



**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 suspeitamente 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 olaparibe 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, placebo controlado (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 (GCIG) (redução de pelo menos 50% nos níveis de CA-125 comparado com a última amostra pré-tratamento e confirmada após 28 dias). As pacientes deveriam ter um diagnóstico histológico de câncer de ovário seroso (ou um 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 o mesmo.

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 por RECIST ou 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 continuava 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 com melhora estatisticamente significativa da SLP no tratamento de manutenção em monoterapia com olaparibe quando comparado com placebo (HR 0,35; 95% IC 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ). Além disso, 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.

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 *versus* 4,3). 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 0,22–0,50;  $p < 0,00001$ ; mediana 15,6 meses *versus* 6,2 meses). O tempo desde a randomização até o início da segunda terapia subsequente ou óbito foi 8,6 meses mais longo nas pacientes tratadas com olaparibe (HR 0,44; 95% IC 0,29-0,67;  $p = 0,00013$ ; mediana 23,8 meses *versus* 15,2 meses). Não houve diferença estatisticamente significativa de sobrevida global (HR 0,73; 95% IC 0,45-1,17;  $p = 0,19$ ; mediana 34,9 meses *versus* 31,9 meses).

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 *versus* 4,1). 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 0,31; 95% IC 0,19- 0,50;  $p < 0,00001$ ; mediana 15,6 meses *versus* 6,2 meses). O tempo desde a randomização até o início da segunda terapia subsequente ou óbito foi 7 meses mais longo nas pacientes tratadas com olaparibe (HR 0,43; 95% IC 0,25- 0,71;  $p = 0,001$ ;

mediana 22 meses *versus* 15 meses). Não houve diferença estatisticamente significativa sobre de sobrevida global (HR 0,85; 95% IC 0,48- 1,52; p= 0,58; mediana 32,9 meses *versus* 30,2 meses).

Um resumo dos 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
<b>Sobrevida Livre de Progressão</b>				
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
RR (95% IC) <sup>a</sup>	0,18 (95% IC 0,10–0,31)		0,17 (95% IC 0,09-0,31)	
Valor P (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
<b>Tempo até a primeira terapia subsequente ou óbito</b>				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	46:74 (62%)	54:62 (87%)	32:53 (60%)	38:43 (88%)
Tempo mediano (meses)	15,6	6,2	15,6	6,2
RR (95% IC) <sup>a</sup>	0,33 (95% IC 0,22–0,50)		0,31 (95% IC 0,19-0,50)	
Valor P (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001	
<b>Tempo até a segunda terapia subsequente ou óbito</b>				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	42:74 (57%)	49:62 (79%)	29:53 (55%)	34:43 (79%)

	<b>BRCA-mutado</b>		<b>gBRCA-mutado</b>	
	<b>olaparibe 400 mg (duas vezes ao dia)</b>	<b>Placebo</b>	<b>olaparibe 400 mg (duas vezes ao dia)</b>	<b>Placebo</b>
Tempo mediano (meses)	23,8	15,2	22,0	15,0
RR (95% IC) <sup>a</sup>	0,44 (95% IC 0,29–0,67)		0,43 (95% IC 0,25-0,71)	
Valor P (bilateral)	p= 0,00013		p= 0,001	
<b>Sobrevida Global interina (52% de maturidade)</b>				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	37:74 (50%)	34:62 (55%) <sup>b</sup>	27:53 (51%)	22:43 (51%) <sup>b</sup>
Tempo mediano (meses)	34,9	31,9	32,9	30,2
RR (95% IC) <sup>a</sup>	0,73 (95% IC 0,45–1,17)		0,85 (95% IC 0,48-1,52)	
Valor P (bilateral)	p=0,19		p=0,58	

<sup>a</sup> HR= Hazard Ratio (razão de risco). Valor <1 é favorável ao olaparibe. A análise foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais Cox com fatores para o tratamento, tempo até a progressão da doença na terapia prévia com platina, resposta objetiva da terapia prévia com platina e descendência judia.

<sup>b</sup> 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 (13/40; 32,5%) 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 olaparibe.

### 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 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 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 de 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, em concentrações plasmáticas atingidas através da dosagem de 400 mg duas vezes ao dia, é de aproximadamente 82%.

### Metabolismo

*In vitro*, foi demonstrado que a CYP3A4 é a principal enzima responsável 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 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 carboxilciclopropil piperazina, sendo este o principal local de metabolismo, e de forma menos extensa pelos sistemas de anéis fluorofenil e o ftalazinona. 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 hidroxíciclopropil 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 <sup>14</sup>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.

### **Dados de segurança pré-clínica**

#### **Mutagenicidade**

O olaparibe não demonstrou potencial mutagênico *in vitro*, mas foi clastogênico em células de mamíferos. 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 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.

### **Prolongamento QT**

Em um estudo com cachorros anestesiados, não houve evidência de prolongamento do intervalo QT na dose intravenosa de até 15 mg/kg. O olaparibe foi ativo no teste de canal de cálcio hERG codificado com um IC<sub>50</sub> ou 226 uM, o qual é >110-vezes mais elevado que o C<sub>max</sub> humano médio livre (1,95 uM) em doses clínicas. Isso sugere um baixo potencial para prolongamento QT em humanos.

## **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 olaparibe, 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 estar dentro da faixa normal ou 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.

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**

Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) foram reportadas em um pequeno número de pacientes e em alguns casos foram fatais. Em geral os casos foram de SMD secundária/LMA relacionada à terapia anticâncer. A duração da terapia com olaparibe em pacientes que desenvolveram SMD/LMA secundária variou de < 6 meses a > 2 anos. Todas as pacientes tinham fatores potenciais de contribuição para o desenvolvimento de SMD/LMA e receberam extensivas quimioterapias prévias à base de platina. Muitas receberam também outros agentes que danificam o DNA. Se a SMD e/ou LMA forem confirmadas durante o tratamento com **LYNPARZA**, é recomendado que as pacientes sejam tratadas adequadamente. Se uma terapia anticâncer adicional for recomendada, **LYNPARZA** deve ser descontinuado.

### **Pneumonite**

Pneumonite foi relatada em um número pequeno de pacientes recebendo olaparibe e alguns casos fatais foram reportados. Os 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). Se as pacientes apresentarem um novo sintoma respiratório como dispneia, tosse e febre, ou piora dos mesmos ou se ocorrer uma alteração radiológica, 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 de adequadamente.

### **Interação com outros medicamentos**

A coadministração de olaparibe com indutores fortes ou inibidores da CYP3A deve ser evitada.

**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 Embriofetal**

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 embriofetal 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.

### **Mulheres com potencial para engravidar**

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. Como não se pode excluir a possibilidade de olaparibe reduzir a exposição de substratos da CYP3A por meio da indução enzimática, a eficácia de contraceptivos hormonais pode ser reduzida se coadministrada com olaparibe. Um teste de gravidez deve ser realizado em todas as mulheres em pré-menopausa antes do tratamento, 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 um potencial mielotoxicidade. A dose recomendada para monoterapia com **LYNPARZA** não é adequada para a associação com outros medicamentos anticâncer.

O olaparib *in vitro* teve pouca/nenhuma inibição direta das CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1. Foi observada inibição moderada da CYP3A4 quando o olaparibe foi testado em concentrações de até 100 uM e houve maior inibição quando testado à 500 uM. Estes achados sugerem que o olaparibe possui potencial para causar interações clinicamente relevantes com outros substratos da CYP3A4 no fígado e no trato gastrointestinal. O olaparibe não foi inibidor tempo dependente das CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 ou 2E1. Demonstrou ser inibidor tempo dependente da CYP3A, mas em grau improvável de traduzir efeitos clínicos significativos. Foi observada indução *in vitro* das CYP1A2, 2B6 e 3A4, sendo a CYP3A4 a mais provável de ser induzida em níveis clinicamente relevantes.

As CYP3A4/5 são as isoenzimas predominantemente responsáveis pela depuração metabólica do olaparibe. Estudos clínicos (conduzidos com a formulação em comprimido) para avaliar o impacto de

indutores e inibidores conhecidos da CYP3A, demonstraram que a coadministração de um potente inibidor da CYP3A aumentou a  $C_{max}$  de olaparibe em 1,42 vezes (90% IC: 1,33-1,52) e aumentou a AUC média em 2,70 vezes (90% IC: 2,44-2,97), a coadministração de um potente indutor diminuiu o  $C_{max}$  em 71% (Índice de tratamento: 0,29; 90% IC: 0,24-0,33) e AUC média de 87% (Índice de tratamento: 0,13; 90% IC: 0,11-0,16). Assim, é recomendado que inibidores/indutores conhecidos destas isoenzimas não sejam coadministrados com olaparibe.

O olaparibe é um substrato para MDR1, mas não para BCRP ou MRP2. Estudos *in vitro* sugerem que ele é um inibidor de MDR1, um inibidor fraco de BCRP, mas não é um inibidor de MRP2. É possível que o olaparibe possa causar interação medicamentosa clinicamente relevante com substratos de MDR1.

O olaparibe também demonstrou ser um inibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K. A relevância clínica destes achados é atualmente desconhecida. É improvável que olaparibe iniba OATP1B3 ou OAT1.

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 em temperatura ambiente (temperatura entre 15 a 30°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 recidiva posterior.

#### **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**

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, então uma redução para 100 mg duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 200 mg) pode ser considerada.

### **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 idosos. Os dados clínicos em pacientes com 75 anos ou mais são limitados.

**Insuficiência Renal:** o efeito da insuficiência renal sobre a exposição de **LYNPARZA** não foi estudado. **LYNPARZA** pode ser administrado em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina > 50 ml/min). **LYNPARZA** não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina < 50 ml/min) ou grave (depuração de creatinina < 30 ml/min), pois dados nestas pacientes são limitados e a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

**Insuficiência Hepática:** o efeito da insuficiência hepática sobre a exposição de **LYNPARZA** não foi estudado. Portanto, **LYNPARZA** não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática (bilirrubina sérica maior que 1,5 vezes o limite superior da normalidade), pois a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo geral das reações adversas ao medicamento

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

### Reações adversas ao medicamento durante os Estudos Clínicos

As seguintes reações adversas foram identificadas nos estudos clínicos em pacientes recebendo monoterapia com **LYNPARZA**. A frequência é apresentada na **Tabela 2** Reações Adversas ao Medicamento utilizando a classificação CIOMS III e então listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA (CSO MedDRA) e seu termo preferencial. As frequências da ocorrência de efeitos indesejáveis 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. Esta seção inclui apenas dados derivados de estudos completos de monoterapia onde a exposição das pacientes é conhecida.

**Tabela 2 Reações Adversas ao Medicamento durante os 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 metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito comum	Incomum
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito comum	Incomum
	Disgeusia	Muito comum	N/A
	Tontura	Muito comum	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Muito comum	Comum
	Vômito	Muito comum	Comum



<b>Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA (CSO MedDRA)</b>	<b>Termo MedDRA</b>	<b>Descrição CIOMS / Frequência Geral (todos os graus CTCAE)</b>	<b>Frequência CTCAE de grau 3 e acima</b>
	Diarreia	Muito comum	Comum
	Dispneia	Muito comum	Não relatada
	Estomatite	Comum	Incomum
	Dor abdominal superior	Comum	Incomum
Distúrbios gerais	Fadiga (incluindo astenia)	Muito comum	Comum
Exames complementares de diagnóstico	Anemia (redução de hemoglobina) <sup>a, b</sup>	Muito comum	Muito comum
	Neutropenia (redução do número absoluto da contagem de neutrófilos) <sup>a, b</sup>	Muito comum	Comum
	Trombocitopenia (redução de plaquetas)	Comum	Comum
	Linfopenia (redução de linfócitos)	Muito comum	Muito comum
	Elevação do volume corpuscular médio <sup>a, c</sup>	Muito comum	N/A
	Aumento de creatinina <sup>a, d</sup>	Muito comum	Incomum

N/A Não aplicável

<sup>a</sup> Representa a incidência de achados laboratoriais e não de eventos adversos relatados.

<sup>b</sup> A redução da hemoglobina, número absolutos de neutrófilos, plaquetas e linfócitos foram de grau CTCAE 2 ou superior.

<sup>c</sup> Elevação do volume corpuscular médio do basal para acima do limite superior normal. Os níveis parecem voltar ao normal após a descontinuação do tratamento e não parecem ter qualquer consequência clínica.

<sup>d</sup> Dados do estudo duplo-cego placebo controlado demonstraram um aumento da mediana em até 23% a partir do valor basal, permanecendo consistente ao longo do tempo e retornaram aos valores basais após a descontinuação do tratamento, sem sequela clínica aparente. 90% das pacientes tiveram valores de creatinina de grau CTCAE 0 no basal e 10% foram grau CTCAE 1 no basal.



**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 os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Não há tratamento específico para casos de superdosagem com **LYNPARZA** 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 - 1.1618.0255

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

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.

LYN003



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/01/2017.**

