



LYNPARZA[®]

olaparibe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LYNPARZA[®]

olaparibe

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 50 mg de olaparibe em embalagem com 4 frascos de 112 cápsulas cada.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 50 mg de olaparibe.

Excipientes: lauroil polioxil glicérido, hipromelose, dióxido de titânio, goma gelana, acetato de potássio, goma laca, óxido de ferro preto, álcool etílico, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol, hidróxido de amônio 28%.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LYNPARZA é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso de alto grau (grau 2 ou maior) recidivado, incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário, sensível à platina, com mutação no gene de susceptibilidade ao câncer de mama (BRCA 1 e/ou 2; germinativa ou somática; patogênica e/ou provavelmente patogênica) e que respondem (resposta parcial ou completa) à quimioterapia baseada em platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carcinoma de ovário recidivado sensível à platina

(Ledermann J et al. N Eng J Med 2012;366(15):1382-1392 e Ledermann J et al. Lancet Oncol 2014;15(8):852-861)

A segurança e eficácia do **LYNPARZA** como terapia de manutenção no tratamento de pacientes com carcinoma de ovário sensível à platina, peritoneal primário ou trompa de Falópio, após o tratamento com dois ou mais regimes contendo platina, foi estudada por meio de um estudo Fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Estudo 19). Este estudo comparou a eficácia do tratamento de manutenção com olaparibe em relação à progressão sem o tratamento de manutenção em 265 pacientes sensíveis à platina (136 olaparibe e 129 placebo), que estavam em resposta (resposta parcial ou completa) ao término do tratamento com quimioterapia baseada em platina, resposta esta confirmada por RECIST e/ou CA-125 de acordo com os critérios definidos pelo Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG) (redução de pelo menos 50% nos níveis de CA-125 comparado à última dosagem pré-tratamento e confirmada após 28 dias). As pacientes deveriam ter um diagnóstico histológico de câncer de ovário seroso (ou com componente seroso), não classificado como de baixo grau (grau 1). O objetivo primário era a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) baseada na avaliação do investigador utilizando o RECIST 1.0. Os objetivos do desfecho secundário incluíram Sobrevida Global (SG), Taxa de Controle da Doença (TCD) definida como Resposta Parcial/Completa + Doença Estável, Qualidade de Vida (HRQoL), e sintomas relacionados à doença. Também foi realizada análise exploratória do tempo até a primeira terapia subsequente ou óbito e do tempo até a segunda terapia subsequente ou óbito.

Foram incluídas apenas pacientes determinadas como sensíveis à platina (recorrência da doença após 6 meses do término da penúltima quimioterapia baseada em platina) e que demonstraram resposta objetiva parcial ou completa na linha de base (de acordo com RECIST e/ou CA-125) após o término da última quimioterapia baseada em platina. As pacientes não podiam ter recebido tratamento anterior com olaparibe ou com outro inibidor da PARP. As pacientes podiam ter recebido bevacizumabe anteriormente, exceto em regimes que imediatamente antecederam à randomização. A repetição do tratamento com olaparibe não foi permitida após progressão com olaparibe.

As pacientes tiveram avaliação do tumor a cada 12 semanas até a Semana 60 e então a cada 24 semanas até a progressão da doença determinada pelo RECIST ou pela descontinuação do tratamento com consentimento da paciente. Se a paciente demonstrasse aumento do CA-125 (aumento em 2 vezes do

valor basal de CA-125 [se acima do limite superior normal no basal] ou 2 vezes maior que o limite superior normal [se abaixo do limite superior normal no basal] em 2 ocasiões, com 7 ou mais dias de intervalo), ela poderia ter uma avaliação por imagem realizada fora do cronograma pré-determinado. Caso a progressão não fosse confirmada, a paciente continuaria com o tratamento até a próxima avaliação tumoral por imagem. Dessa forma, as pacientes foram mantidas em tratamento até a progressão por RECIST, independente de aumento na medição de CA-125.

O estudo atingiu o seu objetivo primário demonstrando uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante da SLP no tratamento de manutenção em monoterapia com olaparibe quando comparado com placebo (razão de risco [HR] 0,35; 95% IC 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana 8,4 meses com olaparibe *versus* 4,8 meses com placebo). Na análise final (*data cut off* [DCO] 9 de maio de 2016) para uma SG com 79% de maturidade, a HR comparando o olaparibe com placebo foi 0,73 (95% IC 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [não atingiu o nível pré-estabelecido de significância de $< 0,0095$]; mediana de 29,8 meses com olaparibe *versus* 27,8 meses com placebo).

Uma análise de subgrupo pré-planejada identificou as pacientes com carcinoma de ovário com mutação no gene BRCA (N=136; 51,3%) como o subgrupo de pacientes que apresentou maior benefício clínico com o tratamento de manutenção em monoterapia com olaparibe. Não foram aplicadas abordagens de multiplicidade para as análises de subgrupos.

Em pacientes com mutação no gene BRCA (n=136) houve um aumento estatisticamente significativo da sobrevida livre de progressão, do tempo até a primeira terapia subsequente ou óbito e do tempo até a segunda terapia subsequente ou óbito. A mediana da SLP foi 6,9 meses maior do que a mediana do placebo (HR 0,18; 95% IC 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana 11,2 meses *versus* 4,3 meses). Na análise final (DCO 9 de maio de 2016), o tempo desde a randomização até o início da primeira terapia subsequente ou óbito foi 9,4 meses mais longo nas pacientes tratadas com olaparibe (HR 0,33; 95% IC 0,22–0,49; $p < 0,00001$; mediana 15,6 meses *versus* 6,2 meses). O tempo desde a randomização até o início da segunda terapia subsequente ou óbito foi 6,1 meses mais longo nas pacientes tratadas com olaparibe (HR 0,43; 95% IC 0,29-0,64; $p = 0,00003$; mediana 21,4 meses *versus* 15,3 meses). Para o desfecho secundário de SG, a HR para olaparibe *versus* placebo foi de 0,62 (95% IC 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana 34,9 meses *versus* 30,2 meses). No grupo tratado com olaparibe, 28,4% das pacientes permaneceram em tratamento durante ≥ 2 anos e 14,9% durante ≥ 5 anos. No grupo tratado com placebo, 8,1% das pacientes permaneceram em tratamento durante ≥ 2 anos e 1,6% durante ≥ 5 anos.

No subgrupo com mutação germinativa do gene BRCA (gBRCA-mutado) (n=96) houve aumento estatisticamente significativo da sobrevida livre de progressão, do tempo até a primeira terapia subsequente ou óbito e do tempo até a segunda terapia subsequente ou óbito. A mediana da SLP foi 7,1 meses maior que o placebo (HR 0,17; 95% IC 0,09-0,31; $p < 0,00001$; mediana 11,2 meses *versus* 4,1 meses). Na análise final (DCO 9 de maio de 2016) o tempo desde a randomização até o início da primeira terapia subsequente ou óbito foi 9,4 meses mais longo nas pacientes tratadas com olaparibe (HR 0,32; 95% IC 0,20- 0,51; $p < 0,00001$; mediana 15,6 meses *versus* 6,2 meses). O tempo desde a randomização até o início da segunda terapia subsequente ou óbito foi 4 meses mais longo nas pacientes tratadas com olaparibe (HR 0,44; 95% IC 0,28- 0,71; $p = 0,00086$; mediana 19,3 meses *versus* 15,3 meses). Para o desfecho secundário de SG, a HR para olaparibe *versus* placebo foi de 0,68; 95% IC 0,42- 1,10; $p = 0,11363$; mediana 32,9 meses *versus* 27,3 meses). No grupo tratado com olaparibe, 24,5% das pacientes permaneceram em tratamento durante ≥ 2 anos e 11,3% durante ≥ 5 anos. No grupo tratado com placebo, 7,0% das pacientes permaneceram em tratamento durante ≥ 2 anos e 2,3% durante ≥ 5 anos.

Um resumo dos principais resultados de eficácia do Estudo 19, encontrados para as pacientes com carcinoma de ovário sensíveis à platina com BRCA-mutado e gBRCA-mutado, são apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resumo dos principais resultados de eficácia do Estudo 19 para as pacientes com carcinoma de ovário sensíveis à platina com BRCA-mutado e gBRCA-mutado

	<i>BRCA</i> -mutado		<i>gBRCA</i> -mutado	
	olaparibe 400 mg (duas vezes ao dia)	Placebo	olaparibe 400 mg (duas vezes ao dia)	Placebo
Sobrevida Livre de Progressão – DCO 30 Junho 2010				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	26:74 (35)	46:62 (74)	17:53 (32)	33:43 (77)
Tempo mediano (meses)	11,2	4,3	11,2	4,1
HR (95% IC) ^a	0,18 (0,10–0,31)		0,17 (0,09-0,31)	
Valor P* (bilateral)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$	

	<i>BRCA</i> -mutado		<i>gBRCA</i> -mutado	
	olaparibe 400 mg (duas vezes ao dia)	Placebo	olaparibe 400 mg (duas vezes ao dia)	Placebo
Tempo até a primeira terapia subsequente ou óbito – DCO 09 Maio 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	55:74 (74)	59:62 (95)	3:53 (72)	41:43 (95)
Tempo mediano (meses)	15,6	6,2	15,6	6,2
HR (95% IC) ^a	0,33 (0,22–0,49)		0,32 (0,20-0,51)	
Valor P* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
Tempo até a segunda terapia subsequente ou óbito – DCO 09 Maio 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	53:74 (72)	56:62 (90)	37:53 (70)	38:43 (88)
Tempo mediano (meses)	21,4	15,3	19,3	15,3
HR (95% IC) ^a	0,43 (0,29–0,64)		0,44 (0,28-0,71)	
Valor P* (bilateral)	p= 0,00003		p= 0,00086	
Sobrevida Global – DCO 09 Maio 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	49:74 (66)	50:62 (81) ^b	35:53 (66)	34:43 (79) ^b
Tempo mediano (meses)	34,9	30,2	32,9	27,3
HR (95% IC) ^a	0,62 (0,42–0,93)		0,68 (0,42-1,10)	
Valor P* (bilateral)	p=0,02140		p=0,11363	

* Não foram aplicadas abordagens de multiplicidade para as análises de subgrupos.

^a HR= Hazard Ratio (razão de risco). Valor <1 é favorável ao olaparibe. A análise foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox com fatores para o tratamento, descendência étnica, sensibilidade à platina e resposta objetiva da terapia final com platina.

- ^b Aproximadamente um quarto das pacientes tratadas com placebo no subgrupo BRCA-mutado (14/62; 22,6%) receberam um subsequente inibidor da PARP. Aproximadamente um terço das pacientes tratadas com placebo no subgrupo gBRCA-mutado (13/42; 30,2%) receberam um subsequente inibidor da PARP.

Dentro da população BRCA-mutada a taxa de controle da doença em 24 semanas foi de 57% e 24% para as pacientes dos grupos olaparibe e placebo, respectivamente.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas de sintomas relatados por pacientes ou qualidade de vida entre os grupos de tratamento.

Efeito no intervalo QT

Não há efeito clinicamente relevante de olaparibe na repolarização cardíaca (conforme avaliado por um efeito no intervalo QT) com a administração múltipla de 300 mg duas vezes ao dia da formulação em comprimido de **LYNPARZA**.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O olaparibe é um potente inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) humanas e demonstrou inibir o crescimento de linhagens celulares tumorais selecionadas *in vitro* e também do crescimento tumoral *in vivo*, seja administrado como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas.

As PARPs são enzimas importantes para o reparo eficiente da quebra de cadeia simples do DNA e um dos aspectos importantes da reparação induzida pelas PARP requer que, após a modificação da cromatina, a PARP se auto modifique e se dissocie do DNA para facilitar o acesso de enzimas de reparo por excisão de bases. Quando olaparibe está ligado ao sítio ativo da PARP associado ao DNA, esse impede a dissociação da PARP e a prende ao DNA, bloqueando desta maneira o reparo. Nas células em replicação isto leva à quebra da dupla-fita de DNA quando a forquilha de replicação encontra a ligação PARP-DNA. Em células normais, a via de reparo por recombinação homóloga, que requer genes BRCA1 e 2 funcionais, é efetiva no reparo desta quebra da dupla-fita de DNA. Porém, na ausência de

BRCA1 ou 2 funcionais, ocasionados por mutações, a quebra da dupla-fita do DNA não pode ser reparada através da recombinação homóloga. Em vez disso, vias alternativas e propensas a erros são ativadas, como a via de reparo por junção de extremidades não homólogas, originando o aumento da instabilidade genômica. Após vários ciclos de replicação, a instabilidade genômica atinge níveis intoleráveis e resulta na morte das células cancerosas. Isso se dá pelo fato das células cancerosas possuírem maior acúmulo de dano no DNA quando comparado às células normais.

Em modelos *in vivo* BRCA-deficientes, o olaparibe administrado após o tratamento com platina resultou em atraso da progressão do tumor e um aumento da sobrevida global quando comparado ao tratamento com platina apenas.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

A farmacocinética de olaparibe em doses de 400 mg duas vezes ao dia é caracterizada por uma depuração plasmática aparente de aproximadamente 8,6 L/h, um volume de distribuição aparente de aproximadamente 167 L e um tempo de meia-vida de 11,9 horas.

Absorção

Após a administração via oral de olaparibe na formulação em cápsulas, a absorção é rápida e em geral atinge o pico de concentração plasmática entre 1 a 3 horas após a sua administração. Em dosagens múltiplas não ocorre acúmulo relevante, alcançando o estado de exposição estacionário dentro de aproximadamente 3 a 4 dias.

A administração concomitante com alimentos diminuiu a taxa (T_{max} com atraso em 2 horas) e aumentou a extensão de absorção do olaparibe (AUC aumentou em aproximadamente 20%). Conseqüentemente, recomenda-se que as pacientes tomem **LYNPARZA** pelo menos uma hora após a refeição, e devem evitar alimentar-se durante um período de 2 horas após sua administração.

Distribuição

A ligação *in vitro* de olaparibe às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 82% na concentração clinicamente relevante de 10 µg/mL.

In vitro, a ligação de olaparibe às proteínas plasmáticas humana foi dose-dependente; a fração ligada foi de aproximadamente 91% em 1 µg/mL, reduzindo para 82% em 10 µg/mL e para 70% em 40 µg/mL. Em soluções de proteínas purificadas, a fração de olaparibe ligada à albumina foi de aproximadamente 56%, independente das concentrações de olaparibe. Utilizando o mesmo ensaio, a fração ligada à glicoproteína ácida alfa-1 foi de 29% em 10 µg/mL com uma tendência de diminuição da ligação em concentrações mais elevadas.

Metabolismo

In vitro, foi demonstrado que a CYP3A4/5 são as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo de olaparibe.

Após a administração de ¹⁴C-olaparibe em pacientes do sexo feminino, o olaparibe na forma inalterada demonstrou ser responsável pela maior parte da radioatividade no plasma (70%) e foi o principal componente encontrado na urina e nas fezes (15% e 6% da dose, respectivamente). O metabolismo do olaparibe ocorre extensivamente pela estrutura do anel fluorobenzilo e piperazina, sendo este o principal local de metabolismo. Grande parte do metabolismo é atribuído por reações oxidativas com uma série de componentes produzidos submetidos à subsequente glucuronidação ou conjugação com sulfato. Cerca de 20, 37 e 20 metabólitos foram detectados no plasma, urina e fezes, respectivamente, e a maioria deles representa <1% do material dosado. Metade do anel piperazina-3-ol aberto e dois metabólitos monooxigenados (aproximadamente 10% cada) foram os principais componentes circulantes, sendo um dos metabólitos monooxigenados também o principal metabólito excretado (6% e 5% da radioatividade urinária e fecal, respectivamente).

Eliminação

Após uma única dose de ¹⁴C-olaparibe, aproximadamente 86% da radioatividade dosada foi recuperada dentro de um período de coleta de 7 dias, cerca de 44% pela urina e 42% pelas fezes. A maior parte do material foi excretada na forma de metabólitos.

Populações especiais

Nas análises de PK baseadas na população, a idade do paciente, peso corporal ou raça (incluindo pacientes brancos e japoneses) não foram covariáveis significativas.

Efeito na insuficiência renal

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe (formulação em comprimidos) as pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina: 51 a 80 mL/min), apresentaram um aumento da AUC de 24% e da C_{max} de 15% em comparação com as pacientes com função renal normal. Não é necessário um ajuste da dose de **LYNPARZA** para as pacientes com insuficiência renal leve.

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe (formulação em comprimidos) as pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina: 31 a 50 mL/min), apresentaram um aumento da AUC de 44% e da C_{max} de 26% em comparação com as pacientes com função renal normal. Recomenda-se o ajuste da dose de **LYNPARZA** em pacientes com insuficiência renal moderada (ver seção Posologia e Modo de Usar).

O olaparibe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina \leq 30 mL/min).

Efeito na insuficiência hepática

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe (formulação em comprimidos), em comparação com as pacientes com função hepática normal, as pacientes com insuficiência hepática leve (Classificação de Child-Pugh A) apresentaram um aumento da AUC de 15% e da C_{max} de 13%, e nas pacientes com insuficiência hepática moderada (Classificação de Child-Pugh B) a AUC aumentou 8% e a C_{max} diminuiu 13%. Não é necessário um ajuste da dose de **LYNPARZA** em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (ver seção Posologia e Modo de Usar).

O olaparibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Classificação de Child-Pugh C).

Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade

O olaparibe não demonstrou potencial mutagênico *in vitro*, mas foi clastogênico em células mamíferas. Quando administrado oralmente em ratos, o olaparibe induziu micronúcleos na medula óssea. Esta clastogenicidade é consistente com a farmacologia conhecida do olaparibe e pode ser potencialmente genotóxico em humanos.

Toxicidade em doses repetidas

Em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e cachorros por até 6 meses de duração, doses orais de olaparibe foram bem toleradas. O principal órgão alvo da toxicidade em ambas as espécies foi a medula óssea, associada com alterações de parâmetros hematológicos periféricos. Estes achados ocorreram com exposições inferiores às observadas clinicamente e foram em maior parte reversíveis dentro de 4 semanas após a interrupção da administração. Estudos utilizando células de medula óssea humana também mostraram que a exposição direta ao olaparibe pode resultar em toxicidade para células de medula óssea em estudos *ex vivo*.

Toxicologia reprodutiva

O olaparibe não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos. Em um estudo de fertilidade em fêmeas, embora tenha sido observado estro prolongado em alguns animais, o acasalamento e a fertilidade não foram afetados. A sobrevida embriofetal foi reduzida neste estudo.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, o olaparibe reduziu a sobrevida embriofetal, reduziu o peso do feto e desenvolvimento de anomalias fetais (incluindo alterações em vísceras, anormalidades esqueléticas e malformações graves dos olhos e vértebra/costela) em níveis de dose que não induziram toxicidade materna significativa.

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com olaparibe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao olaparibe ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade hematológica

Foi relatada toxicidade hematológica em pacientes tratadas com **LYNPARZA**, incluindo diagnósticos clínicos e/ou achados laboratoriais, em geral anemia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia de forma leve a moderada (CTCAE grau 1 ou 2). Pacientes não devem iniciar o tratamento com **LYNPARZA** até que tenham se recuperado da toxicidade hematológica causada pela terapia antineoplásica prévia (os níveis de hemoglobina, plaqueta e neutrófilos devem ser \leq CTCAE grau 1). Recomenda-se exames iniciais, acompanhados de monitoramento mensal da contagem sanguínea completa durante os primeiros 12 meses de tratamento e periodicamente após este momento, para monitorar alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento (ver seção Reações Adversas).

Se uma paciente desenvolver toxicidade hematológica grave ou necessitar de transfusão de sangue, o tratamento com **LYNPARZA** deve ser interrompido e um exame hematológico apropriado deve ser realizado. Se os parâmetros sanguíneos continuarem anormais por até 4 semanas após a interrupção da administração de **LYNPARZA** é recomendada a análise da medula óssea e/ou análise citogenética do sangue.

Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda

A incidência de Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) foi $<1,5\%$ em pacientes tratadas em monoterapia com **LYNPARZA** nos estudos clínicos, incluindo o acompanhamento da sobrevida a longo prazo e a maioria dos eventos tiveram desfecho fatal. Todas as pacientes tinham fatores potenciais de contribuição para o desenvolvimento de SMD/LMA e receberam quimioterapias prévias à base de platina. Muitas receberam também outros tratamentos que danificam o DNA. A maioria dos relatos foram em pacientes com mutação germinativa do gene BRCA (gBRCA-mutado) e algumas das pacientes tinham histórico de mais de uma malignidade primária ou de displasia

de medula óssea. Se a SMD e/ou LMA forem confirmadas durante o tratamento com **LYNPARZA**, é recomendado que **LYNPARZA** seja descontinuado e que as pacientes sejam tratadas adequadamente.

Pneumonite

Pneumonite foi relatada em < 1,0 % das pacientes tratadas em monoterapia com **LYNPARZA** nos estudos clínicos. Relatos de pneumonite não tinham um padrão clínico consistente e foram confundidos com inúmeros fatores de pré-disposição (câncer e/ou metástase nos pulmões, doença pulmonar subjacente, histórico de tabagismo, e/ou quimioterapia e radioterapia). Ocorreram eventos com desfecho fatal quando **LYNPARZA** foi usado em combinação com outras terapias nos estudos clínicos. Se as pacientes apresentarem um novo sintoma respiratório como dispneia, tosse e febre, ou piora dos mesmos ou se for observado um achado anormal na radiologia peitoral, o tratamento com **LYNPARZA** deve ser interrompido e uma investigação deve ser iniciada imediatamente. Se a pneumonite for confirmada, o tratamento com **LYNPARZA** deve ser descontinuado e a paciente deve ser tratada adequadamente.

Interação com outros medicamentos

A coadministração de **LYNPARZA** com inibidores fortes ou moderados da CYP3A não é recomendada (ver seção Interações Medicamentosas). Se for necessário coadministrar um inibidor forte ou moderado da CYP3A, a dose de **LYNPARZA** deve ser reduzida (ver seção Posologia e Modo de Usar).

A coadministração de **LYNPARZA** com indutores fortes ou moderados da CYP3A não é recomendada. No caso de uma paciente que já recebe **LYNPARZA** necessitar de tratamento com um indutor forte ou moderado da CYP3A, o médico deve estar ciente de que a eficácia de **LYNPARZA** pode ser substancialmente reduzida (ver seção Interações Medicamentosas).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não foram conduzidos estudos para estabelecer os efeitos do olaparibe sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com **LYNPARZA** foram relatadas astenia, fadiga e tontura e as pacientes que apresentarem estes sintomas devem ter cuidado ao dirigir e operar máquinas.



Uso durante a gravidez e a lactação:

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

O olaparibe não deve ser utilizado durante a gravidez devido ao seu potencial papel teratogênico e genotóxico. Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas.

Se a paciente engravidar durante o tratamento com **LYNPARZA**, ela deve ser informada do potencial risco ao feto ou potencial risco de perda da gravidez.

Toxicidade Embrionfetal

Com base no mecanismo de ação (inibição de PARP), **LYNPARZA** pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. Estudos não-clínicos em ratos demonstraram que olaparibe causa efeitos adversos sobre a sobrevivência embrionfetal e induz expressivas malformações do feto quando exposto à doses abaixo da dose humana de 400 mg duas vezes ao dia.

LYNPARZA não deve ser utilizado durante a gravidez. Se a paciente engravidar durante o tratamento, ela deve ser informada do potencial risco ao feto. Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas para o uso de contraceptivo efetivo durante o tratamento com **LYNPARZA** e por até um mês após receberem a última dose do medicamento.

Contracepção e teste de gravidez

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceptivo efetivo durante a terapia com **LYNPARZA** e por até 1 mês após receber a última dose do medicamento. Um teste de gravidez deve ser realizado antes do tratamento em todas as mulheres com potencial para engravidar, e testes de gravidez devem ser realizados em intervalos regulares durante o tratamento e por até um mês após receber a última dose do medicamento.

Amamentação

Não há dados sobre o uso de **LYNPARZA** em mulheres durante a amamentação. A excreção de olaparibe no leite não foi estudada em animais ou em mães que estivessem amamentando. O risco aos recém-nascidos em amamentação não deve ser excluído. Aconselha-se que as mães em período de amamentação não amamentem durante o tratamento com **LYNPARZA** e por até um mês após receberem a última dose do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos clínicos de olaparibe em combinação com outros medicamentos anticâncer, incluindo agentes que danificam o DNA, indicam uma potencial mielotoxicidade. A dose recomendada para monoterapia com **LYNPARZA** não é adequada para a associação com medicamentos anticâncer mielossuppressores.

Efeito de outros medicamentos no olaparibe

A eliminação do olaparibe é provavelmente independente da formulação, dessa forma, a interação medicamentosa da formulação em comprimidos e os achados de insuficiência dos órgãos foram extrapolados para informar o ajuste da dose da formulação em cápsulas de **LYNPARZA**.

Inibidores fortes e moderados da CYP3A

As CYP3A4/5 são as isoenzimas predominantemente responsáveis pela depuração metabólica do olaparibe. A coadministração de olaparibe (formulação em comprimidos) com um inibidor forte da CYP3A (itraconazol) aumentou a C_{max} de olaparibe em 42% e aumentou a AUC em 170%. Portanto, a utilização concomitante de itraconazol, bem como outros inibidores fortes da CYP3A, tais como, mas não limitados a telitromicina, claritromicina, inibidores da protease potenciados com ritonavir ou cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir e telaprevir com **LYNPARZA** não é recomendada (ver seção Advertências e Precauções).

O modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) mostrou que os inibidores moderados alteram a depuração do olaparibe e, portanto, o uso concomitante de inibidores moderados da CYP3A, tais como,

mas não se limitando a, ciprofloxacina, eritromicina, diltiazem, fluconazol e verapamil com **LYNPARZA** não é recomendado (ver seção Advertências e Precauções).

Se inibidores fortes ou moderados da CYP3A tiverem de ser coadministrados, a dose de **LYNPARZA** deve ser reduzida (ver seção Posologia e Modo de Usar).

Também não é recomendado o consumo de suco de toranja (*grapefruit*) durante o tratamento com **LYNPARZA**, uma vez que o mesmo é um inibidor da CYP3A.

Indutores fortes e moderados da CYP3A

A coadministração de olaparibe (formulação em comprimidos) com um indutor forte da CYP3A (rifampicina) diminuiu a C_{max} de olaparibe em 71% e a AUC em 87%. Portanto, é possível que os indutores da CYP3A possam diminuir substancialmente a eficácia clínica de **LYNPARZA** e, portanto, a utilização concomitante de indutores fortes, tais como, mas não limitados a fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital e Erva de São João (*Hypericum perforatum*) com **LYNPARZA** não é recomendada (ver seção Advertências e Precauções).

O modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) demonstrou que os indutores moderados da CYP3A diminuem a AUC do olaparibe em aproximadamente 50% e, portanto, não é recomendado o uso concomitante de indutores moderados da CYP3A, como o bosentano, efavirenz, etravirina, modafinila e nafcilina com **LYNPARZA**. Se for necessário coadministrar um indutor moderado da CYP3A, o médico deve estar ciente de uma potencial diminuição da eficácia do **LYNPARZA** (ver seção Advertências e Precauções).

A exposição ao olaparibe aumenta menos que proporcionalmente com a dose, portanto, a redução na exposição ao olaparibe, quando combinado com indutores do CYP3A, é superior àquela que seria alcançada com uma redução equivalente da dose.

Efeito de olaparibe em outros medicamentos

Interações CYP e UGT

Tanto a indução como a inibição da CYP3A4 foram demonstradas *in vitro*, no entanto, as simulações de PBPK e os dados clínicos sugerem que o efeito conclusivo do olaparibe *in vivo* é a fraca inibição da CYP3A. Portanto, deve-se ter cautela quando substratos sensíveis da CYP3A ou substratos com uma estreita faixa terapêutica (por exemplo, sinvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides de ergot, fentanila, pimozida, sirolimus, tacrolimus e quetiapina) são combinados com **LYNPARZA**. É recomendado o monitoramento clínico adequado para as pacientes que recebem substratos da CYP3A com uma faixa terapêutica estreita concomitantemente com **LYNPARZA**.

A indução da CYP1A2 e 2B6 foi demonstrada *in vitro* sendo a CYP2B6 mais provável de ser induzida a uma extensão clinicamente relevante. Dessa forma, a coadministração com **LYNPARZA** pode reduzir a exposição a substratos destas enzimas metabólicas.

O olaparibe produziu pouca/nenhuma inibição das UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, ou das CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 *in vitro*, e não é esperado que seja um inibidor tempo dependente clinicamente significativo de qualquer uma dessas enzimas CYP. O olaparibe inibiu UGT1A1 *in vitro*, no entanto, simulações de modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) sugerem que isso não é de importância clínica. Com base na avaliação usando atividade enzimática, o olaparibe não foi um indutor da CYP2C9 ou 2C19.

Interações com transportador de fármacos

O olaparibe também demonstrou ser um inibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K *in vitro*. A relevância clínica destes achados é desconhecida, entretanto, não pode ser excluída a possibilidade de **LYNPARZA** aumentar a exposição aos substratos de OATP1B1 (por exemplo, bosentana, glibenclamida, repaglinida, estatinas e valsartana), OCT1 (por exemplo metformina), OCT2 (por exemplo creatinina sérica), OAT3 (por exemplo, furosemida e metotrexato), MATE1 (por exemplo, metformina e cisplatina) e MATE2K (por exemplo metformina). Em particular, devem ser tomadas precauções se **LYNPARZA** for administrado em combinação com qualquer estatina.

O olaparibe *in vitro* é um substrato e inibe o transportador de efluxo P-gp (IC₅₀ = 76 µM). No entanto, com base na avaliação pelo modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK), o olaparibe não é um inibidor da P-gp *in*

vivo. Com base na avaliação de dados *in vitro* e dados clínicos, é improvável que a farmacocinética do olaparibe seja afetada pelos inibidores da P-gp.

Os dados *in vitro* também mostram que o olaparibe não é um substrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ou MRP2, é um inibidor fraco de BCRP e não é um inibidor de OATP1B3, OAT1 ou MRP2.

Interações com alimentos

O efeito de alimentos com olaparibe foi estudado. A coadministração com alimentos reduz a taxa de absorção (T_{max} atrasa em 2 horas) e aumenta a extensão de absorção do olaparibe (AUC aumenta em aproximadamente 20%).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LYNPARZA deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar e não utilizar se tiver sido congelado.

Durante o uso, **LYNPARZA** também deve ser armazenado em refrigerador (2 °C a 8 °C).

LYNPARZA tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

LYNPARZA é apresentado como cápsula dura branca, opaca, marcada com “OLAPARIB 50 mg” e o logotipo da AstraZeneca em tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **LYNPARZA** deve ser iniciado sob o acompanhamento de um médico experiente no uso de medicamentos anticâncer.

Antes de iniciar o tratamento as pacientes devem ter confirmação da presença de mutação (germinativa ou somática) no gene de susceptibilidade ao câncer de mama (BRCA). A presença de mutação BRCA deve ser determinada por um laboratório experiente utilizando um teste validado.

Modo de usar

VIA ORAL

LYNPARZA deve ser administrado com o estômago vazio (pelo menos 1 hora depois de uma refeição). Após a administração de **LYNPARZA**, **evitar alimentação por 2 horas**.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de **LYNPARZA** é 400 mg (oito cápsulas de 50 mg) administrada duas vezes ao dia, equivalente a uma dose diária total de 800 mg.

É recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base. Não há dados sobre retratamento com **LYNPARZA** após nova recidiva.

LYNPARZA também está disponível em comprimidos de 100 mg e 150 mg. Para informação sobre a posologia específica, consulte a bula de **LYNPARZA** Comprimidos. Os comprimidos e cápsulas não devem ser utilizados de forma intercambiável devido a diferenças na dosagem de cada formulação.

Dose esquecida



Se a paciente se esquecer de tomar uma dose de **LYNPARZA**, ela deve tomar a próxima dose normalmente, dentro do horário programado.

Ajuste de dose

Relacionado à Reações Adversas

O tratamento pode ser interrompido para tratar reações adversas e uma redução da dose pode ser considerada.

A redução de dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 400 mg).

Se uma redução adicional de dose for necessária, recomenda-se uma redução para 100 mg duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 200 mg).

Coadministração com inibidores da CYP3A

A utilização concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A não é recomendada, e o uso de agentes alternativos deve ser considerado. Se for necessário coadministrar um inibidor forte da CYP3A, a redução de dose recomendada de **LYNPARZA** é de 150 mg duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 300 mg). Se for necessário coadministrar um inibidor moderado da CYP3A, a redução de dose recomendada de **LYNPARZA** é de 200 mg duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 400 mg) (ver seções Interações Medicamentosas e Advertências e Precauções).

Populações especiais

Crianças ou adolescentes: **LYNPARZA** não é indicado para uso em pacientes pediátricas, pois a segurança e eficácia de **LYNPARZA** em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Idosos (> 65 anos): não é requerido ajuste da dose inicial para pacientes idosas. Os dados clínicos em pacientes com 75 anos ou mais são limitados.

Insuficiência Renal: para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 31 - 50 mL/min), a dose recomendada de LYNPARZA é de 300 mg duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 600 mg). LYNPARZA não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina \leq 30 mL/min), pois a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nestas pacientes. LYNPARZA pode ser administrado em pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina 51 - 80 mL/min) sem ajuste de dose (ver seção Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência Hepática: LYNPARZA pode ser administrado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (classificação de Child-Pugh A ou B) sem ajuste de dose (ver seção Propriedades Farmacocinéticas). LYNPARZA não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática severa (classificação de Child-Pugh C), pois a segurança a farmacocinética não foram estudadas nessas pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral das reações adversas ao medicamento

A monoterapia de LYNPARZA foi associada com achados laboratoriais e/ou diagnósticos clínicos de gravidade geralmente leve ou moderada (CTCAE grau 1 ou 2) e de um modo geral a descontinuação do tratamento não foi necessária.

Lista tabulada de reações adversas ao medicamento durante os Estudos Clínicos

O perfil de segurança é baseado em dados agrupados de 1826 pacientes com tumores sólidos, tratadas em monoterapia com LYNPARZA nos estudos clínicos na dose recomendada.

As seguintes reações adversas foram identificadas nos estudos clínicos completos em pacientes recebendo monoterapia com LYNPARZA, onde a exposição das pacientes é conhecida. As Reações Adversas ao Medicamento estão organizadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA) e então pelo seu termo MedDRA preferencial, na **Tabela 2**. Dentro de cada classe de sistema de órgão, os termos preferencias (TP) são classificados em ordem decrescente de frequência, e então em ordem decrescente de gravidade. As frequências da ocorrência de reações adversas são



definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); muito raro ($< 1/10000$) incluindo relatos isolados.

Tabela 2 Reações Adversas ao Medicamento reportadas nos Estudos Clínicos

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	Termo MedDRA	Descrição CIOMS / Frequência Geral (todos os graus CTCAE)	Frequência CTCAE de grau 3 e acima
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Anemia ^a	Muito comum	Muito comum
	Neutropenia ^a	Muito comum	Comum
	Leucopenia ^a	Muito comum	Comum
	Trombocitopenia ^a	Muito comum	Comum
	Linfopenia ^a	Comum	Incomum
Distúrbios do sistema imunológico	Erupção cutânea ^a	Comum	-
	Hipersensibilidade ^a	Incomum	-
	Dermatite ^a	Incomum	-
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito comum	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Tontura	Muito comum	Incomum
	Cefaleia	Muito comum	Incomum
	Disgeusia	Muito comum	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ^a	Muito comum	Incomum
	Dispneia ^a	Muito comum	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Vômito	Muito comum	Comum
	Diarreia	Muito comum	Comum
	Náusea	Muito comum	Comum
	Dispepsia	Muito comum	-
	Estomatite ^a	Comum	Incomum
	Dor abdominal superior	Muito comum	Incomum
Distúrbios gerais	Fadiga (incluindo astenia)	Muito comum	Comum

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA (CSO MedDRA)	Termo MedDRA	Descrição CIOMS / Frequência Geral (todos os graus CTCAE)	Frequência CTCAE de grau 3 e acima
Investigações	Aumento de creatinina sanguínea	Comum	Incomum
	Elevação do volume corpuscular médio	Incomum	-

^a Anemia inclui termos preferências (TPs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, anemia normocrômica, anemia normocítica normocrômica, anemia normocítica e diminuição da contagem de glóbulos vermelhos; Neutropenia inclui TPs de agranulocitose, neutropenia febril, contagem de granulócitos diminuída, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infecção neutropênica, sepse neutropênica e contagem de neutrófilos diminuída; Trombocitopenia inclui TPs de diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da produção de plaquetas, diminuição de plaquetas e trombocitopenia; Leucopenia inclui TPs de leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos; Linfopenia inclui TPs de contagem de linfócitos B diminuída, contagem de linfócitos diminuída, linfopenia e contagem de linfócitos T diminuída; Tosse inclui TPs de tosse e tosse produtiva; Erupção cutânea inclui TPs de erupção esfoliativa, erupção cutânea eritematosa generalizada, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção papular e erupção pruriginosa; Hipersensibilidade inclui TPs de hipersensibilidade ao medicamento e hipersensibilidade; Dermatite inclui TPs de dermatite, dermatite alérgica e dermatite esfoliativa; Dispneia inclui os TPs de dispneia e dispneia de esforço; Estomatite inclui TPs de úlcera aftosa, ulceração dos lábios e estomatite.

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade hematológica

Anemia e outras toxicidades hematológicas são geralmente de baixo grau (CTCAE grau 1 ou 2), entretanto, há relatos de CTCAE grau 3 e eventos mais elevados. A anemia foi a reação adversa de grau ≥ 3 de CTCAE mais comumente relatada nos estudos clínicos com o primeiro aparecimento geralmente relatado nos primeiros 3 meses de tratamento. Foi demonstrada uma relação exposição-resposta entre olaparibe e diminuição de hemoglobina. Em estudos clínicos com **LYNPARZA**, a incidência de CTCAE ≥ 2 (diminuição) em relação à linha de base de



hemoglobina foi de 20%, neutrófilos absolutos 20%, plaquetas 5%, linfócitos 30% e leucócitos 20% (todas % aproximadas).

A incidência de elevações no volume corpuscular médio de baixo para normal na linha de base para acima do limite superior normal foi de aproximadamente 55%. Os níveis pareciam voltar ao normal após a interrupção do tratamento e não parecem ter quaisquer consequências clínicas.

É recomendado o teste basal, seguido pelo monitoramento mensal da contagem sanguínea completa durante os primeiros 12 meses de tratamento e periodicamente após este período, para monitorar as alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento que possam exigir interrupção ou redução da dose e/ou tratamento posterior (ver seções advertências e precauções e posologia).

Outros Achados laboratoriais

Nos estudos clínicos com **LYNPARZA**, a incidência de CTCAE grau ≥ 2 (elevações) em relação à linha de base foi de aproximadamente 10% para a creatinina sanguínea. Os dados de um estudo duplo-cego controlado por placebo mostraram um aumento médio de 23% em relação à linha de base, permanecendo consistente ao longo do tempo e voltando à linha de base após a descontinuação do tratamento, sem sequelas clínicas aparentes. 90% das pacientes tinham valores de creatinina com CTCAE de grau 0 na linha de base e 10% com CTCAE de grau 1 na linha de base.

Náusea e vômito

A náusea foi relatada geralmente muito cedo, iniciando dentro do primeiro mês do tratamento com **LYNPARZA** na maioria das pacientes. O vômito foi relatado cedo, com início nos primeiros dois meses do tratamento com **LYNPARZA** na maioria das pacientes. Ambos náuseas e vômitos foram relatados como intermitentes para a maioria das pacientes.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem não foram estabelecidos e não há tratamento específico para casos de superdosagem com **LYNPARZA**. No caso de superdosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e tratar os sintomas da paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0255

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: Patheon Pharmaceuticals Inc. – Cincinnati – Ohio – EUA

Embalado por: AstraZeneca UK Limited – Macclesfield – Cheshire - Reino Unido

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

LYN010

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/06/2020.



AstraZeneca 

SAC

@ASTRAZENECA.COM

0800 014 5578

AstraZeneca 