



LYNPARZA® COMPRIMIDOS

olaparibe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LYNPARZA® COMPRIMIDOS

olaparibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 56 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 150 mg em embalagens com 56 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** contém 100 mg ou 150 mg de olaparibe.

Excipientes: copovidona, dióxido de silicone coloidal, manitol, fumarato de estearil sódico, hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto (apenas comprimido de 150 mg).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de ovário

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado como monoterapia para:

- tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), recentemente diagnosticado, de alto grau (grau 2 ou maior), avançado, com mutação BRCA, que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia em primeira linha, baseada em platina.
- tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário seroso (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário) ou endometrióide, de alto grau (grau 2 ou maior), recidivado, sensível à platina e que respondem (resposta completa ou parcial) à quimioterapia baseada em platina.

Câncer de Mama

LYNPARZA COMPRIMIDOS é indicado como monoterapia para:

- tratamento de pacientes adultos com câncer de mama metastático HER2 negativo, com mutação germinativa no gene BRCA (patogênica ou suspeitamente patogênica), previamente tratados com quimioterapia. Estes pacientes podem ter recebido quimioterapia em um cenário neoadjuvante, adjuvante ou metastático. Pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, devem ter sido tratados com uma terapia endócrina prévia ou serem considerados inadequados para terapia endócrina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento de manutenção de carcinoma de ovário avançado recentemente diagnosticado

O SOLO1 foi um estudo Fase III, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico, que comparou a eficácia de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (300 mg [2 comprimidos x 150 mg], duas

vezes ao dia) com placebo no tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado (estágio FIGO III-IV), seroso ou endometriode, de alto grau, com mutação BRCA (*BRCAm*). O estudo randomizou 391 pacientes (randomização 2:1: 260 olaparibe e 131 placebo) que estavam em resposta (RC [resposta completa] ou RP [resposta parcial]) após o término da primeira linha de quimioterapia contendo platina. As pacientes foram estratificadas pela resposta à primeira linha de quimioterapia com platina (RC ou RP). O tratamento foi mantido por 2 anos ou até a progressão da doença de base. Para pacientes que permaneceram em resposta clínica completa (isto é, sem evidência radiológica da doença), a duração máxima do tratamento foi de 2 anos, no entanto, as pacientes que continuavam sem evidência de progressão da doença, isto é, a doença se mantinha estável, puderam continuar a receber LYNPARZA além dos 2 anos.

Pacientes com mutações BRCA foram identificadas tanto por meio de teste germinativo no sangue, via teste local ou central (isto é, testes Myriad Integrated *BRCAAnalysis*[®], Myriad *BRCAAnalysis CDx*[®], China BGI) ou por meio de teste em amostras do tumor usando um teste local. O status *BRCAm* de todas as pacientes foi confirmado, quando possível, usando o teste Myriad Integrated *BRCAAnalysis*[®], o teste Myriad *BRCAAnalysis CDx*[®] ou o teste do Estudo Clínico da Foundation Medicine, *FoundationOne CDx*[™].

No SOLO1, 389 pacientes eram *BRCAm* germinativo e 2 pacientes *BRCAm* somático.

Características demográficas e de base foram geralmente bem balanceadas entre os braços de tratamento com olaparibe e placebo. A idade mediana foi de 53 anos em ambos os braços. Câncer de ovário foi o tumor primário em 85% das pacientes. O tipo histológico mais comum foi seroso (96%) e a histologia endometriode foi reportada em 2% das pacientes. A maioria das pacientes apresentavam status de desempenho ECOG 0 (78%). Todas as pacientes tinham recebido terapia baseada em platina em primeira linha; resposta a quimioterapia prévia com platina foi completa em 82% e parcial em 18% das pacientes. 93% das pacientes foram randomizadas dentro de 8 semanas após a última dose de quimioterapia com base em platina.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS), definida como o tempo desde a randomização até a progressão, determinada pela avaliação do investigador usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1. ou morte. Desfechos secundários de eficácia incluíram tempo da randomização até segunda progressão ou morte (PFS2); sobrevida global (OS), tempo da randomização até primeira terapia antineoplásica subsequente ou morte (TFST) e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). As pacientes

tiveram avaliação do tumor no início e a cada 12 semanas por 3 anos e então, a cada 24 semanas em relação à data de randomização, até a progressão radiológica objetiva da doença.

O estudo demonstrou uma melhora clinicamente relevante e estatisticamente significativa na PFS avaliada pelo investigador para o olaparibe comparado ao placebo, com uma razão de risco (HR) de 0,30 (95% IC 0,23 – 0,41; $p < 0,0001$; a mediana não foi alcançada para olaparibe vs. 13,8 meses para placebo). Com base nas estimativas Kaplan-Meier, a proporção de pacientes que estavam livres de progressão aos 12, 24 e 36 meses foram 88%, 74% e 60% para olaparibe vs. 51%, 35% e 27% para placebo; a mediana do tempo de acompanhamento foi de 41 meses para ambos os braços de tratamento. A avaliação da PFS pelo investigador foi suportada por uma revisão radiológica cega central e independente (BIRC) da PFS (HR 0,28; 95% IC 0,20-0,39; $p < 0,0001$; mediana não alcançada para olaparibe vs. 14,1 meses para placebo). Uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na PFS2 foi também observada com uma HR de 0,50 (95% IC 0,35-0,72; $p = 0,0002$; mediana não alcançada para olaparibe vs. 41,9 meses para placebo), indicando que o benefício observado com o olaparibe continuou a ser evidente mesmo com o uso de terapias subsequentes (veja Tabela 1).

No momento da análise de PFS, dados interinos de OS eram imaturos com eventos em 82/391 (21%) das pacientes (HR 0,95; 95% IC 0,60-1,53; $p = 0,8903$; medianas não alcançadas). Uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa no TFST foi observado nas pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 1).

Tabela 1 **Resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com câncer de ovário avançado, BRCA mutado, recentemente diagnosticado no SOLO1**

	Olaparibe 300 mg 2x/d	Placebo
PFS (51% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Tempo mediano (meses)	NR	13,8
Livre de progressão aos 12 meses (%) ^a	88	51
Livre de progressão aos 24 meses (%) ^a	74	35
Livre de progressão aos 36 meses (%) ^a	60	27
HR (IC 95%) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Valor de p (bilateral)	$p < 0,0001$	
PFS2 (31% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	69:260 (27)	52:131 (40)

	Olaparibe 300 mg 2x/d	Placebo
Tempo mediano (meses)	NR	41,9
HR (IC 95%) ^b		0,50 (0,35-0,72)
Valor de p (bilateral)		p=0,0002
OS interina (21% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	55:260 (21)	27:131 (21) ^c
Tempo mediano (meses)	NR	NR
HR (IC 95%) ^b		0,95 (0,60-1,53)
Valor de p (bilateral)		p=0,8903
TFST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Tempo mediano (meses)	51,8	15,1
HR (IC 95%) ^b		0,30 (0,22-0,40)
Valor de p (bilateral)		p<0,0001

^a Estimativas Kaplan-Meier.

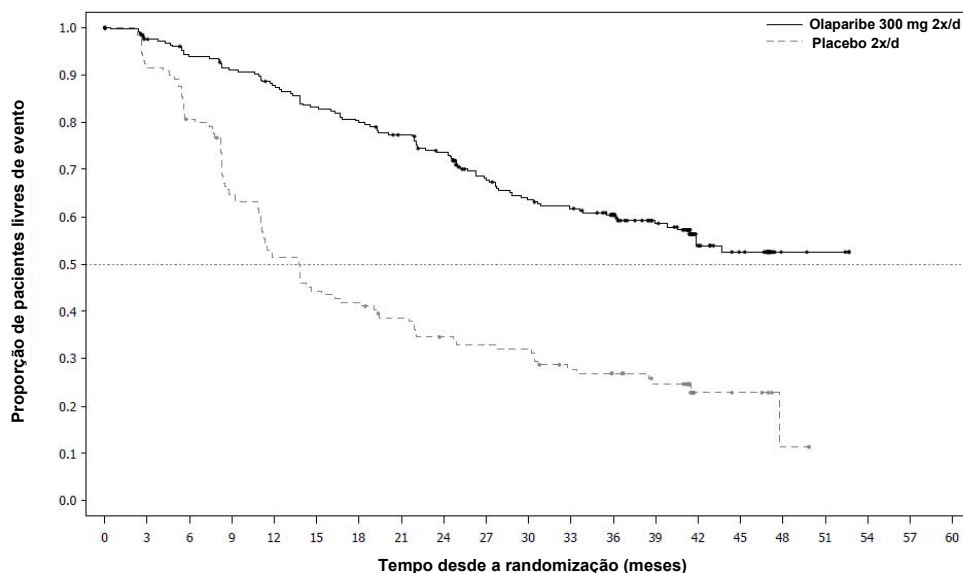
^b Valor <1 é favorável ao olaparibe. A análise foi realizada usando modelo de riscos proporcionais de Cox, incluindo resposta (RC ou RP) à quimioterapia prévia com platina como uma covariante.

^c De 94 pacientes no braço placebo que receberam terapia subsequente, 49 (52%) receberam um inibidor da PARP

* Não controlado para multiplicidade.

2x/d Duas vezes ao dia; NR não alcançado; IC Intervalo de confiança

Figura 1 SOLO1: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS em pacientes com câncer de ovário avançado, BRCA mutado, recentemente diagnosticado (51% maturidade – avaliação pelo investigador)



Número de pacientes sob risco:

Comprimidos de olaparibe 300 mg 2x/d

260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0

Comprimidos de placebo 2x/d

131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0

Não houve diminuição na HRQoL em relação ao início, para as pacientes tratadas com olaparibe durante o período de tratamento de 24 meses, e não houve diferenças clinicamente relevantes na HRQoL comparado com as pacientes tratadas com placebo, conforme avaliado pela alteração do basal no *Trial Outcome Index* (TOI) do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian* (FACT-O).

Carcinoma de ovário recidivado sensível à platina (PSR)

A eficácia de LYNPARZA no contexto do tratamento de manutenção em carcinoma de ovário recidivado, de trompa de Falópio ou peritoneal primário, sensível à platina (PSR) é corroborada por 2 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, em pacientes com carcinoma PSR e *BRCA*-mutadas (SOLO2) e em pacientes com carcinoma PSR, mutadas e não mutadas para *BRCA* (Estudo 19). Em ambos os estudos, foram recrutadas pacientes PSR que demonstravam resposta após o término da quimioterapia à base de platina, e cuja doença recidivou > 6 meses após o término da penúltima quimioterapia à base de platina. As pacientes não poderiam ter recebido tratamento anterior com olaparibe ou outro inibidor da PARP. Pacientes poderiam ter

recebido bevacizumabe anteriormente, exceto em regimes que imediatamente antecederam à randomização. Pacientes com mutações *BRCA* foram identificadas por teste germinativo em sangue via teste local, ou pelo teste Myriad CLIA Integrated BRCA*Analysis*[®], ou por teste de uma amostra tumoral usando um teste local ou um teste realizado pela Foundation Medicine.

Estudo SOLO2 (D0816C00002) em pacientes PSR com mutação no BRCA

O estudo comparou a eficácia do tratamento de manutenção de **LYNPARZA** (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] duas vezes ao dia), versus o tratamento com placebo administrado até a progressão, em 295 pacientes com câncer de ovário seroso de alto grau ou endometrióide e PSR (randomização 2:1: 196 olaparibe e 99 placebo) que demonstravam resposta (RC ou RP) após o término da quimioterapia contendo platina. Todas as pacientes tinham evidência de mutação *BRCA* germinativa (*gBRCAm*) no basal.

O desfecho primário foi a PFS determinada pela avaliação do investigador usando RECIST 1.1. Desfechos secundários de eficácia incluíram PFS2; OS; tempo da randomização até descontinuação do tratamento ou morte (TDT); TFST; tempo da randomização até o início da segunda terapia antineoplásica subsequente ou morte (TSST); e HRQoL.

O estudo atingiu o objetivo primário, demonstrando uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na PFS avaliada pelo investigador para olaparibe em comparação com placebo com uma HR de 0,30 (IC 95% 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediana de 19,1 meses para olaparibe vs. 5,5 meses para placebo). A avaliação pelo investigador de PFS foi corroborada com uma revisão radiológica cega central e independente de PFS (HR 0,25; IC 95% 0,18-0,35; $p < 0,0001$; mediana de 30,2 meses para olaparibe vs. 5,5 meses para placebo). Em 2 anos, 43% das pacientes tratadas com olaparibe permaneceram livres de progressão em comparação com apenas 15% das pacientes tratadas com placebo. Uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na PFS2 também foi observada com um HR de 0,50 (IC 95% 0,34-0,72; $p = 0,0002$; mediana não atingida para olaparibe vs. 18,4 meses para placebo), indicando que o benefício observado continuou a ser evidente mesmo com o uso de terapias subsequentes. OS interina foi imatura com eventos em apenas 24% das pacientes (HR 0,80; IC 95% 0,50-1,31; $p = 0,4267$; medianas não atingidas). Melhoras clinicamente e estatisticamente significativas na TDT, TFST e TSST também foram observadas em pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 2).

Um resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com câncer de ovário PSR *gBRCAm* no SOLO2 é apresentado na Tabela 2.

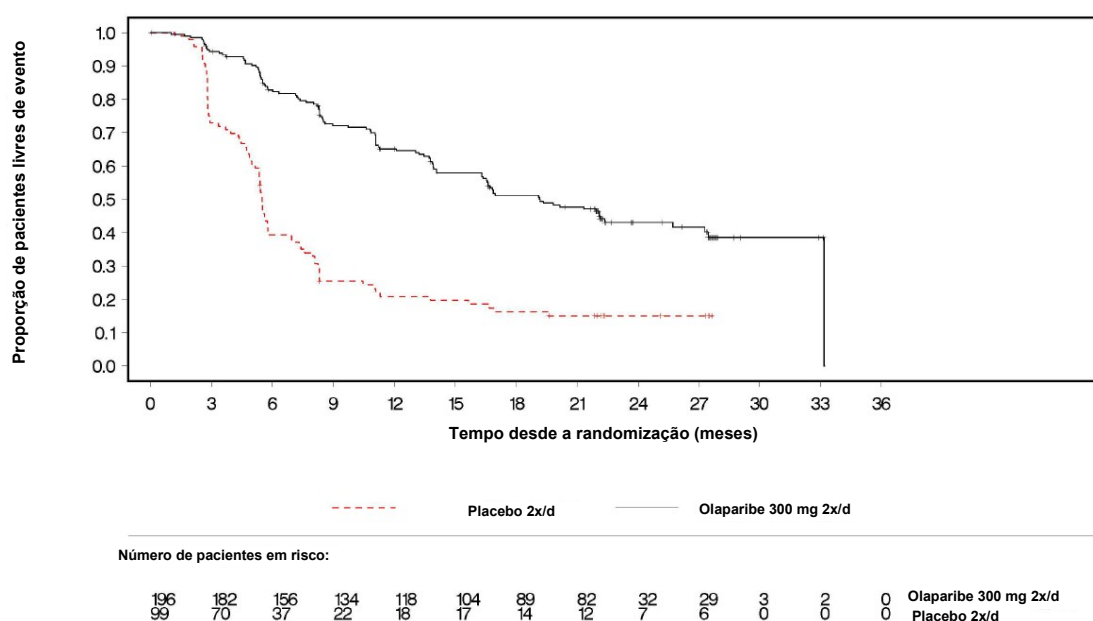
Tabela 2 Resumo dos principais achados de eficácia para pacientes com câncer de ovário PSR *gBRCAm* no SOLO2

	Olaparibe 300 mg comprimido 2x/d	Placebo
PFS (63% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Tempo mediano (meses)	19,1	5,5
HR (IC 95%) ^a		0,30 (0,22-0,41)
Valor de p (bilateral)		p<0,0001
PFS2 (40% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Tempo mediano (meses)	NA	18,4
HR (IC 95%) ^a		0,50 (0,34-0,72)
Valor de p (bilateral)		p=0,0002
OS Interina (24% maturidade)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	45:196 (23)	27:99 (27) ^b
Tempo mediano (meses)	NA	NA
HR (IC 95%) ^a		0,80 (0,50-1,31)
Valor de p (bilateral)		p=0,4267
TFST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Tempo mediano (meses)	27,9	7,1
HR (IC 95%) ^a		0,28 (0,21-0,38)
Valor de p* (bilateral)		p<0,0001
TDT		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	112:196 (57)	86:99 (87)
Tempo mediano (meses)	19,4	5,6
HR (IC 95%) ^a		0,31 (0,23-0,42)
Valor de p* (bilateral)		p<0,0001
TSST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	68:196 (35)	60:99 (61)
Tempo mediano (meses)	NA	18,2
HR (IC 95%) ^a		0,37 (0,26-0,53)
Valor de p* (bilateral)		p<0,0001

* Não controlado para multiplicidade

- ^a Valor <1 é favorável ao olaparibe. A análise foi realizada usando um modelo de riscos proporcionais de Cox incluindo resposta à quimioterapia prévia contendo platina (RC ou RP) e o tempo para progressão da doença (>6-12 meses e >12 meses) na penúltima quimioterapia à base de platina como covariantes.
- ^b Aproximadamente um terço das pacientes tratadas com placebo (28/99; 28,3%) recebeu um inibidor de PARP subsequente.
- 2x/d Duas vezes ao dia; NA= Não atingido; OS= sobrevida geral; PFS= sobrevida livre de progressão; IC= intervalo de confiança; TDT= Tempo da randomização até descontinuação do tratamento ou morte; TFST=Tempo da randomização até início da primeira terapia subsequente ou morte; PFS2= tempo da randomização até segunda progressão; TSST=Tempo da randomização até início da segunda terapia subsequente ou morte.

Figura 2 SOLO2: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS em pacientes com câncer de ovário PSR gBRCAm (63% maturidade – avaliação pelo investigador)



2x/d= Duas vezes ao dia; PFS= Sobrevida livre de progressão

Não houve diferença na HRQoL entre os grupos tratados com olaparibe e placebo, conforme avaliado pela alteração do basal no *Trial Outcome Index (TOI)* do *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian (FACT-O)* ao longo de 12 meses (diferença estimada - 0,03; IC 95%: -2,191; 2,2126; p= 0,9765).

Estudo 19 (D0810C00019) em pacientes PSR

O estudo comparou a eficácia do tratamento de manutenção com **LYNPARZA** cápsulas (400 mg [8 cápsulas de 50 mg] duas vezes ao dia), versus tratamento com placebo administrados até a progressão em 265 pacientes (136 olaparibe e 129 placebo) PSR, que demonstraram resposta (RC ou RP) após o término da quimioterapia contendo platina. O desfecho primário foi PFS com base na avaliação pelo investigador usando RECIST 1.0. Os desfechos

secundários de eficácia incluíram OS, taxa de controle da doença (DCR), HRQoL e sintomas relacionados à doença. Análises exploratórias TFST e TSST também foram realizadas.

O estudo atingiu o objetivo primário, demonstrando uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante em PFS para olaparibe em comparação com placebo com um HR de 0,35 (IC 95% 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana de 8,4 meses para olaparibe vs. 4,8 meses para placebo). Na análise final [data cut off (DCO) 9 de maio de 2016] para OS 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. TFST e TSST também foram mais longos para pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 3).

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 *BRCAm*, a HR para a melhora em PFS foi 0,18 (IC 95% 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana de 11,2 meses para olaparibe vs. 4,3 meses para placebo). Para desfecho secundário de OS, a HR para olaparibe vs. placebo foi 0,62 (IC 95% 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana de 34,9 meses para olaparibe vs. 30,2 meses para placebo). No grupo tratado com olaparibe, 28,4% das pacientes permaneceram no tratamento durante ≥ 2 anos e 14,9% durante ≥ 5 anos. No grupo tratado com placebo, 8,1% das pacientes permaneceram no tratamento durante ≥ 2 anos e 1,6% durante ≥ 5 anos. TFST e TSST também foram mais longos para pacientes tratadas com olaparibe (Tabela 3).

Um resumo dos principais achados de eficácia no Estudo 19 para todas as pacientes e pacientes com câncer de ovário PSR *BRCAm* é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 Resumo dos principais achados de eficácia no Estudo 19 para todas as pacientes e pacientes com câncer de ovário PSR *BRCAm*

	Todas as pacientes		<i>BRCA</i> -mutada	
	Olaparibe 400 mg comprimido 2x/d	Placebo	Olaparibe 400 mg comprimido 2x/d	Placebo
PFS – DCO 30 de junho de 2010				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)
Tempo mediano (meses)	8,4	4,8	11,2	4,3
HR (IC 95%) ^a	0,35 (0,25–0,49)		0,18 (0,10–0,31)	
Valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
OS - DCO 09 de maio de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^b
Tempo mediano (meses)	29,8	27,8	34,9	30,2
HR (IC 95%) ^a	0,73 (0,55–0,95)		0,62 (0,42–0,93)	
Valor de p* (bilateral)	p=0,02138		p=0,02140	
TFST – DCO 09 de maio de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)
Tempo mediano (meses)	13,3	6,7	15,6	6,2
HR (IC 95%) ^a	0,39 (0,30–0,52)		0,33 (0,22–0,49)	
Valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
TSST – DCO 09 de maio de 2016				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	104:136 (77)	119:128 (93)	53:74 (72)	56:62 (90)
Tempo mediano (meses)	19,1	14,8	21,4	15,3
HR (IC 95%) ^a	0,53 (0,40–0,69)		0,43 (0,29–0,64)	
Valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p= 0,00003	

* Não foram aplicadas estratégias de multiplicidade para análises de subgrupo ou para Todas as pacientes TFST e TSST.

^a HR= 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 à terapia final de platina como covariantes.

- ^b Aproximadamente um quarto das pacientes tratadas com placebo do subgrupo *BRCA*-mutado (14/62; 22,6%) recebeu um inibidor da PARP subsequente.
- 2x/d Duas vezes ao dia; OS= Sobrevida global; PFS= Sobrevida livre de progressão; DCO= Corte de dados; IC= Intervalo de confiança; TFST=Tempo da randomização até início da primeira terapia subsequente ou morte; TSST= Tempo da randomização até início da segunda terapia subsequente ou morte.

Na população geral, a DCR em 24 semanas foi de 53% e 25% para pacientes nos grupos olaparibe e placebo, respectivamente e na população *BRCAm* foi de 57% e 24% para pacientes nos 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.

Câncer de mama metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene *BRCA* (gBRCAm)

Estudo OlympiAD (D0819C00003) em pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com mutação gBRCA

O estudo Fase III randomizado, aberto, controlado, comparou a eficácia de olaparibe (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] duas vezes ao dia), administrado até a progressão, com um braço comparador de quimioterapia à escolha do médico (capecitabina, eribulina ou vinorelbina). No estudo, 302 pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com gBRCAm, que receberam previamente até duas linhas de tratamento da doença metastática foram randomizados (randomização 2:1; 205 olaparibe e 97 comparador). Os pacientes foram estratificados com base no recebimento de regimes prévios de quimioterapia para o câncer de mama metastático, receptor de estrogênio (ER) e/ou receptor de progesterona (PgR) positivos vs ER e PgR negativos, platina prévia para câncer de mama. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS), avaliada pelo BICR utilizando RECIST 1.1. Desfechos secundários incluíram PFS2, sobrevida global (OS), taxa de resposta objetiva (ORR) e qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL).

Todos os pacientes tinham recebido tratamento prévio com antraciclina (exceto quando contraindicado) e um taxano nos cenários neoadjuvante, adjuvante ou metastático. Terapia prévia com platina para câncer de mama metastático foi permitida desde que não houvesse evidência de progressão da doença durante o tratamento com platina. Terapia prévia com platina no grupo neoadjuvante foi permitida desde que a última dose tivesse sido recebida pelo menos 12 meses antes da randomização. Pacientes não deveriam ter recebido olaparibe prévio ou

outro tratamento com inibidor da PARP. Pacientes com tumor positivo ao ER e/ou PgR deveriam ter recebido e progredido em pelo menos uma terapia endócrina (adjuvante ou metastática), ou ter tido doença para a qual o médico acreditava não ser apropriada a terapia endócrina. Pacientes tinham avaliações do tumor inicial e a cada 6 semanas pelas primeiras 24 semanas e então, a cada 12 semanas em relação à data de randomização, até a progressão objetiva radiológica da doença.

O estudo alcançou seu objetivo primário, demonstrando uma melhora estatística e clinicamente significativa em PFS para os pacientes tratados com olaparibe, em relação àqueles no braço comparador, com HR de 0,58 (IC 95% 0,43-0,80; p=0,0009; mediana 7 meses para olaparibe vs. 4,2 meses para comparador) (Tabela 4).

Uma melhora estatística e clinicamente significativa em PFS2 também foi observada com HR de 0,57 (IC 95% 0,40-0,83; p=0,0033; mediana 13,2 meses para olaparibe vs. 9,3 meses para comparador), indicando que o benefício observado com olaparibe continua a ser evidente, mesmo com o uso de terapias subsequentes. Na população de pacientes com doença mensurável (77%), a ORR nos pacientes tratados com olaparibe foi 60% (95% IC 52,0-67,4) e nos pacientes que receberam comparador, 29% (95% IC 18,3-41,3). O tempo mediano para início da resposta foi de 47 dias para olaparibe e 45 dias para o comparador. A duração mediana da resposta foi 6,4 meses para olaparibe e 7,1 meses para o comparador. A sobrevida global tinha 64% de maturidade no momento da análise final de OS (DCO 25 setembro 2017). A HR da OS que comparou olaparibe ao comparador foi 0,90 (IC 95% 0,66-1,23; p=0,5131; mediana 19,3 meses para olaparibe vs. 17,1 meses para o comparador). A mediana do tempo de acompanhamento nos pacientes censurados foi de 25,3 meses para olaparibe vs. 26,3 meses para o comparador. Resultados consistentes foram observados entre os subgrupos de pacientes.

Tabela 4 **Resumo dos principais achados de eficácia no Estudo OlympiAD para pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com gBRCAm**

	Olaparibe 300 mg 2x/d	Quimioterapia à escolha do médico
PFS (77% maturidade) - DCO 09 dezembro 2016		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Tempo mediano (meses)	7,0	4,2
HR (IC 95%) ^a		0,58 (0,43-0,80)
Valor de p* (bilateral)		P=0,0009
PFS2 (52% maturidade) - DCO 09 dezembro 2016		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	104:205 (51)	53:97 (55)
Tempo mediano (meses)	13,2	9,3

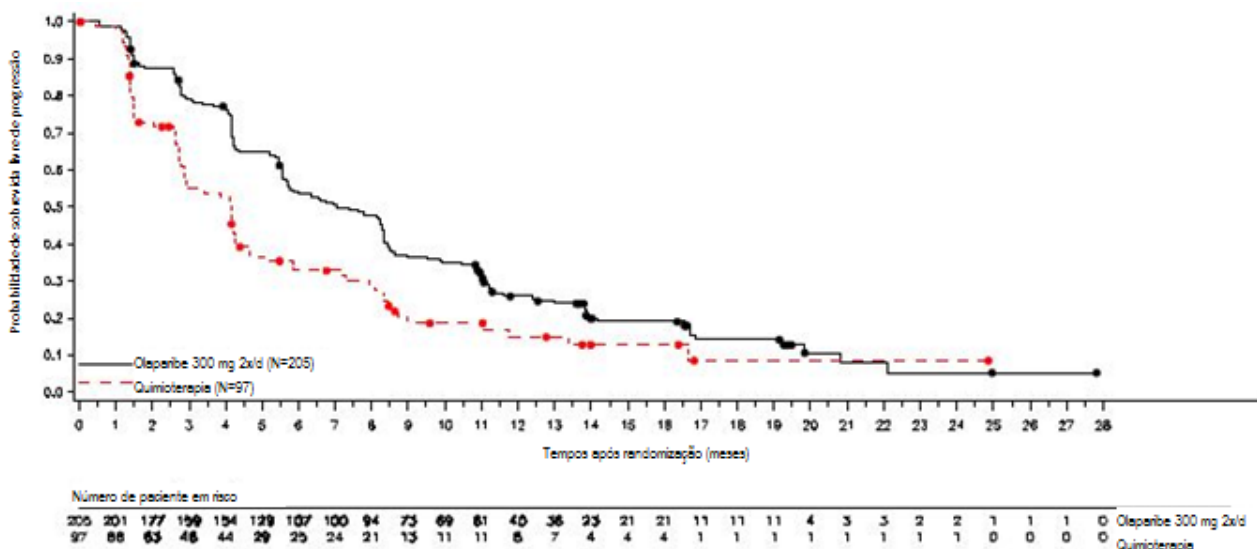
HR (IC 95%) ^a	0,57 (0,40-0,83)	
Valor de p* (bilateral)	P=0,0033	
OS (64% maturidade) - DCO 25 setembro 2017		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
Tempo mediano (meses)	19,3	17,1
HR (IC 95%) ^a	0,90 (0,66-1,23)	
Valor de p* (bilateral)	p=0,5131	
ORR - DCO 09 dezembro 2016		
Número de pacientes que apresentaram resposta objetiva:	100/167 (60)	19/66 (29)
Número total de paciente com doença mensurável (%)		
IC 95%	52,0 to 67,4	18,3 to 41,3
Resposta completa (%)	15:167 (9)	1:66 (2)
Resposta parcial (%)	85:167 (51)	18:66 (27)

^a A quimioterapia de escolha do médico consistia em qualquer uma entre capecitabina, eribulina ou vinorelbina.

^b Aproximadamente um décimo dos pacientes no grupo de escolha do médico (8/97; 8,2%) recebeu um inibidor da PARP subsequente.

2x/d Duas vezes ao dia; IC= Intervalo de confiança; DCO= Corte de dados; HR=Razão de risco; ORR=Taxa de resposta objetiva; OS= Sobrevida global; PFS=Sobrevida livre de progressão; PFS2= Tempo até segunda progressão ou morte.

Figura 3 OlympiAD: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS em pacientes com câncer de mama metastático HER2 negativo com gBRCAm (77% maturidade)



Uma diferença significativa no estado de saúde global/QoL (avaliado por meio do questionário EORTC QLQ-C30, o qual utiliza uma escala de pontos de 0-100) a favor de olaparibe foi observada (diferença

média ajustada na variação em relação à pontuação inicial foi 7,5 pontos (IC 95%: 2,48-12,44; $p=0,0035$). Tempo para deterioração (diminuição de ≥ 10 pontos do início) na pontuação do estado de saúde global/QoL foi estatística e significativamente mais longo no braço do olaparibe (HR 0,44; IC 95%: 0,25-0,77, $p=0,0043$; mediana não alcançada para olaparibe vs 15,3 meses para o braço comparador). Durante o período de tratamento, a proporção de pacientes com melhora clinicamente significativa (aumento de ≥ 10 pontos do início) na pontuação do estado de saúde global/QoL foi de 33,7% ($n=69$) no braço de olaparibe e 13,4% ($n=13$) no braço comparador.

Efeito no intervalo QT

Não há efeito clinicamente relevante de olaparibe na repolarização cardíaca (conforme avaliado por um efeito no intervalo QT), após administração múltipla de 300 mg de olaparibe, duas vezes ao dia.

Referências bibliográficas

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Epub 2017 Jul 25.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105535. Epub 2012 Mar 27.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):852-61. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1. Epub 2014 May 31.

Ledermann J, Harter P, Gourley C. Correction to *Lancet Oncol* 2014; 15: 856. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):e158. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70153-1.

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016 Nov 22;115(11):1313-1320. doi: 10.1038/bjc.2016.348. Epub 2016 Nov 8.

Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte PF. Olaparib for metastatic germline BRCA-mutated breast cancer (OlympiAD). *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4

Robson M, et al. OlympiAD final overall survival: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline *BRCA* mutation (g*BRCA*m). *AACR 2018*, 2018 Apr 18; <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4562/presentation/11138>.

Moore K, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Oct 21; DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O olaparibe é um potente inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) 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 PARP 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 fita dupla de DNA, quando a forquilha de replicação encontra a ligação

PARP-DNA. Em células normais, a via de reparo por recombinação homóloga é efetiva no reparo desta quebra da fita dupla de DNA. Em cânceres, com ausência de componentes funcionais de reparo por recombinação homóloga, como BRCA1 ou 2, as quebras da fita dupla de DNA não podem ser reparadas com precisão ou efetividade. Em vez disso, vias alternativas e propensas a erros são ativadas, como a via clássica 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. Na ausência de mutações BRCA1 ou BRCA2, a via de reparo por recombinação homóloga pode estar comprometida por outros mecanismos, apesar da aberração causal e penetrância não terem sido completamente elucidadas. A ausência total da via de reparo por recombinação homóloga funcional é um dos principais determinantes da sensibilidade à platina no câncer de ovário e outros cânceres.

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 apenas com platina, o que se correlaciona com o período do tratamento de manutenção com olaparibe.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

A farmacocinética de olaparibe na dose de 300 mg em comprimidos é caracterizada por uma depuração plasmática aparente de aproximadamente 7 L/h, um volume de distribuição aparente de aproximadamente 158 L e uma meia-vida terminal de 15 horas. Com administração múltipla, uma razão de acúmulo de AUC de 1,8 foi observada e o PK pareceu ser dependente do tempo em pequena extensão.

Absorção

Após a administração oral de olaparibe via formulação em comprimido (2 x 150 mg), a absorção é rápida com pico de concentrações plasmáticas tipicamente obtido 1,5 horas após a administração.

A administração concomitante com alimento diminuiu a taxa (t_{max} com atraso em 2,5 horas e C_{max} reduzida em aproximadamente 21%), mas não afetou significativamente a extensão da absorção de olaparibe (razão de AUC

do tratamento 1,08; IC 90%: 1,01, 1,16). Conseqüentemente, pacientes devem tomar **LYNPARZA COMPRIMIDOS** independente da refeição (ver seção Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

A ligação *in vitro* de olaparibe às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 82% em 10 µg/mL, a qual é aproximadamente a $C_{máx}$.

In vitro, a ligação às proteínas plasmáticas em humanos de olaparibe foi dependente da dose; 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 ligado à albumina foi aproximadamente 56%, independentemente das concentrações de olaparibe. Usando o mesmo ensaio, a fração ligada à glicoproteína ácida alfa-1 foi 29% em 10 µg/mL, com uma tendência de ligação diminuída em concentrações maiores.

Metabolismo

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

Após a administração de ^{14}C -olaparibe em pacientes do sexo feminino, o olaparibe na forma inalterada demonstrou ser responsável pela maior parte da radioatividade circulante 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 a reações de oxidação 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. Uma fração do anel piperazin-3-ol aberto e dois metabólitos mono-oxigenados (aproximadamente 10% cada) foram os principais componentes circulantes, com um dos metabólitos mono-oxigenados também sendo o principal metabólito excretado (6% e 5% da radioatividade urinária e fecal, respectivamente).

Eliminação

Após uma única dose de ^{14}C -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

Em análises de farmacocinética baseadas na população, idade, gênero, peso corporal ou etnia (incluindo pacientes brancos e japoneses) dos pacientes não foram covariáveis significativas.

Efeito na insuficiência renal

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe à pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina: 51 a 80 mL/min), estas apresentaram um aumento da AUC de 24% e da C_{max} de 15%, em comparação com pacientes com função renal normal.

Não é necessário ajuste da dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** para pacientes com insuficiência renal leve.

Após uma dose oral única de 300 mg de olaparibe à pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina: 31 a 50 mL/min), estas 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 COMPRIMIDOS** em pacientes com insuficiência renal moderada (ver seção Posologia e Modo de Usar).

Olaparibe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal (depuração de creatinina ≤ 30 mL/min).

Efeito na insuficiência hepática

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

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 *ex vivo* utilizando células de medula óssea humana também confirmaram que olaparibe é citotóxico para células de medula óssea humana.

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 levou ao 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 tratados 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 COMPRIMIDOS** 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 tempo, para monitorar alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento (ver seção Reações Adversas).

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

Síndrome mielodislásica/Leucemia mieloide aguda

A incidência de Síndrome mielodislásica/Leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) foi $<1,5\%$ em pacientes tratados em monoterapia com **LYNPARZA** nos estudos clínicos, incluindo o acompanhamento da sobrevida a longo prazo e a maioria dos eventos teve desfecho fatal. Todos os pacientes tinham fatores potenciais de contribuição para o desenvolvimento de SMD/LMA e receberam quimioterapias prévias à base de platina. Muitos receberam também outros tratamentos que danificam o DNA. A maioria dos relatos foram em pacientes com mutação germinativa do gene BRCA (gBRCAm) e alguns dos 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



LYNPARZACOMPRIMIDOS, é recomendado que **LYNPARZA COMPRIMIDOS** seja descontinuado e que os pacientes sejam tratados adequadamente.

Pneumonite

Pneumonite foi relatada em < 1,0 % dos pacientes tratados 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 prévias). Ocorreram eventos com desfecho fatal quando **LYNPARZA** foi usado em combinação com outras terapias nos estudos clínicos. Se os 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 COMPRIMIDOS** deve ser interrompido e uma investigação deve ser iniciada imediatamente. Se a pneumonite for confirmada, o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser descontinuado e o paciente deve ser tratado adequadamente.

Interação com outros medicamentos

A coadministração de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** 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 COMPRIMIDOS** deve ser reduzida (ver seção Posologia e Modo de Usar).

A coadministração de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** com indutores fortes ou moderados da CYP3A não é recomendada. No caso de uma paciente que já recebe **LYNPARZA COMPRIMIDOS** necessitar de tratamento com um indutor forte ou moderado da CYP3A, o médico deve estar ciente de que a eficácia de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** 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 COMPRIMIDOS** foram relatadas astenia, fadiga e tontura e

os 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. As parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam tomando **LYNPARZA COMPRIMIDOS** também devem evitar a gravidez. Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas.

Se uma paciente ou uma parceira de paciente do sexo masculino que esteja recebendo **LYNPARZA COMPRIMIDOS** engravidar, ela deve ser informada do potencial risco ao feto ou potencial risco de perda da gravidez.

Toxicidade Embriofetal

Com base no mecanismo de ação (inibição de PARP), **LYNPARZA COMPRIMIDOS** pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. Estudos não-clínicos em ratos demonstraram que olaparibe causa efeitos adversos sobre a sobrevivência embriofetal e induz expressivas malformações do feto quando exposto a doses abaixo da dose humana de 300 mg duas vezes ao dia.

LYNPARZA COMPRIMIDOS 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 COMPRIMIDOS** e por até 6 meses após receberem a última dose do medicamento. Pacientes do sexo masculino e suas parceiras com potencial para engravidar, devem ser aconselhados a sempre utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e por até 3 meses após receber a última dose do medicamento.

Contracepção e teste de gravidez

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceptivo efetivo durante a terapia com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e por até 6 meses 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 6 meses após receber a última dose do medicamento.

Não é conhecido se o olaparibe ou seus metabólitos são encontrados no líquido seminal. Pacientes do sexo masculino devem usar preservativos durante o tratamento e por 3 meses após receberem a última dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, quando tiverem relações sexuais com mulheres grávidas ou com potencial para engravidar. Parceiras de pacientes do sexo masculino também devem utilizar métodos contraceptivos efetivos se tiverem potencial para engravidar. Pacientes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e por 3 meses após receberem a última dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**.

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 COMPRIMIDOS** e por até um mês após receberem a última dose do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos clínicos de olaparibe em combinação com outros medicamentos antineoplásicos, incluindo agentes que danificam o DNA, indicam um potenciação e prolongamento da toxicidade mielossupressiva. A dose recomendada para monoterapia com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** não é adequada para a associação com medicamentos antineoplásicos mielossupressores.

Efeito de outros medicamentos no olaparibe

Inibidores fortes e moderados da CYP3A

As CYP3A4/5 são as isoenzimas predominantemente responsáveis pela depuração metabólica do olaparibe. A coadministração de olaparibe 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 COMPRIMIDOS** não é recomendada (ver seção Advertências e Precauções).

O modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) mostrou que os inibidores moderados irão alterar a depuração do olaparibe e, portanto, o uso concomitante de inibidores moderados da CYP3A, tais como, mas não limitados a ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, fluconazol e verapamil com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, não é recomendado (ver seção Advertências e Precauções).

Se inibidores fortes ou moderados da CYP3A tiverem de ser coadministrados, a dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** deve ser reduzida.

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

Indutores fortes e moderados da CYP3A

A coadministração de olaparibe 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 COMPRIMIDOS** 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 COMPRIMIDOS** 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 60% e, portanto, não é recomendado o

uso concomitante de indutores moderados da CYP3A, tais como, mas não limitados a bosentano, efavirenz, etravirina, modafinila e nafcilina com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**. Se for necessário coadministrar um indutor moderado da CYP3A, o médico deve estar ciente de uma potencial diminuição da eficácia do **LYNPARZA COMPRIMIDOS** (ver seção Advertências e Precauções).

Efeito de olaparibe em outros medicamentos

Interações CYP

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 COMPRIMIDOS**. É recomendado o monitoramento clínico adequado para as pacientes que recebem substratos da CYP3A com uma faixa terapêutica estreita concomitantemente com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**.

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 COMPRIMIDOS** pode reduzir a exposição a substratos destas enzimas metabólicas.

O olaparibe produziu pouca/nenhuma inibição da 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 COMPRIMIDOS** 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 COMPRIMIDOS** for administrado em combinação com qualquer estatina.

O olaparibe *in vitro* é um substrato e inibe o transportador de efluxo P-gp ($IC_{50} = 76 \mu M$), no entanto, é pouco provável que seja de significância clínica. 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LYNPARZA COMPRIMIDOS deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C a 30°C). Manter na embalagem original para proteger da umidade.

LYNPARZA COMPRIMIDOS 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.

Os comprimidos de **LYNPARZA COMPRIMIDOS 150 mg** são verdes a verdes acinzentados, ovais, biconvexos, gravados com “OP150” em um lado e plano no outro lado.

Os comprimidos de **LYNPARZA COMPRIMIDOS 100 mg** são amarelos a amarelos escuros, ovais, biconvexos, gravados com “OP100” em um lado e plano no outro lado.

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 COMPRIMIDOS** deve ser iniciado sob o acompanhamento de um médico experiente no uso de medicamentos antineoplásicos.

Tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado recentemente diagnosticado

As pacientes devem ter a confirmação da mutação (identificada por um teste germinativo ou tumoral) no gene de susceptibilidade ao câncer de mama (BRCA), antes do tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** ser iniciado. O status da mutação no gene BRCA deve ser determinado por um laboratório experiente, utilizando um método validado.

Câncer de mama metastático HER2 negativo

Os pacientes devem ter a confirmação (identificada por um teste germinativo) da mutação no gene BRCA, antes de iniciar o tratamento com **LYNPARZA COMPRIMIDOS**. O status da mutação germinativa no gene BRCA (gBRCAm) deve ser determinado por um laboratório experiente, utilizando um método validado.

Modo de usar

VIA ORAL

Este medicamento deve ser engolido inteiro, não deve ser partido, aberto ou mastigado.

LYNPARZA COMPRIMIDOS pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Posologia

Adultos

LYNPARZA COMPRIMIDOS está disponível como comprimidos de 100 mg e 150 mg.



A dose recomendada de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** é 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrada duas vezes ao dia, equivalente a uma dose diária total de 600 mg. Os comprimidos de 100 mg estão disponíveis para redução de dose.

Duração do tratamento

Tratamento de manutenção de câncer de ovário avançado recentemente diagnosticado:

Pacientes com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), avançado, de alto grau, com mutação BRCA, podem manter o tratamento por 2 anos ou até a progressão da doença. Pacientes com uma resposta completa (sem evidência radiológica da doença) aos 2 anos devem parar o tratamento. Pacientes com evidência da doença aos 2 anos, as quais, na opinião do médico responsável pelo tratamento, podem obter mais benefícios com o tratamento contínuo, podem ser tratadas além dos 2 anos.

Câncer de ovário recorrente sensível à platina e câncer de mama metastático HER2 negativo:

Para pacientes com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), de alto grau, recidivado, sensível à platina ou câncer de mama metastático HER2 negativo, com mutação germinativa no gene BRCA, é recomendado que o tratamento continue até a progressão da doença de base.

LYNPARZA também está disponível em cápsulas de 50 mg. Para informação sobre a posologia específica, consulte a bula de LYNPARZA cápsulas. As cápsulas de LYNPARZA (50 mg) não podem ser substituídos pelos comprimidos de LYNPARZA (100 mg e 150 mg) em uma base de miligrama por miligrama, devido a diferenças na dosagem e biodisponibilidade de cada formulação.

Dose esquecida

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **LYNPARZA COMPRIMIDOS**, 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 250 mg (um comprimido de 150 mg e um comprimido de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 500 mg).

Se uma redução adicional de dose for necessária, recomenda-se uma redução para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 400 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 COMPRIMIDOS** é de 100 mg (um comprimido de 100 mg), duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 200 mg). Se for necessário coadministrar um inibidor moderado da CYP3A, a redução de dose recomendada de **LYNPARZA COMPRIMIDOS** é de 150 mg (um comprimido de 150 mg), duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 300 mg) (ver seções Interações Medicamentosas e Advertências e Precauções).

Populações especiais

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

Idosos (> 65 anos): não é requerido ajuste da dose inicial para pacientes idosos. 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 COMPRIMIDOS** é de 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 400 mg). **LYNPARZA COMPRIMIDOS** 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 farmacocinética não foram estudadas nesses pacientes. **LYNPARZA COMPRIMIDOS** 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 COMPRIMIDOS** 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 COMPRIMIDOS** não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (classificação de Child-Pugh C), pois a segurança e farmacocinética não foram estudadas nesses 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 (grau CTCAE 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 dos 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 5**. Dentro de cada classe de

sistema de órgãos, os termos preferencias 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 ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 5. 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
Doenças do sangue e do 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
Doenças do sistema imunitário	Erupção cutânea ^a	Comum	-
	Hipersensibilidade ^a	Incomum	-
	Dermatite ^a	Incomum	-
Doenças 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
Doenças gastrointestinais	Vômito	Muito comum	Comum
	Diarreia	Muito comum	Comum
	Náuseas	Muito comum	Comum
	Dispepsia	Muito 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
	Estomatite ^a	Comum	Incomum
	Dor abdominal superior	Muito comum	Incomum
Doenças gerais	Fadiga (incluindo astenia)	Muito comum	Comum
Investigações	Aumento de creatinina sanguínea	Comum	Incomum
	Elevação do volume corpuscular médio	Incomum	-

^a Anemia inclui termos preferenciais (TPs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, anemia normocrômica, anemia normocrômica normocítica, 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, , contagem de neutrófilos diminuída, ; Trombocitopenia inclui TPs de diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da produção de plaquetas, diminuição do plaquetócrito e trombocitopenia; Leucopenia inclui TPs de leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos; Linfopenia inclui TPs de contagem de linfócito-B diminuída, contagem de linfócito diminuída, linfopenia e contagem de linfócito-T diminuída ; Tosse inclui TPs de tosse e tosse produtiva; Erupção cutânea inclui TPs de erupção cutânea exfoliativa, eritema generalizado, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular e erupção cutânea pruriginosa; Hipersensibilidade inclui TPs de hipersensibilidade a fármacos e hipersensibilidade ; Dermatite inclui TPs de dermatite, dermatite alérgica e dermatite esfoliativa; Dispneia inclui TPs de dispneia e dispneia de esforço; Estomatite inclui TPs de úlcera aftosa, ulceração bucal e estomatite.

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade hematológica

Anemia e outras toxicidades hematológicas são geralmente de baixo grau (grau 1 ou 2 CTCAE), entretanto, há relatos de eventos grau 3 CTCAE e superiores. A anemia foi a reação adversa de grau ≥ 3 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 deslocamentos de graus ≥ 2 CTCAE (diminuição) em relação à linha de base em hemoglobina foi 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 pareceram 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 deslocamentos de grau ≥ 2 CTCAE (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 até 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 grau 0 CTCAE na linha de base e 10% com grau 1 CTCAE 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



Não há tratamento específico para casos de superdosagem com **LYNPARZA COMPRIMIDOS** e os seus sintomas não foram estabelecidos. No caso de superdosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e tratamento dos sintomas.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0268

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por:

AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG – Ludwigshafen – Alemanha

Ou

AbbVie Ltd. – Barceloneta – Porto Rico

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.

LYN_COM006

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/05/2019.

AstraZeneca 



SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

AstraZeneca 