Se produktinformationen för abirateron.

Varningar och försiktighet

För fullständig information om varningar och försiktighet, se produktresumén.

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.

FÖRE BEHANDLINGEN

 **Patienterna ska inte påbörja behandling med Lynparza** förrän de har återhämtat sig (CTCAE-grad ≤ 1) från en hematologisk toxicitet som orsakats av föregående cancer-behandling.



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.

VID INITIERING AV BEHANDLING²

✓ Fullständig blodstatus
✓ Urea/elektrolyter
✓ Lever-funktions-test



0–12 MÅNADER

✓ Fullständig blodstatus
✓ Varje månad



> 12 MÅNADER

✓ Fullständig blodstatus
✓ Med jämna mellanrum



Myelodysplastiskt syndrom (MDS)/Akut myeloisk leukemi (AML)

MDS/AML har inträffat hos patienter som behandlats med Lynparza. De flesta händelserna hade en dödlig utgång. Om MDS/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.

Interaktioner

Effekt av andra läkemedel på Lynparza^{1,2}

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

CYP3A-hämmare

Samtidig användning av starka och måttliga CYP3A-hämmare rekommenderas inte och alternativa läkemedel bör övervägas. Om det inte finns något lämpligt alternativ:

- För starka CYP3A- hämmare: minska dosen av Lynparza till 100 mg två gånger dagligen (total daglig dos på 200 mg)
- För måttliga CYP3A- hämmare: minska dosen av Lynparza till 150 mg två gånger dagligen (total daglig dos på 300 mg)
- Efter washout av CYP3A-hämmaren: dosen av Lynparza kan trappas upp igen²

CYP3A-inducerare

Samtidig användning av 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.

För fullständig information om interaktioner, se Lynparza produktresumé.

1. Lynparza produktresumé, fass.se

2. Clarke N et al. NEJM Evid. 2022;1(9); doi:10.1056/EVIDoa2200043. Protocol.

Behandling med Lynparza i särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion ¹	
Lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 51 till 80 ml/min)	Ingen dosjustering
Måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 31 till 50 ml/min)	200 mg (två 100 mg tabletter) två gånger dagligen. Total daglig dos om 400 mg
Gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance ≤ 30 ml/min)	Lynparza rekommenderas inte

Nedsatt leverfunktion ¹	
Lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering A, B)	Ingen dosjustering
Gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klassificering C)	Lynparza rekommenderas inte

Child-Pugh klassificering ²	1p	2p	3p
Bilirubin, µmol/l	<34	34-50	>50
Albumin, g/l	>35	28-35	<28
INR (tromboplastintid)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascites	Nej	Lindrigt – svarar på behandling	Gravt – behandlingsresistent
Hepatisk encefalopati	Nej	Lindrigt – under kontroll med behandling	Gravt – behandlingsresistent

Svårighetsgrad ²	
A	5-6 p
B	7-9 p
C	10-15 p

1. Lynparza produktresumé, fass.se
2. Nationellt vårdprogram. Prostatacancer. Regionala cancercentrum i samverkan; 2024. s. 56. Tillgänglig på: www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostatacancer/vardprogram/vardprogram-prostatacancer.pdf. Hämtad 2024-06-01.

Säkerhet vid monoterapi¹

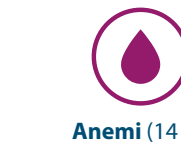


Lynparza har satts i samband med biverkningar som i allmänhet är av lindrig eller måttlig svårighetsgrad (CTCAE-grad 1 eller 2), som oftast inte krävde utsättning av behandlingen.

De vanligaste biverkningarna i kliniska prövningar med patienter som fick Lynparza som monoterapi (≥ 10 %) var:

Illamående	Trötthet/asteni	Anemi
Kräkningar	Diarré	Nedsatt aptit
Huvudvärk	Neutropeni	Dysgeusi
Hosta	Leukopeni	Yrsel
Dyspné	Dyspepsi	

Biverkningar av grad ≥ 3 som inträffade hos > 2 % av patienterna var:



Anemi (14 %)



Neutropeni (5 %)



Trötthet/asteni (4 %)



Leukopeni (2 %)



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 permanen utsättning vid monoterapi var:
Anemi (1,7 %), illamående (0,9 %), trötthet/asteni (0,8 %), trombocytopeni (0,7 %), neutropeni (0,6 %) och kräkningar (0,5 %).

1. Lynparza produktresumé, fass.se

PROpel-studien

I PROpel-studien studerades nytta med kombinationsbehandling som första linjens behandling för mCRPC-patienter, oberoende av HRR-mutationsstatus^{1,2}

De viktigaste lämplighetskriterierna

- Första linjens behandling vid mCRPC
- Docetaxel var tillåten under neoadjuvant/adjuvant behandling vid lokaliserad prostatacancer och mHSPC
- Behandling med övriga NHA (nya hormonella läkemedel) var tillåten, förutsatt att behandlingen avbröts minst 12 månader före randomiseringen*
- ECOG-funktionsstatus 0–1
- Ingen progression baserat på PSA eller klinisk avbildning under behandling med NHA

Stratifieringsfaktorer²

- Metastaser: enbart i skelett jämfört med visceral jämfört med andra
- Behandling med docetaxel vid mHSPC-stadiet: ja eller nej

Behandlingen inleddes med fulla doser av både LYNPARZA och abirateron, vilket gav en maximal effekt av kombinationen¹

N=796

1:1

Lynparza (300 mg två gånger dagligen†) + abirateron (1 000 mg en gång dagligen†)
n = 399

Placebo + abirateron (1 000 mg en gång dagligen)
n = 397

Studiens effektmått²

Primärt effektmått

- rPFS enligt prövarens bedömning‡ (förspecificerad känslighetsanalys av PFS med BICR)

Huvudsakligt sekundärt effektmått

- OS

Ytterligare effektmått

- TFST
- PFS2
- ORR
- Forekomst av HRR-mutasjon (förhåndsdefinert, testing etter randomisering)
- Helserelatert QoL (FACT-P)
- Sikkerhet og tolerabilitet
- Tid til SSRE
- CTC-konversjon
- Tid til opiatbruk

*Förutom abirateron.

†Båda behandlingarna användes vid full dos, motsvarande monoterapiregimer. Patienter i båda behandlingsarmarna fick även prednison/prednisolon 5 mg två gånger dagligen.¹

‡rPFS enligt prövarens bedömning baserat på RECIST 1.1.-kriterier (mjuk vävnad) och PCWG-3-kriterier (skelett).²

BICR, blindad oberoende central granskning (blinded independent central review); CTC, cirkulerande tumörcell; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HRR, homolog rekombinationsreparation; mCRPC, metastaserande kastrationsresistent prostatacancer; mHSPC, metastaserande hormonsensitiv prostatacancer; NHA, nya hormonella läkemedel; ORR, objektiv svarsfrekvens; OS, total överlevnad; PCWG-3, Prostate Cancer Working Group-3; PFS2, tid till andra progression eller död; QoL, livskvalitet (quality of life); RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; rPFS, radiologisk progressionsfri överlevnad; TFST, tid till start av första påföljande behandling.

Säkerhet vid kombinationsbehandling



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.¹

Vid användning i kombination med abirateron ledde biverkningar till dosavbrott och/eller reduktion av olaparib hos 50,7 % av patienterna och till permanent utsättning hos 19,0 % av patienterna som behandlades med olaparib respektive 8,8 % av patienterna som fick placebo. De biverkningar som oftast ledde till dosavbrott och/eller reduktion av olaparib 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 %).

Venösa tromboemboliska händelser²:

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.



26 % av patienterna i armen med Lynparza + abirateron var symtomatiska¹



16% av patiernterna som fick olaparib plus abirateron i PRO-pel studien hade anemi av grad ≥ 3¹



18 % av patienterna som fick LYNPARZA + abirateron och som rapporterade anemi fick en blodtransfusion¹



~83 % av patienterna fortsatte med LYNPARZA och hade fortsatt klinisk nytta av behandlingen²

Biverkningar av grad ≥ 3 som inträffade hos > 2 % av patienterna var¹:



Anemi (15 %)



Neutropeni (8 %)



Trötthet/asteni (1 %)



Leukopeni (2 %)



Trombocytopeni (1 %)

De biverkningar som oftast ledde till dosavbrott och/eller reduktion vid kombinationsbehandling var:

Anemi (9 %) Trötthet/asteni (2 %) Illamående (2 %) Neutropeni (4 %).

De biverkningar som oftast ledde till permanent utsättning var:

Anemi (1,3 %) Trötthet/asteni (0,7 %) Illamående (0,6 %).

1. Lynparza produktresumé, fass.se
2. Saad F, et al. Lancet Oncol. 2023;S1470-2045(23)00382-0

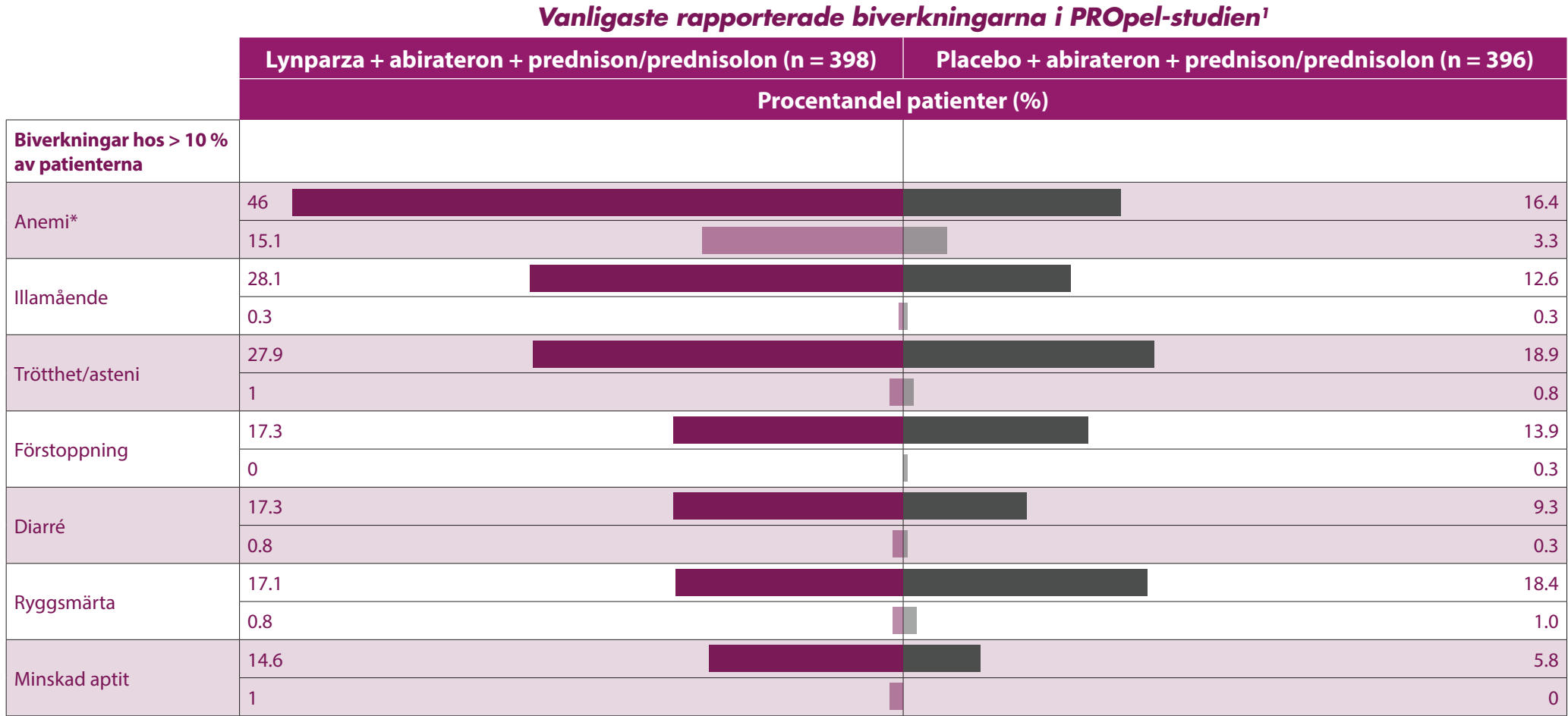
Baslinjeegenskaper hos patienterna ¹	Lynparza + abirateron (n = 399)	Abirateron + placebo (n = 397)
Ålder vid randomisering – median (intervall), år	69 (63–74)	70 (65–76)
ECOG-funktionsstatus		
0 (normal aktivitet)	286 (72%)	272 (69%)
1 (begränsad aktivitet)	112 (28%)	124 (31%)
Information saknas	1 (<1%)	1 (<1%)
Symtomatiska (Brief Pain Inventory-Short Form #3-poäng ≥ 4 eller användning av opiater) [†]	103 (26%)	80 (20%)
Tidigare behandling med docetaxel vid mHSPC-stadiet	90 (23%)	89 (22%)
HRR-mutationsstatus (aggregerat) [§]		
HRR-muterad	111 (28%)	115 (29%)
Ikke-HRR-muterad	279 (70%)	273 (69%)
HRR-mutationsstatus okänd	9 (2%)	9 (2%)
BRCA-mutationsstatus (aggregerat)		
BRCAm	47 (12%)	38 (10%)
Ikke-BRCAm	343 (86%)	350 (88%)

Adapted from Saad F et al., Lancet Oncol. 2023

§ Post-hoc-analys av aggregerade data med avseende på tumörvävnad och ctDNA.
† Patients with symptomatic pain at baseline: BPI-SF item no. 3 score ≥4 and/or opiate use at baseline.

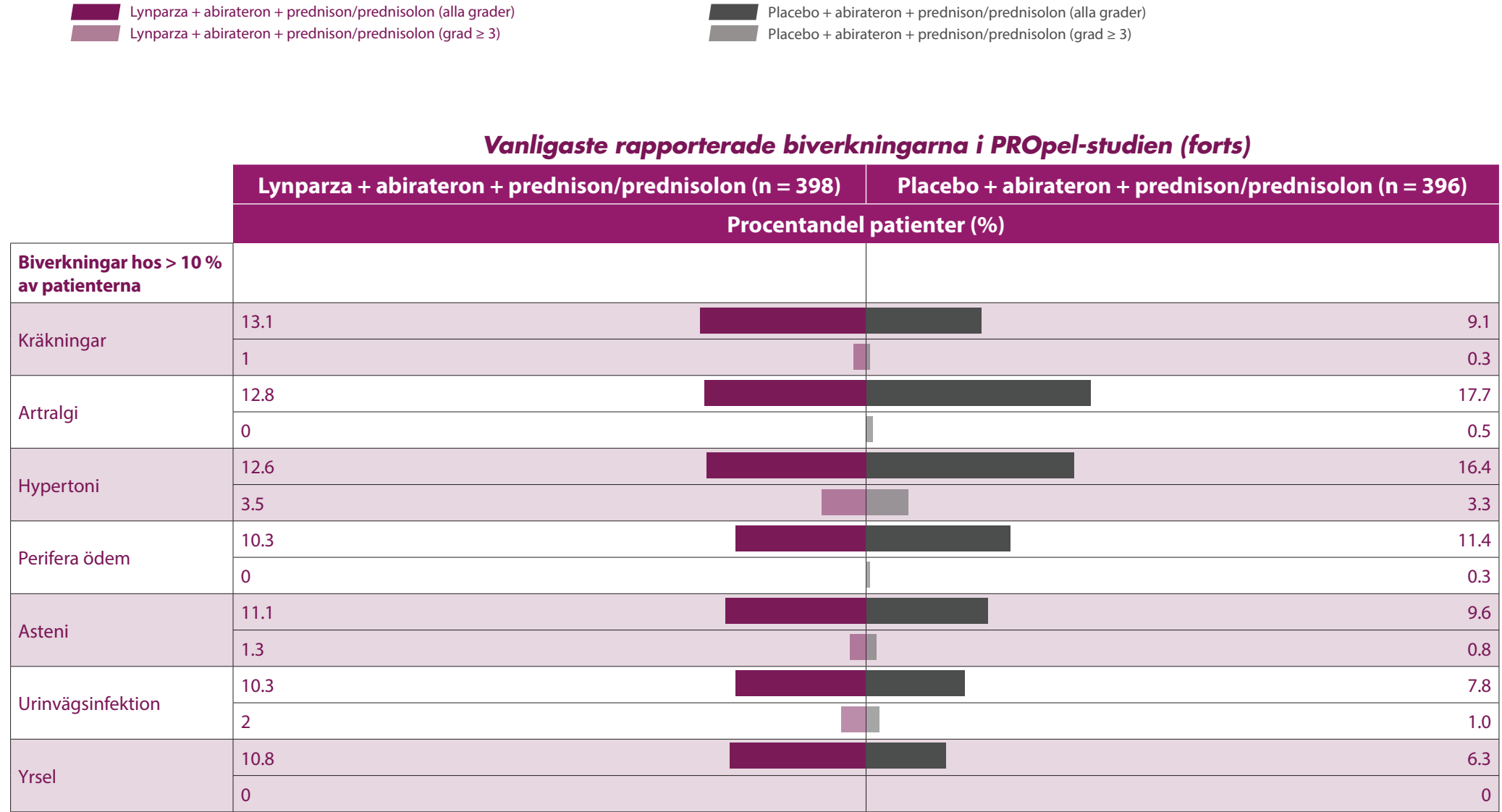
1. Saad F et al. Lancet Oncol. 2023;S1470-2045(23)00382-0.

Säkerhetsprofil för kombinationsbehandlingen i studien PROpel



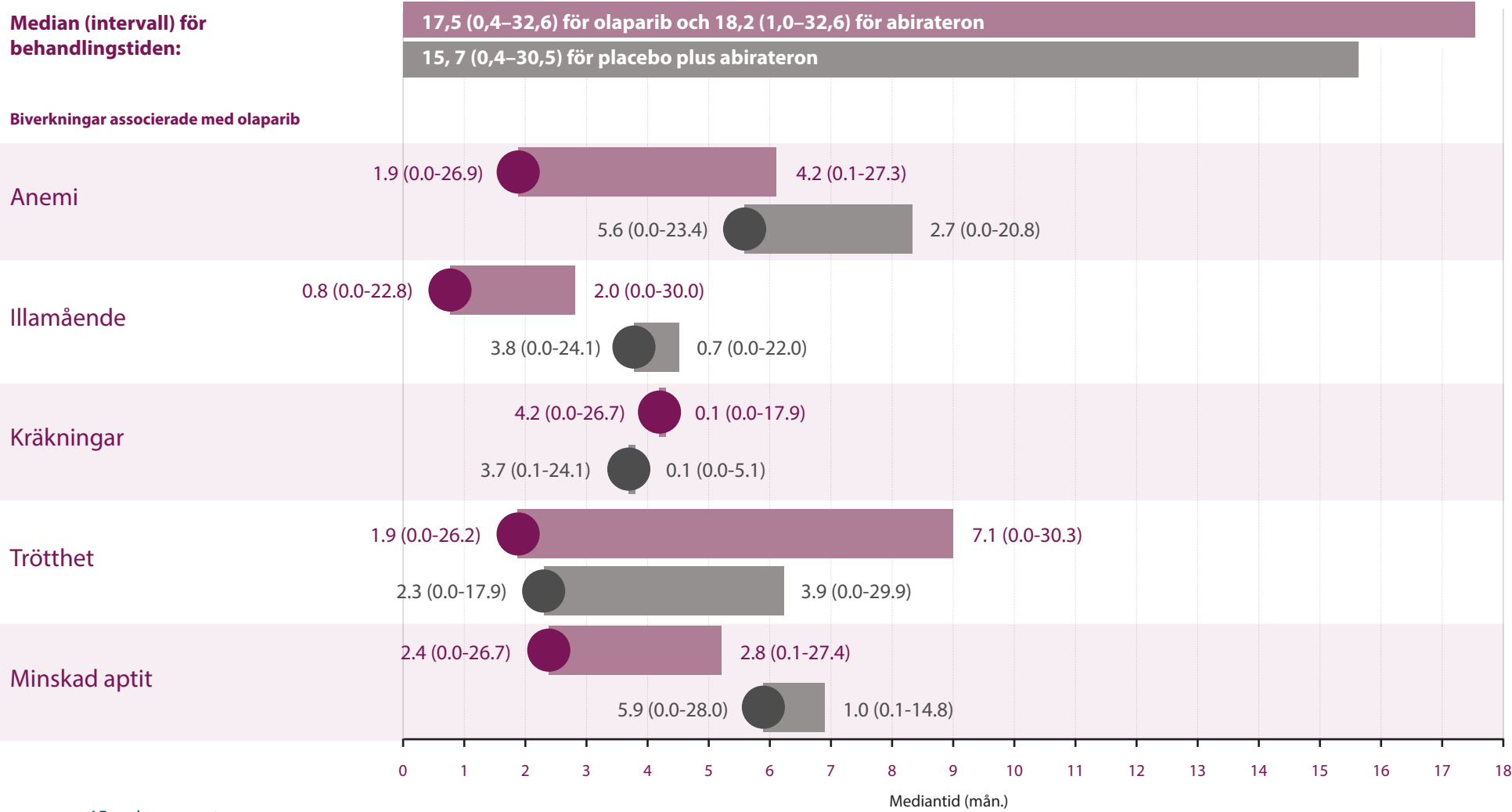
Anpassad från Saad et al 2024 2

*Anemi inkluderade anemi, sänkt hemoglobin, minskat antal röda blodkroppar, minskat hematokrit, erytropeni, makrocytär anemi, normokrom anemi, normokrom normocytär anemi och normocytär anemi.^{1,8}



Anpassad från Saad et al 2024 2

Incidensen av de vanligaste biverkningarna med Lynparza + abirateron nådde en topp tidigt, inom 2 månader, och hanterades typiskt genom dosjusteringar eller gängse medicinsk praxis¹

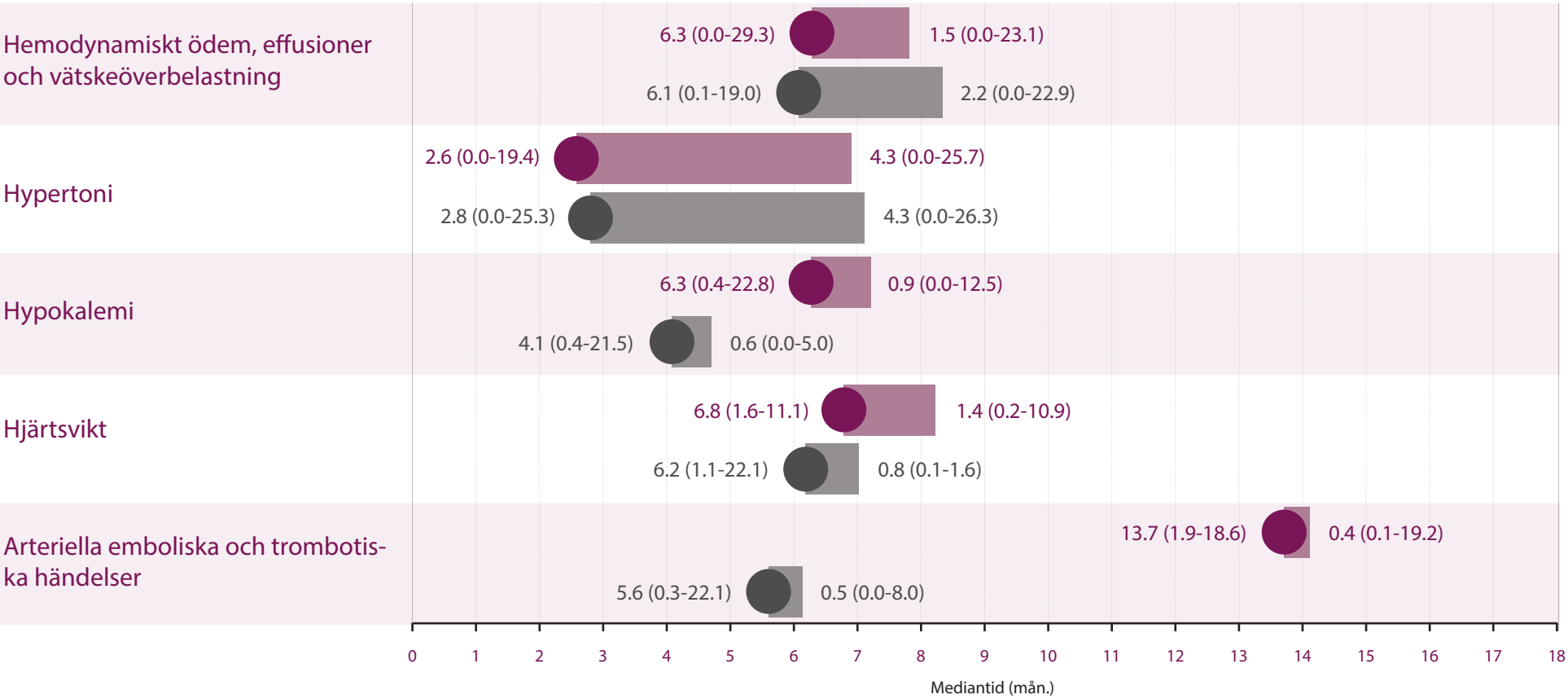


AE = adverse event.

¹. Saad et al Tolerability of Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: further results from the phase 3 PROpel Trial. European Urology Oncology. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.03.006>

Tid till debut av första biverkningen, medianduration av biverkningar (alla grader) som är kända för att vara associerade med olaparib som monoterapi och abirateron som monoterapi.

Biverkningar associerade med abirateron



AE = adverse event.

¹. Saad et al Tolerability of Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: further results from the phase 3 PROpel Trial. European Urology Oncology. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.03.006>



Anemi rapporterad i PROpel

Anemi var den vanligaste biverkningen av CTCAE-grad ≥ 3 som rapporterats i kliniska studier med Lynparza. Anemi hanterades med dosavbrott, dosminskning och där tillämpligt med blodtransfusioner.

	Lynparza + abirateron + prednison/prednisolon (n = 398)	Placebo + abirateron + prednison/prednisolon (n = 396)
	Procentandel patienter (%)	
Biverkningar hos > 10 % av patienterna		
Anaemia*	46.0	16.4
	15.1	3.3

Lynparza + abirateron + prednison/prednisolon (alle grader)

 Placebo + abirateron + prednison/prednisolon (alle grader)Anpassad från Saad et al 2024²

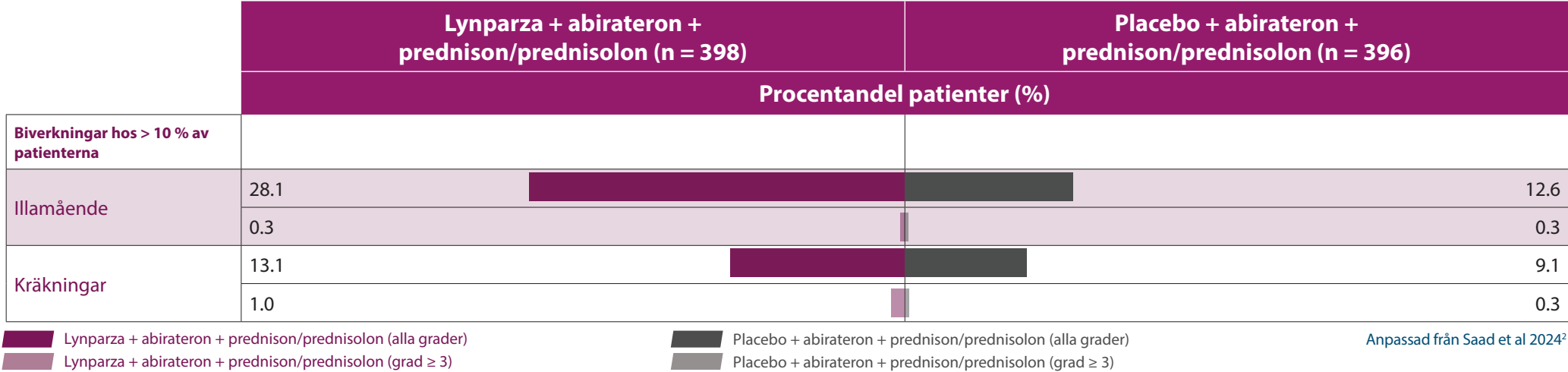
Behandling av anemi i PROpel

Hemoglobin	Åtgärder ¹
Hb < 10 men ≥ 8 g/dl CTCAE-grad 2	Lämplig understödjande behandling (t.ex. transfusion) samt undersökning av orsakssambandet. Fortsatt understödjande behandling eller dosavbrott (max 4 veckor). Olaparib kan sättas in igen om hemoglobin återställs till > 9 g/dl.
Hb < 10 men ≥ 9 g/dl (för efterföljande förekomst av anemi)	Fortsatt behandling med olaparib och understödjande behandling (t.ex. transfusion) eller dosavbrott (max 4 veckor) baserat på läkares bedömning, och vid återhämtning kan dosminskning bli aktuellt.
Hb < 9 men ≥ 8 g/dl (för efterföljande förekomst av anemi)	Dosavbrott (max 4 veckor) tills Hb ≥ 9 g/dl, och vid återhämtning kan dosminskning övervägas.
Hb < 8 g/dl CTCAE-grad 3	Lämplig understödjande behandling (t.ex. transfusion) samt undersökning av orsakssambandet. Avbryt behandlingen med olaparib (max 4 veckor) tills Hb ≥ 9 g/dl Vid återhämtning minskas dosen till 250 mg två gånger dagligen som ett första steg och till 200 mg två gånger dagligen som ett andra steg vid upprepat sänkt Hb.

*Anemi inkluderade anemi, sänkt hemoglobin, minskat antal röda blodkroppar, minskat hematokrit, erytropeni, makrocytär anemi, normokrom anemi, normokrom normocytär anemi och normocytär anemi.1,8 Hb, hemoglobin; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

1. Clarke N et al. NEJM Evid. 2022;1(9); doi:10.1056/EVIDoa2200043. Protocol.
2. Saad et al European Urology Oncology. 2024, <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.03.006> suppl appendix

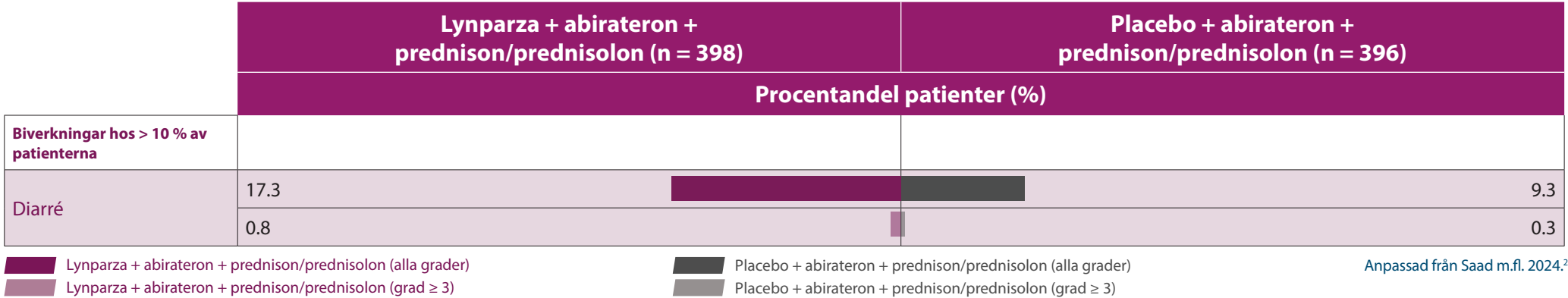
Hantering av illamående och kräkningar i PROpel



Första debut ¹	Platå ¹
Illamående	
Under första behandlingsmånaden	Efter 9 månaders behandling
Kräkningar	
Inom de första 6 månaderna av behandlingen	Efter 6–7 månaders behandling

- Proylax med antimetika behövs inte vid insättning av Lynparza³
- Vid första debut av illamående eller kräkningar: lämplig behandling med antiemetika³
- Illamående och kräkningar kan hanteras genom dosavbrott, dosminskning och/eller behandling med antiemetika³

Behandling av diarré i PROpel



Protokollet för PROpel instruerade att lämplig behandling skulle ges om patienten utvecklade diarré.¹

AE, adverse event.

1. Clarke N et al. NEJM Evid. 2022;1(9); doi:10.1056/EVIDoa2200043. Protocol.
2. Saad m fl. European Urology Oncology. 2024, <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.03.006> suppl appendix.

AE, adverse event.

1. Clarke N et al. NEJM Evid. 2022;1(9); doi:10.1056/EVIDoa2200043. Protocol.
2. Saad et al European Urology Oncology. 2024, <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.03.006> suppl appendix
3. Lynparza produktresumé, fass.se

Förkortad produktinformation

Lynparza (olaparib) Antineoplastiska läkemedel, **övriga antineoplastiska läkemedel**, PARP-hämmare. ATC-kod: L01XK01 Filmdragerade tabletter 100 och 150 mg. Rx.

Filmdragerade tabletter 100 och 150 mg.

Indikationer:

Prostatocancer:

1) Lynparza tabletter **är indicerade som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA1/2-mutationer** (nedärvd och eller somatisk) som har progredierat efter tidigare behandling som inkluderade typen nya hormonella läkemedel.

(F) = Ingår i förmånen med begränsning. Subventioneras vid ovanstående indikation och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

2) Lynparza tabletter i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med mCRPC hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad

(F) = Ingår i förmånen med begränsad subvention. Subvetionen gäller i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och *BRCA1/2*-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad

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

Varningar och försiktighet:

Manliga patienter och deras fertila kvinnliga partner ska använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och under tre månader efter den sista dosen av Lynparza.

Hematologisk toxicitet: Provtagning vid initiering av behandlingen och därefter månatliga kontroller av fullständig blodstatus rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna och därefter med jämna mellanrum. Om en patient får allvarlig hematologisk toxicitet eller är beroende av blodtransfusioner, ska behandlingen med Lynparza avbrytas och lämpliga blodtester göras.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi: Om MDS/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.

Senaste översyn av Produktresumén: 20250515

För ytterligare information och priser se www.fass.se.

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje tel: 08 – 553 260 00. www.astrazeneca.se

Anteckningar

