

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de olaparib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula de tamanho 0, branca, opaca, marcada com “OLAPARIB 50 mg” e o logotipo da AstraZeneca em tinta negra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lynparza é indicado em monoterapia no tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial seroso de alto grau, recidivado, sensível a platina, com mutação-*BRCA* (germinativa e/ou somática) que responde (resposta parcial ou completa) a quimioterapia baseada em platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Lynparza deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Antes de iniciar o tratamento com Lynparza, as doentes têm que ter a confirmação de uma mutação (quer germinativa ou tumoral) no gene de suscetibilidade do cancro da mama (*BRCA*). O estado da mutação *BRCA* deve ser determinado por um laboratório experiente na utilização de um método de análise validado (ver secção 5.1).

Existem dados limitados em doentes com tumores com mutações *BRCA* somáticas (ver secção 5.1).

Deve ser realizado aconselhamento genético para doentes com mutações *BRCA* de acordo com as normas locais.

Posologia

A dose recomendada de Lynparza é 400 mg (oito cápsulas) tomada duas vezes por dia, equivalente a uma dose total diária de 800 mg.

As doentes devem iniciar o tratamento com Lynparza até 8 semanas após a conclusão da sua dose final do regime à base de platina.

Recomenda-se a continuação do tratamento até à progressão da doença subjacente. Não existem dados de reintrodução de Lynparza após recidiva subsequente (ver secção 5.1).

Diferenças importantes na posologia entre cápsulas e comprimidos de Lynparza

As cápsulas de Lynparza (50 mg) não devem ser substituídas por comprimidos de Lynparza (100 mg e 150 mg) numa base de miligrama-para-miligrama devido a diferenças na dosagem e biodisponibilidade de cada formulação. Portanto, devem ser seguidas as recomendações de dosagem específicas para cada formulação.

Dose esquecida

Se uma doente falhar uma dose de Lynparza, deve tomar a sua dose seguinte habitual no horário programado.

Ajustes de dose para reações adversas

O tratamento pode ser interrompido para tratar reações adversas tais como náuseas, vómitos, diarreia e anemia e pode ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.8).

A redução da dose recomendada é para 200 mg duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 400 mg).

Se for necessária uma redução adicional, é recomendada uma redução para 100 mg duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 200 mg).

Ajustes de dose para administração concomitante de inibidores CYP3A

Não se recomenda a utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados da CYP3A e devem ser considerados agentes alternativos. Se tiver que ser administrado concomitantemente um inibidor potente da CYP3A, a redução da dose de Lynparza recomendada é para 150 mg tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 300 mg). Se tiver que ser administrado concomitantemente um inibidor moderado da CYP3A, a redução da dose de Lynparza recomendada é para 200 mg tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 400 mg) (ver secções 4.4 e 4.5).

Populações especiais

Idosas

Não é necessário ajuste de dose inicial em doentes idosas. Existem dados clínicos limitados em doentes com idade igual e superior a 75 anos.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min) a dose de Lynparza recomendada é 300 mg duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 600 mg) (ver secção 5.2).

Lynparza pode ser administrado em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) sem ajuste de dose.

Não se recomenda a utilização de Lynparza em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min) uma vez que a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nestas doentes. Lynparza apenas pode ser utilizado em doentes com compromisso renal grave se o benefício prevalecer sobre o potencial risco, e a doente deve ser monitorizada cuidadosamente para a função renal e acontecimentos adversos.

Compromisso hepático

Lynparza pode ser administrado sem ajuste de dose (ver secção 5.2) a doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classificação A ou B Child-Pugh). Não se recomenda a utilização de Lynparza em doentes com compromisso hepático grave (classificação C Child-Pugh), uma vez que a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nestas doentes.

Doentes Não-Caucasianas

Estão disponíveis dados clínicos limitados em doentes não-Caucasianas. Contudo, não é necessário ajuste de dose em função da etnia (ver secção 5.2).

Doentes com performance status (estado funcional) 2 a 4

Estão disponíveis dados clínicos muito limitados em doentes com *performance status (estado funcional)* 2 a 4.

População pediátrica

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de Lynparza em crianças e adolescentes. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Lynparza é para utilização por via oral.

Devido ao efeito dos alimentos na absorção de Lynparza, as doentes devem tomar Lynparza pelo menos uma hora após a refeição, e abster-se de comer, de preferência até 2 horas depois.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Amamentação durante o tratamento e 1 mês após a última dose (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade hematológica

Foi notificada toxicidade hematológica em doentes tratadas com Lynparza, incluindo o diagnóstico clínico e/ou resultados laboratoriais de anemia geralmente ligeira ou moderada (grau 1 ou 2 CTCAE), neutropenia, trombocitopenia e linfopenia. As doentes não devem iniciar o tratamento com Lynparza até recuperação da toxicidade hematológica causada pela terapia antineoplásica prévia (os níveis de hemoglobina, plaquetas e neutrófilos devem ser \leq grau 1 CTCAE). Recomenda-se a realização de análises iniciais, seguidas de uma monitorização mensal, de contagem sanguínea completa durante os primeiros 12 meses de tratamento e periodicamente a partir desse momento, para monitorizar as alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento (ver secção 4.8).

Se uma doente desenvolver toxicidade hematológica grave ou ficar dependente de uma transfusão de sangue, o tratamento com Lynparza deve ser interrompido e deve ser iniciada uma análise hematológica adequada. Se os parâmetros sanguíneos permanecerem clinicamente alterados após 4 semanas de interrupção da dose de Lynparza, recomenda-se uma análise à medula óssea e/ou uma análise citogenética ao sangue.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Em ensaios clínicos, a incidência de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) em doentes tratadas com Lynparza em monoterapia, incluindo seguimento de sobrevivência a longo prazo, foi < 1,5% e a maioria dos acontecimentos teve desfecho fatal. A duração da terapêutica com olaparib em doentes que desenvolveram SMD/LMA variou de < 6 meses a > 2 anos. Todas as doentes apresentavam fatores coadjuvantes potenciais para o desenvolvimento de SMD/LMA; tendo recebido previamente regimes de quimioterapia à base de agentes de platina. Muitas tinham também recebido outros agentes que danificam o ADN e radioterapia. A maioria das notificações ocorreu em portadoras de mutações germinativas no gene de suscetibilidade do cancro da mama 1 ou 2 (*BRCA1/2g*). Algumas doentes tinham história de cancro prévio ou de displasia da medula óssea. Se durante o tratamento com Lynparza, se confirmar SMD e/ou LMA, recomenda-se que Lynparza seja descontinuado e a doente tratada adequadamente.

Pneumonite

Em estudos clínicos foi notificada pneumonite, incluindo acontecimentos com desfecho fatal, em < 1,0% das doentes tratadas com Lynparza. As notificações de pneumonite careciam de um padrão clínico consistente e foram confundidas por numerosos fatores de pré-disposição (cancro e/ou metástases nos pulmões, doença pulmonar subjacente, antecedentes de tabagismo, e/ou quimioterapia e radioterapia prévias). Se as doentes apresentarem sintomas respiratórios novos ou agravamento dos mesmos tais como dispneia, tosse e febre, ou se for observada uma alteração no resultado da radiologia torácica, deve ser interrompido o tratamento com Lynparza e iniciada imediatamente uma investigação. Se se confirmar pneumonite, deve ser descontinuado o tratamento com Lynparza e a doente tratada adequadamente.

Toxicidade embriofetal

Com base no seu mecanismo de ação (inibição da PARP), Lynparza pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Os estudos não clínicos em ratos mostraram que olaparib causa efeitos adversos na sobrevivência embriofetal e induz importantes malformações fetais com exposições abaixo das esperadas na dose recomendada para humanos de 400 mg duas vezes por dia.

Gravidez/contraceção

Lynparza não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e durante 1 mês após receberem a última dose de Lynparza (ver secção 4.6).

Interações

Não se recomenda a administração concomitante de Lynparza com inibidores potentes ou moderados da CYP3A (ver secção 4.5). Se um inibidor potente ou moderado da CYP3A tiver que ser administrado concomitantemente, a dose de Lynparza deverá ser reduzida (ver secções 4.2 e 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de Lynparza com indutores potentes ou moderados da CYP3A. No caso de uma doente em tratamento com Lynparza necessitar de

tratamento com um indutor potente ou moderado da CYP3A, o prescritor deve estar informado que a eficácia de Lynparza poderá ser substancialmente reduzida (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Os estudos clínicos de olaparib em associação com outros medicamentos antineoplásicos, incluindo agentes que danificam o ADN, indicam uma potenciação e prolongamento da toxicidade mielossupressora. A dose recomendada de Lynparza em monoterapia não é adequada para a associação com medicamentos antineoplásicos mielossupressores.

A associação de olaparib com vacinas ou agentes imunossupressores não foi estudada. Portanto, recomenda-se precaução caso estes medicamentos sejam administrados concomitantemente com Lynparza e a monitorização das doentes deve ser cuidadosa.

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos sobre olaparib

As CYP3A4/5 são as isoenzimas predominantemente responsáveis pela eliminação metabólica de olaparib.

Um estudo clínico para avaliar o impacto de itraconazol, um conhecido inibidor da CYP3A, mostrou que a administração concomitante com olaparib aumentou a C_{max} média de olaparib em 42% (IC 90%: 33-52%) e a AUC média em 170% (IC 90%: 144-197%). Portanto, não se recomenda a utilização de conhecidos inibidores potentes (p.ex. itraconazol, telitromicina, claritromicina, inibidores da protease potenciados com ritonavir ou cobicistate, boceprevir, telaprevir) ou moderados (p.ex. eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) desta isoenzima com Lynparza (ver secção 4.4). Se for necessário administrar concomitantemente inibidores potentes ou moderados da CYP3A, a dose de Lynparza deverá ser reduzida. A redução de dose recomendada é para 150 mg tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 300 mg) com um inibidor potente da CYP3A ou 200 mg tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 400 mg) com um inibidor moderado da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.4). Igualmente não se recomenda o consumo de sumo de toranja enquanto durar a terapêutica com Lynparza dado que se trata de um inibidor da CYP3A.

Um estudo clínico para avaliar o impacto de rifampicina, um conhecido indutor da CYP3A, mostrou que a administração concomitante com olaparib reduziu a C_{max} média em 71% (IC 90%: 76-67%) e a AUC média em 87% (IC 90%: 89-84%). Portanto, não se recomenda a utilização de conhecidos indutores potentes (p.ex. fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital e hipericão) desta isoenzima com Lynparza, dado que a eficácia de Lynparza pode ser substancialmente reduzida. A magnitude de efeito de indutores moderados a potentes (p.ex. efavirenz, rifabutina) na exposição de olaparib não está estabelecida, pelo que não se recomenda a administração concomitante de Lynparza com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Efeito de olaparib sobre outros medicamentos

In vitro o olaparib inibe a CYP3A4 e prevê-se que *in vivo* seja um inibidor ligeiro da CYP3A. Portanto, recomenda-se precaução quando se associam substratos sensíveis à CYP3A4 ou substratos com uma margem terapêutica estreita (p.ex. sinvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergóticos, fentanilo, pimozida, sirolímus, tacrolímus e quetiapina) ao olaparib. Recomenda-se monitorização clínica apropriada para doentes a receber concomitantemente substratos CYP3A com uma margem terapêutica estreita e olaparib.

In vitro foi demonstrada indução da CYP1A2, 2B6 e 3A4 sendo provavelmente a CYP2B6 induzida numa extensão clinicamente relevante. Não se pode excluir o potencial de olaparib para induzir a CYP2C9, CYP2C19 e a P-gp. Assim, quando administrado concomitantemente, o olaparib pode reduzir a exposição aos substratos destas enzimas metabólicas e proteína transportadora. A eficácia de alguns contraceptivos hormonais pode estar reduzida se forem administrados concomitantemente com olaparib (ver também secções 4.4 e 4.6).

In vitro, olaparib inibe o transportador de efluxo P-gp (IC₅₀=76 µM), portanto não se pode excluir que olaparib possa causar interações farmacológicas clinicamente relevantes com substratos da P-gp (p.ex. sinvastatina, pravastatina, dabigatran, digoxina e colquicina). Recomenda-se monitorização clínica apropriada para doentes a receber concomitantemente este tipo de medicamentos.

In vitro olaparib demonstrou ser um inibidor do BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K. Não se pode excluir que olaparib possa aumentar a exposição aos substratos do BCRP (p.ex. metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (p.ex. bosentano, glibenclamida, repaglinida, estatinas e valsartan), OCT1 (p.ex. metformina), OCT2 (p.ex. creatinina sérica), OAT3 (p.ex. furosemida e metotrexato), MATE1 (p.ex. metformina) e MATE2K (p.ex. metformina). Em particular, recomenda-se precaução se olaparib for administrado em associação com qualquer estatina.

Associação com anastrozol, letrozol e tamoxifeno

Um estudo clínico foi realizado para avaliar a associação de olaparib com anastrozol, letrozol ou tamoxifeno. Não foi observada interação significativa com anastrozol ou letrozol no entanto o tamoxifeno reduziu a exposição ao olaparib em 27%. A relevância clínica deste efeito é desconhecida. Olaparib não afeta a farmacocinética do tamoxifeno.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar não devem engravidar enquanto tomarem Lynparza e nem estar grávidas no início do tratamento. Deve ser realizado um teste de gravidez em todas as mulheres com potencial para engravidar antes do tratamento. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e durante 1 mês após receberem a última dose de Lynparza (ver secção 4.4). Uma vez que não pode ser excluída a possibilidade de olaparib reduzir a exposição aos substratos da CYP2C9 através de indução enzimática, a eficácia de alguns contraceptivos hormonais pode estar reduzida se administrados concomitantemente com olaparib. Por essa razão, deve ser considerado um método contraceptivo não-hormonal adicional e testes de gravidez regulares durante o tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva incluindo efeitos teratogénicos graves e efeitos na sobrevivência embriofetal nos ratos com exposições sistémicas maternas inferiores à dos humanos em doses terapêuticas (ver secção 5.3). Não existem dados de utilização de olaparib em mulheres grávidas, contudo, com base no mecanismo de ação de olaparib, Lynparza não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção fiável durante a terapêutica e durante 1 mês após receberem a última dose de Lynparza (Ver parágrafo anterior: “Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres” para mais informação sobre controlo da natalidade e testes de gravidez).

Amamentação

Não existem estudos em animais sobre a excreção de olaparib no leite materno. Desconhece-se se olaparib/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Lynparza é contraindicado durante

a amamentação e durante 1 mês após receber a última dose, dadas as propriedades farmacológicas do produto (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre a fertilidade. Nos estudos em animais, não foi observado efeito na concepção mas houve efeitos adversos na sobrevivência embrionária (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lynparza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Doentes a tomar Lynparza podem sentir fadiga, astenia ou tonturas. Doentes que experimentem estes sintomas devem ter precaução quando conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Lynparza em monoterapia foi associado a reações adversas de gravidade geralmente ligeira ou moderada (1 ou 2 CTCAE) e de um modo geral sem necessitarem de descontinuação do tratamento. Nos ensaios clínicos, as reações adversas observadas com mais frequência em doentes a receber Lynparza em monoterapia ($\geq 10\%$) foram náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, fadiga, cefaleia, disgeusia, diminuição do apetite, tonturas e anemia.

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança baseia-se em dados agrupados de 1.248 doentes tratadas em ensaios clínicos com Lynparza em monoterapia, na indicação terapêutica, na dose recomendada.

As reações adversas seguintes foram identificadas em ensaios clínicos com doentes a receber Lynparza em monoterapia em que é conhecida a exposição da doente. As reações adversas ao medicamento estão listadas por Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) MedDRA e depois ao nível do termo preferido MedDRA na Tabela 1. Em cada CSO, os termos preferidos estão organizados por ordem decrescente de frequência e depois por ordem decrescente de gravidade. As frequências de ocorrência de reações adversas estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Lista tabelada de reações adversas

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reações adversas	
	Frequência de todos os graus CTCAE	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
Doenças do sangue e do sistema linfático	<p>Muito frequentes Anemia^a</p> <p>Frequentes Neutropenia^a, Trombocitopenia^a, Leucopenia^a</p> <p>Pouco frequentes Linfopenia</p>	<p>Muito frequentes Anemia^a</p> <p>Frequentes Neutropenia^a, Trombocitopenia^a, Leucopenia^a</p> <p>Pouco frequentes Linfopenia</p>

	Reações adversas	
Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência de todos os graus CTCAE	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
Doenças do sistema imunitário	Frequentes Erupção cutânea ^a Pouco frequentes Hipersensibilidade ^a , Dermatite ^a	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Diminuição do apetite	Pouco frequentes Diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Tontura, Cefaleia, Disgeusia	Pouco frequentes Tontura, Cefaleia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Tosse ^a	Pouco frequentes Tosse ^a
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Vômitos, Diarreia, Náuseas, Dispepsia Frequentes Estomatite, Dor abdominal superior	Frequentes Vômitos, Diarreia, Náuseas Pouco frequentes Estomatite, Dor abdominal superior
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga (incluindo astenia)	Frequentes Fadiga (incluindo astenia)
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes Aumento na creatinina sérica Pouco frequentes Elevação do volume corpuscular médio ^b	Pouco frequentes Aumento na creatinina sérica

^a Anemia inclui os termos preferidos (TPs) de anemia, concentração de hemoglobina diminuída, número de eritrócitos diminuído, eritropenia e hematócrito diminuído; Neutropenia inclui os TPs de neutropenia, granulocitopenia, contagem de granulócitos diminuída e número de neutrófilos diminuído, neutropenia febril, infecção neutropênica e sépsia neutropênica; Trombocitopenia inclui os TPs trombocitopenia, número de plaquetas diminuído, produção diminuída de plaquetas e contagem de plaquetas diminuída; Leucopenia inclui os TPs de leucopenia e número de leucócitos diminuído; Tosse inclui os TPs de tosse e tosse produtiva; Erupção cutânea inclui os TPs de erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção maculosa, erupção máculopapulosa, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção exfoliativa e eritema generalizado; Hipersensibilidade inclui os TPs de hipersensibilidade e hipersensibilidade ao fármaco. Dermatite inclui os TPs de dermatite, dermatite alérgica e dermatite exfoliativa.

^b Representa a incidência dos resultados laboratoriais de elevação do volume corpuscular médio desde o valor inicial até acima do limite superior normal (LSN), e não das reações adversas notificadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade hematológica

A anemia e outras toxicidades hematológicas foram geralmente de grau baixo (grau 1 ou 2 CTCAE), no entanto, foram notificados acontecimentos de grau 3 e superior CTCAE. A anemia foi a reação adversa de grau ≥ 3 CTCAE mais frequentemente notificada em estudos clínicos. A mediana de tempo para a primeira ocorrência de anemia foi aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimentos de grau ≥ 3 CTCAE). A anemia foi tratada com

interrupções de dose e reduções de dose (ver secção 4.2), e quando apropriado com transfusões de sangue. No Estudo 19, a incidência de anemia foi de 22,8% (7,4% grau ≥ 3 CTCAE) e as incidências de interrupções, reduções e descontinuações de dose para a anemia foram 2,9%; 3,7% e 0% respetivamente; 10,3% das doentes tratadas com olaparib necessitaram de uma ou mais transfusões de sangue durante o tratamento. Foi demonstrada uma relação exposição-resposta entre olaparib e diminuições na hemoglobina. Em estudos clínicos com Lynparza, a incidência de alterações (diminuições) de grau ≥ 2 CTCAE desde o valor inicial foi de 20% na hemoglobina, 15% na contagem absoluta de neutrófilos, 5% nas plaquetas, 30% nos linfócitos e 20% nos leucócitos (todas as % aproximadas).

A incidência de elevações do volume corpuscular médio desde valores iniciais abaixo ou normais até acima do LSN foi aproximadamente 55%. Os níveis parecem voltar ao normal após descontinuação do tratamento e não parecem ter quaisquer consequências clínicas.

Recomenda-se a realização inicial de uma análise com contagem sanguínea completa, seguida de uma monitorização mensal, durante os primeiros 12 meses de tratamento e de forma periódica a partir desse momento, para monitorizar as alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento que possam requerer a interrupção ou redução da dose e/ou tratamento adicional (ver secções 4.2 e 4.4).

Outros resultados laboratoriais

Em estudos clínicos com Lynparza a incidência de alterações (elevações) de grau ≥ 2 CTCAE desde o valor inicial na creatinina sérica foi aproximadamente 15%. Dados de um estudo controlado com placebo em dupla ocultação mostraram um aumento mediano até 23% desde o valor inicial permanecendo consistente ao longo do tempo e retomando valores iniciais após descontinuação do tratamento, aparentemente sem sequelas clínicas. 90% das doentes tiveram valores de creatinina de grau 0 CTCAE inicialmente e 10% tinham grau 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas e vômitos

As náuseas foram notificadas geralmente muito cedo, ocorrendo pela primeira vez, na maioria das doentes, no primeiro mês de tratamento com Lynparza. Os vômitos foram notificados cedo, ocorrendo pela primeira vez, na maioria das doentes, nos primeiros dois meses de tratamento com Lynparza. Tanto as náuseas como os vômitos foram notificados como intermitentes pela maioria das doentes sendo tratados com interrupção da dose, redução da dose e/ou terapêutica antiemética. Não é necessária profilaxia antiemética.

População pediátrica

Não foram realizados estudos em doentes pediátricas.

Outras populações especiais

Existem dados limitados de segurança em doentes idosas (idade ≥ 75 anos) e doentes não-Caucasianas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram estabelecidos os sintomas de sobredosagem e não existe tratamento específico no caso de uma sobredosagem com Lynparza. No caso de uma sobredosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e devem tratar a sintomatologia das doentes.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX46

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Olaparib é um inibidor potente das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) humanas e foi demonstrado que *in vitro* inibe o crescimento de linhas celulares tumorais selecionadas e *in vivo* o crescimento do tumor, seja como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas.

As PARPs são necessárias para a reparação eficiente das quebras na cadeia simples do ADN e um aspeto importante na reparação induzida pelas PARP requer que, após a modificação da cromatina, a PARP se automodifique e se dissocie do ADN para facilitar o acesso às enzimas de reparação por excisão de bases (BER). Quando o olaparib se liga ao sítio ativo da PARP associada ao ADN, evita a dissociação da PARP e aprisionando-a no ADN, bloqueando a reparação. Esta situação produz, nas células em replicação quebras nas cadeias duplas (DSBs) do ADN quando os garfos de replicação alcançam o complexo PARP-ADN. Nas células normais, a via de reparação por recombinação homóloga (HRR), que requer os genes funcionais *BRCA1* e *2*, é eficaz a reparar estas quebras nas DSBs do ADN. Na ausência de *BRCA1* ou *2* funcionais, as DSBs do ADN não podem ser reparadas mediante HRR. No seu lugar, são ativadas vias alternativas e propensas a erros, como a via de união de extremos não-homólogos (NHEJ), que origina maior instabilidade genómica. Após várias rondas de replicação, a instabilidade genómica pode alcançar níveis intoleráveis e resultar na morte das células cancerosas, uma vez que as células cancerosas apresentam maior quantidade de ADN danificado relativamente às células normais.

Em modelos *in vivo* *BRCA*-deficientes, a administração de olaparib após o tratamento com platina resultou num atraso na progressão do tumor e num aumento da sobrevivência global relativamente ao tratamento com platina isoladamente.

Deteção da mutação *BRCA*

As doentes são elegíveis para tratamento com Lynparza se se confirmar ou se suspeitar que apresentam uma mutação *BRCA* prejudicial (i.e, uma mutação que interrompe o funcionamento normal do gene) quer germinativa ou tumoral (detetada utilizando uma análise adequadamente validada).

Eficácia clínica

Num ensaio de fase II aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (estudo 19), foram estudadas a segurança e a eficácia de Lynparza como uma terapêutica de manutenção no tratamento de doentes com cancro do ovário, incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário, seroso de alto grau, recidivado, sensível a platina (PSR), após tratamento com dois ou mais regimes contendo platina. No estudo comparou-se a eficácia do tratamento de manutenção com olaparib tomado até progressão e sem tratamento de manutenção em 265 doentes (136 olaparib e 129 placebo) com cancro do ovário, seroso PSR que estavam em resposta (RC [resposta completa] ou RP [resposta

parcial]) confirmado por RECIST e/ou pelos critérios CA-125 tal como definidos pelo *Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIg) (pelo menos uma redução de 50% nos níveis de CA-125 a partir da última amostra pré-tratamento, confirmada 28 dias mais tarde) após completarem dois ou mais regimes prévios de quimioterapia contendo platina. O *endpoint* (parâmetro de avaliação) principal foi a PFS (sobrevivência livre de progressão) baseada na avaliação do investigador usando o RECIST 1.0. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram a OS (sobrevivência global), o DCR (índice de controlo da doença) definido como CR/PR + SD (doença estável) confirmada, o HRQoL (qualidade de vida relacionada com a saúde) e sintomas relacionados com a doença. Também se realizaram análises exploratórias de tempo até à primeira terapia subsequente ou morte (TFST) e tempo até à segunda terapia subsequente ou morte (TSST- uma aproximação de PFS2).

Apenas participaram as doentes PSR com doença parcialmente sensível à platina (intervalo livre de platina de 6 a 12 meses) e doentes com doença sensível à platina (intervalo livre de platina > 12 meses) que estavam em resposta após a finalização da última quimioterapia baseada em platina. As doentes não podiam ter recebido previamente olaparib ou outro tratamento inibidor da PARP. As doentes podiam ter recebido previamente bevacizumab, exceto no regime imediatamente anterior à aleatorização. Não foi permitido novo tratamento com olaparib após a progressão com olaparib.

As doentes foram aleatorizadas para o estudo numa mediana de 40 dias após concluírem a sua quimioterapia final de platina. Receberam em média 3 regimes prévios de quimioterapia (intervalo 2-11) e 2,6 quimioterapias prévias contendo platina (intervalo 2-8). O intervalo livre de platina foi > 12 meses em 60% e > 6-12 meses em 40% das doentes. A resposta prévia à quimioterapia com base em platina foi completa em 45% e parcial em 55% das doentes. Nos braços olaparib e placebo, 6% e 5% das doentes tinham recebido previamente bevacizumab, respetivamente.

As doentes do grupo olaparib continuaram a receber tratamento mais tempo que as do grupo placebo. Um total de 32 (23,5%) doentes receberam tratamento durante ≥ 2 anos no grupo de olaparib em comparação com 5 (3,9%) doentes no grupo placebo. Um total de 18 (13,2%) doentes receberam tratamento durante ≥ 5 anos no grupo de olaparib em comparação com 1 (0,8%) doente no grupo placebo.

O estudo atingiu o seu objetivo principal demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa da PFS para olaparib em comparação com placebo na população global com uma probabilidade de risco (*hazard ratio*) (HR) de 0,35 (IC 95% 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana de 8,4 meses para olaparib *versus* 4,8 meses para placebo). Na análise final (data de fecho (*cut off*) [DCO] 9 maio 2016), para uma OS com maturidade de 79% a HR comparando olaparib e placebo foi de 0,73 (IC 95% 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [não atingiu o nível de significância pré-definido de $< 0,0095$]; mediana de 29,8 meses para olaparib *versus* 27,8 meses para placebo).

Uma análise de subgrupo pré-planeada por estado de mutação *BRCA* identificou as doentes com cancro do ovário com mutação *BRCA* ($n = 136$; 51,3%) como o subgrupo que obteve o maior benefício clínico da monoterapia de manutenção com olaparib. A inclusão no estudo não implicou evidência de mutação *BRCA1/2* (para algumas doentes o estado da mutação *BRCA* foi confirmado retrospectivamente); 10 doentes no braço olaparib e 10 doentes no braço placebo foram definidas como portadoras de mutação *BRCA1/2* somática. Não existiu uma estratégia definida para realizar testes múltiplos para a análise de subgrupos.

Em doentes com mutação *BRCA* ($n = 136$) houve uma melhoria estatisticamente significativa na PFS, TFST e TSST. A melhoria da PFS mediana foi de 6,9 meses relativamente ao placebo para as doentes tratadas com olaparib (HR 0,18; IC 95% 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana de 11,2 meses

versus 4,3 meses). A avaliação da PFS pelo investigador foi consistente com a revisão radiológica central independente em ocultação da PFS. Na análise final (DCO 9 maio 2016) o tempo desde a aleatorização até ao início da primeira terapia subsequente ou morte (TFST) foi 9,4 meses superior para as doentes tratadas com olaparib (HR 0,33; IC 95% 0,22–0,49; $p < 0,00001$; mediana de 15,6 meses versus 6,2 meses). O tempo desde a aleatorização até ao início da segunda terapia subsequente ou morte (TSST) foi 6,1 meses superior para as doentes tratadas com olaparib (HR 0,43; IC 95% 0,29-0,64; $p = 0,00003$; mediana de 21,4 meses versus 15,3 meses). Para o *endpoint* secundário OS, a HR para olaparib versus placebo foi 0,62 (IC a 95% 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana de 34,9 meses versus 30,2 meses) (Tabela 2). No grupo de tratamento de olaparib 28,4% das doentes permaneceu em tratamento por ≥ 2 anos e 14,9% por ≥ 5 anos. No grupo de tratamento de placebo, 8,1% das doentes permaneceu em tratamento por ≥ 2 anos e 1,6% por ≥ 5 anos. Na população com mutação *BRCA*, o índice de controlo da doença às 24 semanas foi de 57% e de 24% para as doentes dos grupos de olaparib e placebo, respetivamente.

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre olaparib e placebo nos sintomas notificados pelas doentes ou no HRQoL, medidos pelas taxas de melhoria e agravamento no Índice de Sintomas Ovários FACT/NCCN (FOSI), Índice de Resultado do Ensaio (TOI) e escala total de Avaliação Funcional da Terapia do Cancro do Ovário (FACT-O total).

Os principais resultados de eficácia do estudo 19 para doentes *BRCA*-mutadas são apresentados na Tabela 2, e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 2 Resumo dos principais resultados de eficácia para doentes com cancro do ovário PSR, *BRCA*-mutadas no Estudo 19

PFS (DCO 30 junho 2010)	N (acontecimentos/ doentes) (%)	PFS mediana (meses)	HR^a	IC a 95%	Valor p (bilateral)
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			
TSST- uma aproximação da PFS2 (DCO 09 maio 2016)	N	TSST mediana (meses)	HR^a	IC a 95%	Valor p (bilateral)
Olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (maturidade de 73%) (DCO 09 maio 2016)	N	OS mediana (meses)	HR^a	IC a 95%	Valor p (bilateral)
Olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

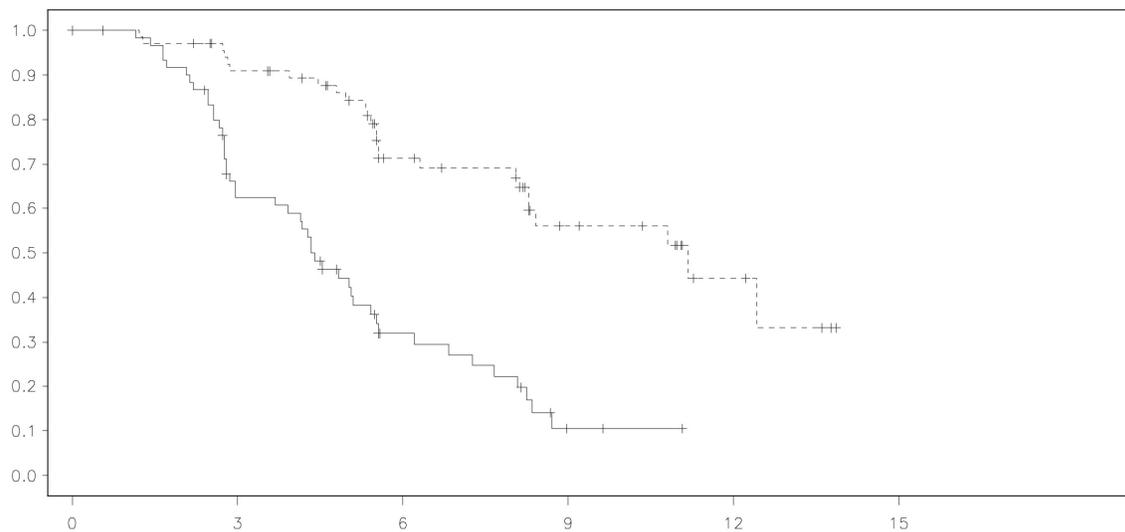
* Não havia uma estratégia definida para testes múltiplos para as análises de subgrupo.

^a HR= “*Hazard Ratio*” (probabilidade de risco). Um valor < 1 favorece olaparib. A análise foi realizada utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox com fatores para o tratamento, descendência étnica, sensibilidade à platina e resposta a terapia final com platina.

^b Aproximadamente uma quarta parte das doentes tratadas com placebo no subgrupo *BRCA*-mutadas (14/62; 22,6%) receberam posteriormente um inibidor da PARP.

N Número de acontecimentos/número de doentes aleatorizadas; bd Duas vezes por dia; OS Sobrevivência global; PFS Sobrevivência livre de progressão; IC Intervalo de confiança; DCO Data de fecho (*cut off*); TSST Tempo desde a aleatorização até início da segunda terapia subsequente ou morte.

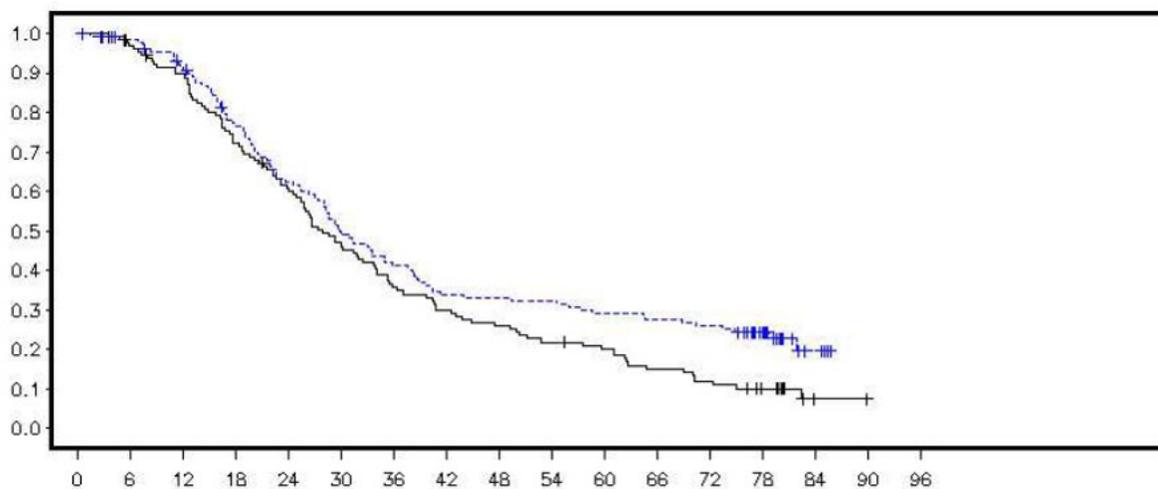
Figura 1 Estudo 19: Curva de Kaplan-Meier da PFS em doentes *BRCA*-mutadas (maturidade de 53%-avaliação do investigador)



meses	0	3	6	9	12	15
n-olaparib	74	59	34	15	5	0
n-placebo	62	35	13	2	0	0

-----olaparib 400 mg, bd duas vezes por dia, _____placebo, eixo-x=tempo desde a aleatorização em meses, eixo-y=PFS (sobrevivência livre de progressão), n-olaparib= número de doentes em risco-olaparib, n-placebo=número de doentes em risco-placebo

Figura 2 Estudo 19: Curva de Kaplan-Meier da OS em doentes *BRCA*-mutadas (maturidade de 73%)



meses	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
n-olaparib	74	69	65	56	50	39	33	27	27	27	25	23	22	16	3	0	0

n- placebo	62	58	52	40	34	29	25	20	19	15	13	10	9	6	0	0	0
---------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---

-----olaparib 400 mg, bd duas vezes por dia, _____placebo, eixo-x=tempo desde a aleatorização em meses, eixo-y=OS (sobrevivência global), n-olaparib= número de doentes em risco-olaparib, n-placebo=número de doentes em risco-placebo

No Estudo 19, 20 doentes foram identificadas com uma mutação *BRCA* somática tumoral (uma mutação no tumor mas do tipo selvagem (*wild-type*) na componente germinativa). Os dados limitados para estas doentes com mutações *BRCA* somáticas (*BRCAs*) no tumor, mostram que menos doentes a fazer olaparib notificaram acontecimentos de progressão ou morte em comparação com placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Resumo da sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global: população com mutação *BRCAs* no Estudo 19

	N acontecimentos/doentes (%)
PFS	
Olaparib 400 mg bd	3/10 (30%)
Placebo	8/10 (80%)
OS	
Olaparib 400 mg bd	6/10 (60%)
Placebo	8/10 (80%)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lynparza, em todos os subgrupos da população pediátrica em carcinoma do ovário (excluindo rhabdomyosarcoma e o tumor de células germinativas) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de olaparib numa dose de duas cápsulas de 400 mg por dia caracteriza-se por uma depuração plasmática aparente de ~8,6 l/h, um volume de distribuição aparente de ~167 l e uma semivida terminal de 11,9 horas.

Absorção

Após a administração oral de olaparib mediante a formulação em cápsula, a absorção é rápida alcançando-se as concentrações plasmáticas máximas normalmente entre 1 a 3 horas após a dose. Com doses múltiplas não ocorre acumulação marcada, alcançando-se exposições no estado estacionário dentro de ~3 a 4 dias.

A administração concomitante com alimentos atrasou a taxa (t_{max} atrasada em 2 horas) e aumentou ligeiramente a extensão da absorção de olaparib (AUC aumentou aproximadamente uns 20%). Em consequência, recomenda-se que as doentes tomem Lynparza pelo menos uma hora após a refeição, e abster-se de comer, de preferência até 2 horas depois (ver secção 4.2).

Distribuição

In vitro a ligação de olaparib às proteínas é aproximadamente 82% a concentrações clinicamente relevantes de 10 µg/ml.

In vitro, a ligação de olaparib às proteínas plasmáticas foi dose-dependente; a fração ligada foi aproximadamente de 91% a 1 µg/ml, reduzindo para 82% a 10 µg/ml e para 70% a 40 µg/ml. Em soluções de proteínas purificadas, a fração de olaparib ligada à albumina foi aproximadamente 56%, que foi independente das concentrações de olaparib. Usando o mesmo ensaio, a fração ligada ao ácido alfa-1 da glicoproteína foi 29% a 10 µg/ml com tendência a diminuir a ligação em concentrações mais altas.

Biotransformação

In vitro, foi demonstrado que as CYP3A4/5 são as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo de olaparib (ver secção 4.5).

Após a administração oral de olaparib-¹⁴C às doentes do sexo feminino, olaparib inalterado foi o responsável pela maior parte da radioatividade circulante no plasma (70%) e foi o principal componente encontrado na urina e fezes (15% e 6% da dose respetivamente). O metabolismo de olaparib é extenso. Grande parte do metabolismo foi atribuído a reações de oxidação, com uma série de componentes produzidos, seguidas subsequentemente de conjugação glucuronido ou sulfato. Foram detetados até 20, 37 e 20 metabolitos no plasma, urina e fezes respetivamente, a maioria dos quais representa < 1% do composto doseado. Uma fração de piperazin-3-ol com abertura no anel e dois metabolitos monooxigenados (cada um ~10%) foram os principais componentes circulantes, sendo um dos metabolitos monooxigenados também o principal metabolito nas excreções (6% e 5% da radioatividade urinária e fecal respetivamente).

In vitro, olaparib produziu pouca/nenhuma inibição do UGT2B7, ou das CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 e não se espera que seja um inibidor clinicamente significativo de qualquer das enzimas CYP dependente do tempo. *In vitro*, olaparib inibiu UGT1A1, contudo, modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) sugerem que não tem relevância clínica. *In vitro*, olaparib é um substrato do transportador de efluxo P-gp, contudo é pouco provável que tenha significado clínico (ver secção 4.5).

Os dados *in vitro* demonstraram, também, que olaparib não é um substrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ou MRP2, e nem um inibidor de OATP1B3, OAT1 ou MRP2.

Eliminação

Após uma dose única de olaparib-¹⁴C, recuperou-se ~86% de radioatividade doseada dentro de um período de recolha de 7 dias, ~44% através da urina e ~42% através das fezes. A maioria do composto foi excretada como metabolitos.

Populações especiais

Em análises farmacocinéticas (PK) baseadas na população, as covariáveis idade, peso corporal, ou raça (incluindo doentes Caucásicas e Japonesas) não foram significantes.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min), a AUC aumentou em 24% e a C_{max} em 15% comparativamente a doentes com função renal normal. Não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro.

Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), a AUC aumentou em 44% e a C_{max} em 26% comparativamente a doentes com função renal normal.

Recomenda-se ajuste de dose de Lynparza para doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.2).

Não existem dados em doentes com compromisso grave ou doença renal terminal (depuração de creatinina < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação A Child-Pugh), a AUC aumentou em 15% e a C_{max} em 13% e em doentes com compromisso hepático moderado (classificação B Child-Pugh), a AUC aumentou em 8% e a C_{max} diminuiu em 13% comparativamente a doentes com função hepática normal. Não é necessário ajuste de dose de Lynparza para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave (classificação C Child-Pugh).

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de olaparib em doentes pediátricas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

In vitro, o olaparib não mostrou potencial mutagénico, mas sim clastogénico em células de mamíferos. Quando administrado oralmente a ratos, o olaparib induziu micronúcleos na medula óssea. Esta clastogenicidade é consistente com a farmacologia conhecida de olaparib e indica potencial para genotoxicidade em humanos.

Toxicidade de dose repetida

Nos estudos de toxicidade de dose repetida até 6 meses de duração em ratos e cães, as doses orais diárias de olaparib foram bem toleradas. O principal órgão alvo para a toxicidade em ambas as espécies foi a medula óssea, com alterações associadas aos parâmetros hematológicos periféricos. Estas alterações foram reversíveis dentro das 4 semanas após a interrupção da administração. Em ratos, foram também observados efeitos degenerativos mínimos no trato gastrointestinal. Estes resultados ocorreram com exposições abaixo das observadas clinicamente. Estudos utilizando células de medula óssea humana também confirmaram que a exposição direta a olaparib pode resultar em toxicidade para as células de medula óssea em ensaios *ex vivo*.

Toxicologia reprodutiva

Num estudo de fertilidade feminina em que ratos foram tratados até à implantação, apesar de se observar prolongamento do estro em alguns animais, o emparelhamento e a taxa de gravidez não foram afetadas. Não obstante, houve uma ligeira redução na sobrevivência embriofetal.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, e com dosagens que não induziram toxicidade materna significativa, o olaparib causou uma redução desta sobrevivência embriofetal, peso fetal reduzido e anomalias no desenvolvimento fetal, incluindo malformações oculares graves (p.ex. anoftalmia, microftalmia), malformações nas vértebras/costelas, e alterações viscerais e esqueléticas.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com olaparib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Macrogol-32 glicerídeos láuricos

Invólucro da cápsula

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Goma gelana (E418)

Acetato de potássio

Tinta de impressão

Shellac

Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar. Quaisquer cápsulas que tenham sido congeladas têm que ser eliminadas.

As cápsulas de Lynparza podem ser conservadas a temperatura inferior a 30°C até 3 meses. Após este período as cápsulas têm que ser eliminadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de plástico PEAD com fecho à prova de crianças, contendo 112 cápsulas.

Embalagem de 448 cápsulas (4 frascos de 112 cápsulas).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de dezembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película

Lynparza 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de olaparib.

Lynparza 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de olaparib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo a amarelo escuro, oval, biconvexo, marcado com “OP100” numa face e liso na outra face.

Lynparza 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido verde a verde/cinzentos, oval, biconvexo, marcado com “OP150” numa face e liso na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lynparza é indicado em monoterapia no tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado, sensível a platina, que responde (completa ou parcial) a quimioterapia baseada em platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Lynparza deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

Lynparza está disponível em comprimidos de 100 mg e 150 mg.

A dose recomendada de Lynparza é 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia, equivalente a uma dose total diária de 600 mg. O comprimido de 100 mg está disponível para redução de dose.

As doentes devem iniciar o tratamento com Lynparza até 8 semanas após a conclusão da sua dose final do regime à base de platina.

Recomenda-se a continuação do tratamento até à progressão da doença subjacente. Não existem dados de reintrodução de Lynparza após recidiva subsequente (ver secção 5.1).

Diferenças importantes na posologia entre comprimidos e cápsulas de Lynparza

Os comprimidos de Lynparza (100 mg e 150 mg) não devem ser substituídos por cápsulas de Lynparza (50 mg) numa base de miligrama-para-miligrama devido a diferenças na dosagem e biodisponibilidade de cada formulação. Portanto, devem ser seguidas as recomendações de dosagem específicas para cada formulação.

Dose esquecida

Se uma doente falhar uma dose de Lynparza, deve tomar a sua dose seguinte habitual no horário programado.

Ajustes de dose para reações adversas

O tratamento pode ser interrompido para tratar reações adversas tais como náuseas, vômitos, diarreia e anemia e pode ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.8).

A redução da dose recomendada é para 250 mg (um comprimido de 150 mg e um comprimido de 100 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 500 mg).

Se for necessária uma redução adicional, é recomendada uma redução para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 400 mg).

Ajustes de dose para administração concomitante de inibidores CYP3A

Não se recomenda a utilização concomitante de inibidores potentes ou moderados da CYP3A e devem ser considerados agentes alternativos. Se tiver que ser administrado concomitantemente um inibidor potente da CYP3A, a redução da dose de Lynparza recomendada é para 100 mg (um comprimido de 100 mg) tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 200 mg). Se tiver que ser administrado concomitantemente um inibidor moderado da CYP3A, a redução da dose de Lynparza recomendada é para 150 mg (um comprimido de 150 mg) tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 300 mg) (ver secções 4.4 e 4.5).

Populações especiais

Idosas

Não é necessário ajuste de dose inicial em doentes idosas. Existem dados clínicos limitados em doentes com idade igual e superior a 75 anos.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min) a dose de Lynparza recomendada é 200 mg (dois comprimidos 100 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 400 mg) (ver secção 5.2).

Lynparza pode ser administrado em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) sem ajuste de dose.

Não se recomenda a utilização de Lynparza em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min) uma vez que a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nestas doentes. Lynparza apenas pode ser utilizado em doentes com compromisso renal grave se o benefício prevalecer sobre o potencial risco, e a doente deve ser monitorizada cuidadosamente para a função renal e acontecimentos adversos.

Compromisso hepático

Lynparza pode ser administrado sem ajuste de dose (ver secção 5.2) a doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classificação A ou B Child-Pugh). Não se recomenda a utilização de Lynparza em doentes com compromisso hepático grave (classificação C Child-Pugh), uma vez que a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nestas doentes.

Doentes Não-Caucasianas

Estão disponíveis dados clínicos limitados em doentes não-Caucasianas. Contudo, não é necessário ajuste de dose em função da etnia (ver secção 5.2).

Doentes com performance status (estado funcional) 2 a 4

Estão disponíveis dados clínicos muito limitados em doentes com *performance status (estado funcional) 2 a 4*.

População pediátrica

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de Lynparza em crianças e adolescentes. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Lynparza é para utilização por via oral.

Os comprimidos de Lynparza devem ser engolidos inteiros e não mastigados, partidos, dissolvidos ou divididos. Os comprimidos de Lynparza podem ser tomados sem ter em conta as refeições.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Amamentação durante o tratamento e 1 mês após a última dose (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade hematológica

Foi notificada toxicidade hematológica em doentes tratadas com Lynparza, incluindo o diagnóstico clínico e/ou resultados laboratoriais de anemia geralmente ligeira ou moderada (grau 1 ou 2 CTCAE), neutropenia, trombocitopenia e linfopenia. As doentes não devem iniciar o tratamento com Lynparza até recuperação da toxicidade hematológica causada pela terapia antineoplásica prévia (os níveis de hemoglobina, plaquetas e neutrófilos devem estar \leq grau 1 CTCAE). Recomenda-se a realização de análises iniciais, seguidas de uma monitorização mensal, de contagem sanguínea completa durante os primeiros 12 meses de tratamento e periodicamente a

partir desse momento, para monitorizar as alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento (ver secção 4.8).

Se uma doente desenvolver toxicidade hematológica grave ou ficar dependente de uma transfusão de sangue, o tratamento com Lynparza deve ser interrompido e deve ser iniciada uma análise hematológica adequada. Se os parâmetros sanguíneos permanecerem clinicamente alterados após 4 semanas de interrupção da dose de Lynparza, recomenda-se uma análise à medula óssea e/ou uma análise citogenética ao sangue.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Em ensaios clínicos, a incidência de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) em doentes tratadas com Lynparza em monoterapia, incluindo seguimento de sobrevivência a longo prazo, foi < 1,5% e a maioria dos acontecimentos teve desfecho fatal. A duração da terapêutica com olaparib em doentes que desenvolveram SMD/LMA variou de < 6 meses a > 2 anos; dados com durações de exposição mais longas são limitados. Todas as doentes apresentavam fatores coadjuvantes potenciais para o desenvolvimento de SMD/LMA, tendo recebido previamente regimes de quimioterapia à base de agentes de platina. Muitas tinham também recebido outros agentes que danificam o ADN e radioterapia. A maioria das notificações ocorreu em portadoras de mutações germinativas no gene de suscetibilidade do cancro da mama 1 ou 2 (*BRCA1/2g*). Algumas doentes tinham história de cancro prévio ou de displasia da medula óssea. Se durante o tratamento com Lynparza, se confirmar SMD e/ou LMA, recomenda-se que Lynparza seja descontinuado e a doente tratada adequadamente.

Pneumonite

Em estudos clínicos foi notificada pneumonite, incluindo acontecimentos com desfecho fatal, em < 1,0% das doentes tratadas com Lynparza. As notificações de pneumonite careciam de um padrão clínico consistente e foram confundidas por numerosos fatores de pré-disposição (cancro e/ou metástases nos pulmões, doença pulmonar subjacente, antecedentes de tabagismo, e/ou quimioterapia e radioterapia prévias). Se as doentes apresentarem sintomas respiratórios novos ou agravamento dos mesmos tais como dispneia, tosse e febre, ou se for observada uma alteração no resultado da radiologia torácica, deve ser interrompido o tratamento com Lynparza e iniciada imediatamente uma investigação. Se se confirmar pneumonite, deve ser descontinuado o tratamento com Lynparza e a doente tratada adequadamente.

Toxicidade embriofetal

Com base no seu mecanismo de ação (inibição da PARP), Lynparza pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Os estudos não clínicos em ratos mostraram que olaparib causa efeitos adversos na sobrevivência embriofetal e induz importantes malformações fetais com exposições abaixo das esperadas na dose recomendada para humanos de 300 mg duas vezes por dia.

Gravidez/contraceção

Lynparza não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e durante 1 mês após receberem a última dose de Lynparza (ver secção 4.6).

Interações

Não se recomenda a administração concomitante de Lynparza com inibidores potentes ou moderados da CYP3A (ver secção 4.5). Se um inibidor potente ou moderado da CYP3A tiver que ser administrado concomitantemente, a dose de Lynparza deverá ser reduzida (ver secções 4.2 e 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de Lynparza com indutores potentes ou moderados da CYP3A. No caso de uma doente em tratamento com Lynparza necessitar de tratamento com um indutor potente ou moderado da CYP3A, o prescriptor deve estar informado que a eficácia de Lynparza poderá ser substancialmente reduzida (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Os estudos clínicos de olaparib em associação com outros medicamentos antineoplásicos, incluindo agentes que danificam o ADN, indicam uma potenciação e prolongamento da toxicidade mielossupressora. A dose recomendada de Lynparza em monoterapia não é adequada para a associação com medicamentos antineoplásicos mielossupressores.

A associação de olaparib com vacinas ou agentes imunossupressores não foi estudada. Portanto, recomenda-se precaução caso estes medicamentos sejam administrados concomitantemente com Lynparza e a monitorização das doentes deve ser cuidadosa.

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos sobre olaparib

As CYP3A4/5 são as isoenzimas predominantemente responsáveis pela eliminação metabólica de olaparib.

Um estudo clínico para avaliar o impacto de itraconazol, um conhecido inibidor da CYP3A, mostrou que a administração concomitante com olaparib aumentou a C_{max} média de olaparib em 42% (IC 90%: 33-52%) e a AUC média em 170% (IC 90%: 144-197%). Portanto, não se recomenda a utilização de conhecidos inibidores potentes (p.ex. itraconazol, telitromicina, claritromicina, inibidores da protease potenciados com ritonavir ou cobicistate, boceprevir, telaprevir) ou moderados (p.ex. eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) desta isoenzima com Lynparza (ver secção 4.4). Se for necessário administrar concomitantemente inibidores potentes ou moderados da CYP3A, a dose de Lynparza deverá ser reduzida. A redução de dose recomendada é para 100 mg tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 200 mg) com um inibidor potente da CYP3A ou 150 mg tomada duas vezes por dia (equivalente a uma dose total diária de 300 mg) com um inibidor moderado da CYP3A (ver secções 4.2 e 4.4). Igualmente não se recomenda o consumo de sumo de toranja enquanto durar a terapêutica com Lynparza dado que se trata de um inibidor da CYP3A.

Um estudo clínico para avaliar o impacto de rifampicina, um conhecido indutor da CYP3A, mostrou que a administração concomitante com olaparib reduziu a C_{max} média em 71% (IC 90%: 76-67%) e a AUC média em 87% (IC 90%: 89-84%). Portanto, não se recomenda a utilização de conhecidos indutores potentes (p.ex. fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital e hipericão) desta isoenzima com Lynparza, dado que a eficácia de Lynparza pode ser substancialmente reduzida. A magnitude de efeito de indutores moderados a potentes (p.ex. efavirenz, rifabutina) na exposição de olaparib não está estabelecida pelo que não se recomenda a administração concomitante de Lynparza com estes medicamentos (ver secção 4.4).

Efeito de olaparib sobre outros medicamentos

In vitro o olaparib inibe a CYP3A4 e prevê-se que *in vivo* seja um inibidor ligeiro da CYP3A. Portanto, recomenda-se precaução quando se associam substratos sensíveis à CYP3A4 ou substratos com uma margem terapêutica estreita (p.ex. sinvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergóticos, fentanilo, pimozida, sirolímus, tacrolímus e quetiapina) ao olaparib. Recomenda-se

monitorização clínica apropriada para doentes a receber concomitantemente substratos CYP3A com uma margem terapêutica estreita e olaparib.

In vitro foi demonstrada indução da CYP1A2, 2B6 e 3A4 sendo provavelmente a CYP2B6 induzido numa extensão clinicamente relevante. Não se pode excluir o potencial de olaparib para induzir a CYP2C9, CYP2C19 e a P-gp. Assim, quando administrado concomitantemente, o olaparib pode reduzir a exposição aos substratos destas enzimas metabólicas e proteína transportadora. A eficácia de alguns contraceptivos hormonais pode estar reduzida se forem administrados concomitantemente com olaparib (ver também secções 4.4 e 4.6).

In vitro, olaparib inibe o transportador de efluxo P-gp (IC₅₀=76 µM), portanto não se pode excluir que olaparib possa causar interações farmacológicas clinicamente relevantes com substratos da P-gp (p.ex. sinvastatina, pravastatina, dabigatran, digoxina e colquicina). Recomenda-se monitorização clínica apropriada para doentes a receber concomitantemente este tipo de medicamentos.

In vitro, olaparib demonstrou ser um inibidor do BCRP, OATP1B1, OCT1 e OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K. Não se pode excluir que olaparib possa aumentar a exposição aos substratos do BCRP (p.ex. metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (p.ex. bosentano, glibenclamida, repaglinida, estatinas e valsartan), OCT1 (p.ex. metformina), OCT2 (p.ex. creatinina sérica), OAT3 (p.ex. furosemida e metotrexato), MATE1 (p.ex. metformina) e MATE2K (p.ex. metformina). Em particular, recomenda-se precaução se olaparib for administrado em associação com qualquer estatina.

Associação com anastrozol, letrozol e tamoxifeno

Um estudo clínico foi realizado para avaliar a associação de olaparib com anastrozol, letrozol ou tamoxifeno. Não foi observada interação significativa com anastrozol ou letrozol no entanto o tamoxifeno reduziu a exposição ao olaparib em 27%. A relevância clínica deste efeito é desconhecida. Olaparib não afeta a farmacocinética do tamoxifeno.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar não devem engravidar enquanto tomarem Lynparza e nem estar grávidas no início do tratamento. Deve ser realizado um teste de gravidez em todas as mulheres com potencial para engravidar antes do tratamento. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e durante 1 mês após receberem a última dose de Lynparza (ver secção 4.4). Uma vez que não pode ser excluída a possibilidade de olaparib reduzir a exposição aos substratos da CYP2C9 através de indução enzimática, a eficácia de alguns contraceptivos hormonais pode estar reduzida se administrados concomitantemente com olaparib. Por essa razão, deve ser considerado um método contraceptivo não-hormonal adicional e testes de gravidez regulares durante o tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva incluindo efeitos teratogénicos graves e efeitos na sobrevivência embrionária nos ratos com exposições sistémicas maternas inferiores à dos humanos em doses terapêuticas (ver secção 5.3). Não existem dados de utilização de olaparib em mulheres grávidas, contudo, com base no mecanismo de ação de olaparib, Lynparza não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção fiável durante a terapêutica e durante 1 mês após receberem a última dose de Lynparza (Ver parágrafo anterior: “Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres” para mais informação sobre controlo da natalidade e testes de gravidez).

Amamentação

Não existem estudos em animais sobre a excreção de olaparib no leite materno. Desconhece-se se olaparib/ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Lynparza é contraindicado durante a amamentação e durante 1 mês após receber a última dose, dadas as propriedades farmacológicas do produto (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre a fertilidade. Nos estudos em animais, não foi observado efeito na concepção mas houve efeitos adversos na sobrevivência embrionária (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lynparza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Doentes a tomar Lynparza podem sentir fadiga, astenia ou tonturas. Doentes que experimentem estes sintomas devem ter precaução quando conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Lynparza em monoterapia foi associado a reações adversas de gravidade geralmente ligeira ou moderada (1 ou 2 CTCAE) e de um modo geral sem necessitarem de descontinuação do tratamento. Nos ensaios clínicos, as reações adversas observadas com mais frequência em doentes a receber Lynparza em monoterapia ($\geq 10\%$) foram náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, fadiga, cefaleia, disgeusia, diminuição do apetite, tonturas e anemia.

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança baseia-se em dados agrupados de 1.248 doentes tratadas em ensaios clínicos com Lynparza em monoterapia, na indicação terapêutica, na dose recomendada.

As reações adversas seguintes foram identificadas em ensaios clínicos com doentes a receber Lynparza em monoterapia em que é conhecida a exposição da doente. As reações adversas ao medicamento estão listadas por Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) MedDRA e depois ao nível do termo preferido MedDRA na Tabela 1. Em cada CSO, os termos preferidos estão organizados por ordem decrescente de frequência e depois por ordem decrescente de gravidade. As frequências de ocorrência de reações adversas estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Lista tabelada de reações adversas

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reações adversas	
	Frequência de todos os graus CTCAE	Frequência de grau 3 e acima CTCAE
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Anemia ^a Frequentes Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Pouco frequentes Linfopenia	Muito frequentes Anemia ^a Frequentes Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Pouco frequentes Linfopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes Erupção cutânea ^a Pouco frequentes Hipersensibilidade ^a , Dermatite ^a	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Diminuição do apetite	Pouco frequentes Diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Tontura, Cefaleia, Disgeusia	Pouco frequentes Tontura, Cefaleia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes Tosse ^a	Pouco frequentes Tosse ^a
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Vômitos, Diarreia, Náuseas, Dispepsia Frequentes Estomatite, Dor abdominal superior	Frequentes Vômitos, Diarreia, Náuseas Pouco frequentes Estomatite, Dor abdominal superior
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga (incluindo astenia)	Frequentes Fadiga (incluindo astenia)
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes Aumento na creatinina sérica Pouco frequentes Elevação do volume corpuscular médio ^b	Pouco frequentes Aumento na creatinina sérica

^a Anemia inclui os termos preferidos (TPs) de anemia, concentração de hemoglobina diminuída, número de eritrócitos diminuído, eritropenia, hematócrito diminuído; Neutropenia inclui os TPs de neutropenia, granulocitopenia, contagem de granulócitos diminuída e número de neutrófilos diminuído, neutropenia febril, infecção neutropénica e sépsia neutropénica; Trombocitopenia inclui os TPs de trombocitopenia, número de plaquetas diminuído, produção diminuída de plaquetas e contagem de plaquetas diminuída; Leucopenia inclui os TPs de leucopenia e número de leucócitos diminuído; Tosse inclui os TPs de tosse e tosse produtiva; Erupção cutânea inclui os TPs de erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção maculosa, erupção máculopapulosa, erupção papulosa, erupção pruriginosa, erupção exfoliativa e eritema generalizado; Hipersensibilidade inclui os TPs de hipersensibilidade e hipersensibilidade ao fármaco; Dermatite inclui os TPs de dermatite, dermatite alérgica e dermatite exfoliativa.

^b Representa a incidência dos resultados laboratoriais de elevação do volume corpuscular médio desde o valor inicial até acima do limite superior normal (LSN), e não das reações adversas notificadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade hematológica

A anemia e outras toxicidades hematológicas foram geralmente de grau baixo (grau 1 ou 2 CTCAE), no entanto, foram notificados acontecimentos de grau 3 e superior CTCAE. A anemia foi a reação adversa de grau ≥ 3 CTCAE mais frequentemente notificada em estudos clínicos. A mediana de tempo para a primeira ocorrência de anemia foi aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimentos de grau ≥ 3 CTCAE). A anemia foi tratada com interrupções de dose e reduções de dose (ver secção 4.2), e quando apropriado com transfusões de sangue. No estudo SOLO2, a incidência de reações adversas de anemia foi de 43,6% (19,5% grau ≥ 3 CTCAE) e as incidências de interrupções, reduções e descontinuações de dose para a anemia foram 16,9%; 8,2% e 3,1% respectivamente; 17,9% das doentes tratadas com olaparib necessitaram de uma ou mais transfusões de sangue. Foi demonstrada uma relação exposição-resposta entre olaparib e diminuições na hemoglobina. Em estudos clínicos com Lynparza a incidência de alterações (diminuições) de grau ≥ 2 CTCAE desde o valor inicial foi de 20% na hemoglobina, 15% na contagem absoluta de neutrófilos, 5% nas plaquetas, 30% nos linfócitos e 20% nos leucócitos (todas as % aproximadas).

A incidência de elevações do volume corpuscular médio desde valores iniciais abaixo ou normais até acima do LSN foi aproximadamente 55%. Os níveis parecem voltar ao normal após descontinuação do tratamento e não parecem ter quaisquer consequências clínicas.

Recomenda-se a realização inicial de uma análise com contagem sanguínea completa, seguida de uma monitorização mensal, durante os primeiros 12 meses de tratamento e de forma periódica a partir desse momento, para monitorizar as alterações clinicamente significativas em qualquer parâmetro durante o tratamento que possam requerer a interrupção ou redução da dose e/ou tratamento adicional (ver secções 4.2 e 4.4).

Outros resultados laboratoriais

Em estudos clínicos com Lynparza a incidência de alterações (elevações) de grau ≥ 2 CTCAE desde o valor inicial na creatinina sérica foi aproximadamente 15%. Dados de um estudo controlado com placebo em dupla ocultação mostraram um aumento mediano até 23% desde o valor inicial permanecendo consistente ao longo do tempo e retomando valores iniciais após descontinuação do tratamento, aparentemente sem sequelas clínicas. 90% das doentes tiveram valores de creatinina de grau 0 CTCAE inicialmente e 10% tinham grau 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas e vômitos

As náuseas foram notificadas geralmente muito cedo, ocorrendo pela primeira vez, na maioria das doentes, no primeiro mês de tratamento com Lynparza. Os vômitos foram notificados cedo, ocorrendo pela primeira vez, na maioria das doentes, nos primeiros dois meses de tratamento com Lynparza. Tanto as náuseas como os vômitos foram notificados como intermitentes pela maioria das doentes sendo tratados com interrupção da dose, redução da dose e/ou terapêutica antiemética. Não é necessária profilaxia antiemética.

População pediátrica

Não foram realizados estudos em doentes pediátricas.

Outras populações especiais

Existem dados limitados de segurança em idosas (idade ≥ 75 anos) e doentes não-Caucasianas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Existe experiência limitada de sobredosagem com olaparib. Nenhuma reação adversa inesperada foi notificada num pequeno número de doentes que tomou uma dose diária até 900 mg de olaparib em comprimidos durante dois dias. Não foram estabelecidos os sintomas de sobredosagem e não existe tratamento específico no caso de uma sobredosagem com Lynparza. No caso de uma sobredosagem, os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e devem tratar a sintomatologia das doentes.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX46

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Olaparib é um inibidor potente das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) humanas e foi demonstrado que *in vitro* inibe o crescimento de linhas celulares tumorais selecionadas e *in vivo* o crescimento do tumor, seja como monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas.

As PARPs são necessárias para a reparação eficiente das quebras na cadeia simples do ADN e um aspeto importante na reparação induzida pelas PARP requer que, após a modificação da cromatina, a PARP se automodifique e se dissocie do ADN para facilitar o acesso às enzimas de reparação por excisão de bases (BER). Quando o olaparib se liga ao sítio ativo da PARP associada ao ADN, evita a dissociação da PARP e aprisionando-a no ADN, bloqueia a reparação. Esta situação também produz, nas células em replicação a formação de quebras nas cadeias duplas (DSBs) do ADN quando os garfos de replicação alcançam os complexos PARP-ADN. Nas células normais, a via de reparação por recombinação homóloga (HRR), é eficaz a reparar estas quebras nas DSBs do ADN. Em cancros com ausência de componentes funcionais da HRR, como as *BRCA1* ou *2*, as DSBs do ADN não podem ser reparadas com precisão ou efetividade. No seu lugar, são ativadas vias alternativas e propensas a erros, como a clássica via de união de extremos não-homólogos (NHEJ), que origina maior instabilidade genómica. Após várias rondas de replicação, a instabilidade genómica pode alcançar níveis intoleráveis e resultar na morte das células cancerosas, uma vez que as células cancerosas já apresentam maior quantidade de ADN danificado relativamente às células normais. Na ausência de mutações *BRCA1* ou *BRCA2*, a via HRR pode ficar comprometida por outros mecanismos, embora a origem da alteração e a penetrância não estejam totalmente elucidadas. A ausência de uma via HRR totalmente funcional é um dos principais determinantes da sensibilidade à platina no cancro do ovário e outros cancros.

Em modelos *in vivo* *BRCA1/2*-deficientes, a administração de olaparib após o tratamento com platina resultou num atraso na progressão do tumor e num aumento da sobrevivência global

relativamente ao tratamento com platina isoladamente que se correlacionou com o período de tratamento de manutenção de olaparib.

Detecção da mutação *BRCA1/2*

Se for determinado o estado da mutação *BRCA1/2*, deve ser realizado por um laboratório experiente a utilizar um método de teste validado.

Deve ser realizado aconselhamento genético para doentes testadas para mutações nos genes de suscetibilidade do cancro da mama 1/2 (*BRCA1/2*) de acordo com as normas locais.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo SOLO2 (D0816C00002)

A segurança e a eficácia de olaparib no tratamento de manutenção foram estudadas num ensaio de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo em doentes com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, recidivado, sensível a platina (PSR) com mutação *BRCA1/2* germinativa. O estudo comparou a eficácia do tratamento de manutenção com Lynparza (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] duas vezes por dia) tomado até progressão, com placebo, em 295 doentes com cancro do ovário PSR seroso de alto grau ou endometrióide (aleatorização 2:1: 196 olaparib e 99 placebo) que estavam em resposta (RC [resposta completa] ou RP [resposta parcial]) após finalização da quimioterapia contendo platina.

As doentes que tinham recebido dois ou mais regimes contendo platina e cuja doença tinha recidivado > 6 meses após completarem o penúltimo regime de quimioterapia à base de platina foram incluídas. As doentes não podiam ter recebido previamente tratamento com olaparib ou outro inibidor da PARP. As doentes podiam ter recebido previamente bevacizumab, exceto no regime imediatamente anterior à aleatorização.

Todas as doentes apresentavam evidência de mutação *BRCA1/2* germinativa (*mBRCA1/2g*) no início do estudo. As doentes com mutações *BRCA1/2* foram identificadas por testes de linha germinativa no sangue através de um teste local ou pelo teste Myriad CLIA incorporando *BRACAnalysis*[®] ou pelo teste de uma amostra de tumor usando um teste local. Foram detetados em 4,7% (14/295) das doentes aleatorizadas grandes rearranjos nos genes *BRCA1/2*.

As características iniciais e demográficas foram geralmente bem balanceadas entre os braços olaparib e placebo. A mediana de idade foi de 56 anos nos dois braços. O cancro do ovário foi o primeiro tumor em > 80% das doentes. O tipo histológico mais comum foi o seroso (>90%), histologia endometrióide foi notificada em 6% das doentes. No braço de olaparib 55% das doentes tinha recebido previamente apenas 2 linhas de tratamento e 45% tinha recebido previamente 3 ou mais linhas de tratamento. No braço placebo 61% das doentes tinha recebido previamente apenas 2 linhas de tratamento e 39% tinha recebido previamente 3 ou mais linhas de tratamento. A maioria das doentes apresentavam estado funcional ECOG 0 (81%). O intervalo livre de platina foi > 12 meses em 60% e > 6-12 meses em 40% das doentes. A resposta prévia à quimioterapia com base em platina foi completa em 47% e parcial em 53% das doentes. Nos braços de olaparib e placebo, 17% e 20% das doentes, tinham recebido previamente bevacizumab, respetivamente.

O *endpoint* principal foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) baseada na avaliação do investigador usando os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram o tempo desde a aleatorização até segunda progressão ou morte (PFS2); OS (sobrevivência global), tempo desde a aleatorização até descontinuação do tratamento ou morte (TDT), tempo desde a aleatorização até à primeira terapia antineoplásica subsequente ou morte (TFST), tempo desde a aleatorização até ao início da segunda terapia

antineoplásica subsequente ou morte (TSST); e qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL).

O estudo atingiu o seu objetivo principal demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa da PFS avaliada pelo investigador para o olaparib em comparação com o placebo, com uma probabilidade de risco (HR) de 0,30 (IC 95%: 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediana de 19,1 meses para olaparib vs 5,5 meses para placebo). A avaliação da PFS realizada pelo investigador foi suportada com uma revisão radiológica central independente em dupla ocultação da PFS (HR 0,25; IC 95%: 0,18-0,35; $p < 0,0001$; mediana de 30,2 meses para olaparib e 5,5 meses para placebo). Aos 2 anos, 43% das doentes tratadas com olaparib permaneceu livre de progressão em comparação com apenas 15% das doentes tratadas com placebo.

Na Tabela 2 e na Figura 1, é apresentado um resumo dos principais resultados de eficácia para doentes com cancro do ovário PSR *mBRCA1/2g* no SOLO2.

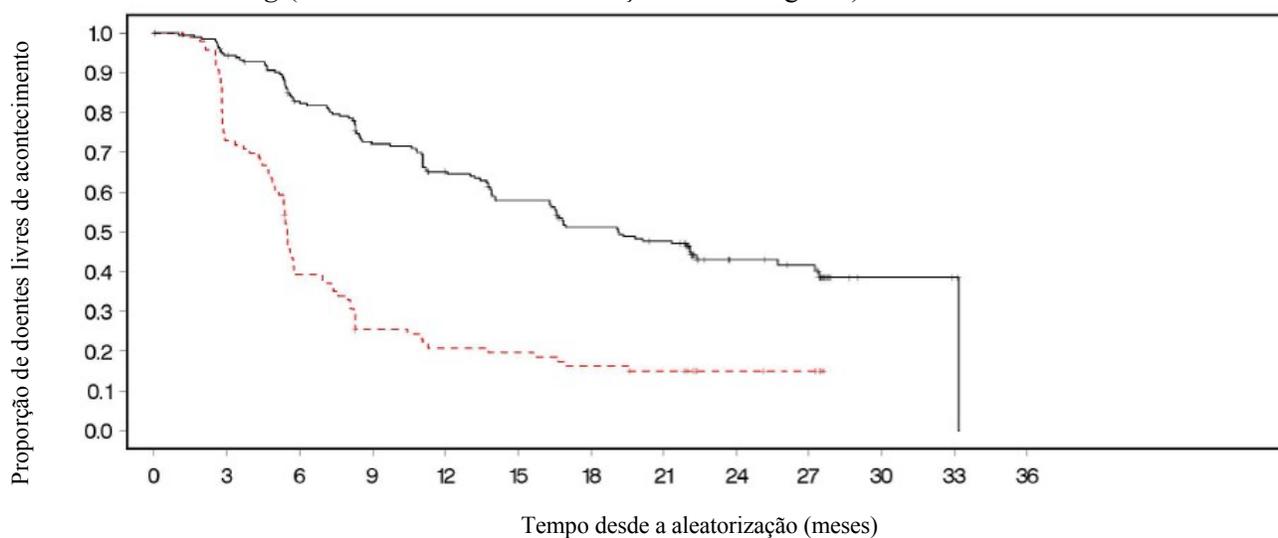
Tabela 2 Resumo dos principais resultados de eficácia em doentes com cancro do ovário PSR *mBRCA1/2g* no SOLO2

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
PFS (maturidade de 63%)		
Número de acontecimentos: Número total de doentes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana de tempo (meses) (IC 95%)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC 95%) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
Valor p (bilateral)	$p < 0,0001$	

^a HR = Probabilidade de Risco. Um valor de < 1 favorece o olaparib. A análise foi realizada utilizando um teste log-rank estratificado por resposta prévia à quimioterapia com base em platina (RC ou RP) e tempo até progressão da doença ($> 6-12$ meses e > 12 meses) na penúltima quimioterapia com base em platina.

bd duas vezes por dia; PFS sobrevivência livre de progressão; IC intervalo de confiança;

Figura 1 SOLO2: Curva Kaplan-Meier da PFS para doentes com cancro do ovário PSR *mBRCA1/2g* (maturidade de 63% – avaliação do investigador)



Número de doentes em risco:

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg bd
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo bd

bd Duas vezes por dia; PFS Sobrevivência livre de progressão

Os *endpoints* secundários TFST e PFS2 demonstraram uma melhoria persistente e estatisticamente significativa para olaparib em comparação com placebo (Tabela 3).

Tabela 3 Resumo dos principais resultados dos objetivos secundários para doentes com cancro do ovário PSR *mBRCA1/2g* no SOLO2

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
TFST (maturidade de 58%)		
Número de acontecimentos: Número total de doentes (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediana de tempo (meses) (IC 95%)	27,9 (22,6-NR)	7,1 (6,3-8,3)
HR (IC 95%) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
Valor p* (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (maturidade 40%)		
Número de acontecimentos: Número total de doentes (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediana de tempo (meses) (IC 95%)	NR (24,1-NR)	18,4 (15,4-22,8)
HR (IC 95%) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
Valor p (bilateral)	p=0,0002	

* Não controlado para multiplicidade

^a HR = Probabilidade de Risco. Um valor de < 1 favorece o olaparib. A análise foi realizada utilizando um teste log-rank estratificado por resposta prévia à quimioterapia com base em platina (RC ou RP) e tempo até progressão da doença (> 6-12 meses e > 12 meses) na penúltima quimioterapia com base em platina.

^{bd} duas vezes por dia; NR não alcançado; IC intervalo de confiança; PFS2 tempo desde a aleatorização até segunda progressão ou morte; TFST tempo desde a aleatorização até ao início da primeira terapia subsequente ou morte.

Entre as doentes que entraram no ensaio com doença mensurável (lesões alvo iniciais), foi atingida uma taxa de resposta objetiva de 41% no braço de Lynparza *versus* 17% no placebo. Das doentes tratadas com Lynparza, que entraram no estudo com evidência de doença (lesões alvo ou não alvo iniciais), 15,0% apresentaram uma resposta completa em comparação com 9,1% das doentes no placebo.

Na altura da análise da PFS a mediana de duração do tratamento foi de 19,4 meses para olaparib e 5,6 meses para placebo. A maioria das doentes permaneceu na dose inicial de 300 mg bd de olaparib. A incidência de interrupções, reduções e descontinuações de dose devido a um acontecimento adverso foi de 45,1%, 25,1% e 10,8%, respetivamente. As interrupções de dose ocorreram com maior frequência nos primeiros 3 meses e as reduções de dose nos primeiros 3-6 meses de tratamento. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose ou redução da dose foram anemia, náuseas e vômitos.

Os dados dos questionários preenchidos pelas doentes (PRO) indicam que não há diferença para as doentes tratadas com olaparib em comparação com placebo conforme avaliação da variação desde o valor inicial no Índice de Resultado do Ensaio (TOI) da Avaliação Funcional da Terapêutica do Cancro – Ovário (FACT-O).

Estudo 19 (D0810C00019)

Num grande ensaio de Fase II aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (estudo 19), foi estudada a segurança e a eficácia de olaparib como uma terapêutica de manutenção no tratamento de doentes com cancro do ovário PSR, incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário, após tratamento com dois ou mais regimes contendo platina. No estudo comparou-se a

eficácia do tratamento de manutenção com Lynparza cápsulas (400 mg [8 cápsulas x 50 mg] duas vezes por dia) tomado até progressão com o tratamento com placebo em 265 (136 olaparib e 129 placebo) doentes com cancro do ovário, seroso de alto grau, PSR que estavam em resposta (RC ou RP) após completarem quimioterapia à base de platina. O *endpoint* principal foi a PFS baseada na avaliação do investigador usando o RECIST 1.0. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram a OS, o índice de controlo da doença (DCR) definido como CR/PR + SD (doença estável) confirmada, o HRQoL (qualidade de vida relacionada com a saúde) e sintomas relacionados com a doença. Também se realizaram análises exploratórias de tempo até à primeira terapia subsequente ou morte (TFST) e tempo até à segunda terapia subsequente ou morte (TSST).

Foram incluídas doentes cuja doença tinha recidivado > 6 meses após completarem o seu penúltimo regime de quimioterapia à base de platina. A inclusão no estudo não implicou evidência de mutação *I/2* (para algumas doentes o estado da mutação *BRCA* foi confirmado retrospectivamente). As doentes não podiam ter recebido previamente olaparib ou outro tratamento com inibidor da PARP. As doentes podiam ter recebido previamente bevacizumab, exceto no regime imediatamente anterior à aleatorização. Não foi permitido novo tratamento com olaparib após a progressão com olaparib.

As doentes com mutações *BRCA1/2* foram identificadas por testes de linha germinativa no sangue através de um teste local ou pelo teste Myriad CLIA integrando *BRCAAnalysis*[®] ou pelo teste de uma amostra de tumor usando um teste realizado pela Fundação Médica (*Foundation Medicine*). Foram detetados grandes rearranjos nos genes *BRCA1/2* em 7,4% (10/136) das doentes aleatorizadas.

As características iniciais e demográficas foram geralmente bem balanceadas entre os braços olaparib e placebo. A mediana de idade foi de 59 anos nos dois braços. O cancro do ovário foi o primeiro tumor em 86% das doentes. No braço de olaparib 44% das doentes tinha recebido previamente apenas 2 linhas de tratamento e 56% tinha recebido previamente 3 ou mais linhas de tratamento. No braço placebo 49% das doentes tinha recebido previamente apenas 2 linhas de tratamento e 51% tinha recebido previamente 3 ou mais linhas de tratamento. A maioria das doentes apresentavam estado funcional ECOG 0 (77%). Intervalo livre de platina foi > 12 meses em 60% e > 6-12 meses em 40% das doentes. A resposta prévia à quimioterapia com base em platina foi completa em 45% e parcial em 55% das doentes. Nos braços de olaparib e placebo, 6% e 5% das doentes tinham recebido previamente bevacizumab respetivamente.

O estudo atingiu o seu objetivo principal demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa da PFS para olaparib em comparação com placebo na população global com um HR de 0,35 (IC a 95% 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana 8,4 meses olaparib vs 4,8 meses placebo). Na análise final da OS (data de fecho [*cut off*] (DCO) 9 maio 2016), para uma maturidade de 79%, a probabilidade de risco (HR) comparando olaparib com placebo foi de 0,73 (IC 95% 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [não atingiu o nível de significância pré-definido de $< 0,0095$]; mediana de 29,8 meses olaparib versus 27,8 meses placebo). No grupo de tratamento de olaparib 23,5% ($n = 32/136$) das doentes permaneceu em tratamento ≥ 2 anos em comparação com 3,9% ($n = 5/128$) das doentes em placebo. Apesar do número de doentes ser limitado, 13,2% ($n = 18/136$) das doentes no grupo de tratamento de olaparib permaneceu em tratamento por ≥ 5 anos em comparação com 0,8% ($n = 1/128$) no grupo placebo.

Uma análise de subgrupo pré-planeada identificou doentes com cancro do ovário com mutação *BRCA1/2* ($n = 136$; 51,3% incluindo 20 doentes identificadas com uma mutação *BRCA1/2* somática tumoral) como o subgrupo que obteve o maior benefício clínico da monoterapia de manutenção com olaparib. Foi igualmente observado um benefício clinicamente significativo em doentes com

BRCA1/2 de tipo selvagem (*wild-type*)/variante de significado desconhecido (*BRCA1/2wt/VUS*) apesar de uma magnitude inferior. Não existiu uma estratégia definida para realizar testes múltiplos para a análise de subgrupos.

Um resumo dos principais resultados de eficácia do estudo 19 para doentes com cancro do ovário PSR, mutação *BRCA1/2* e *BRCA1/2wt/VUS* é apresentado na Tabela 4, e para o total de doentes no Estudo 19 na Tabela 4 e Figura 2.

Tabela 4 Resumo dos principais resultados de eficácia para o total de doentes com cancro do ovário PSR, mutação *BRCA1/2* e *BRCA1/2wt/VUS* no estudo 19

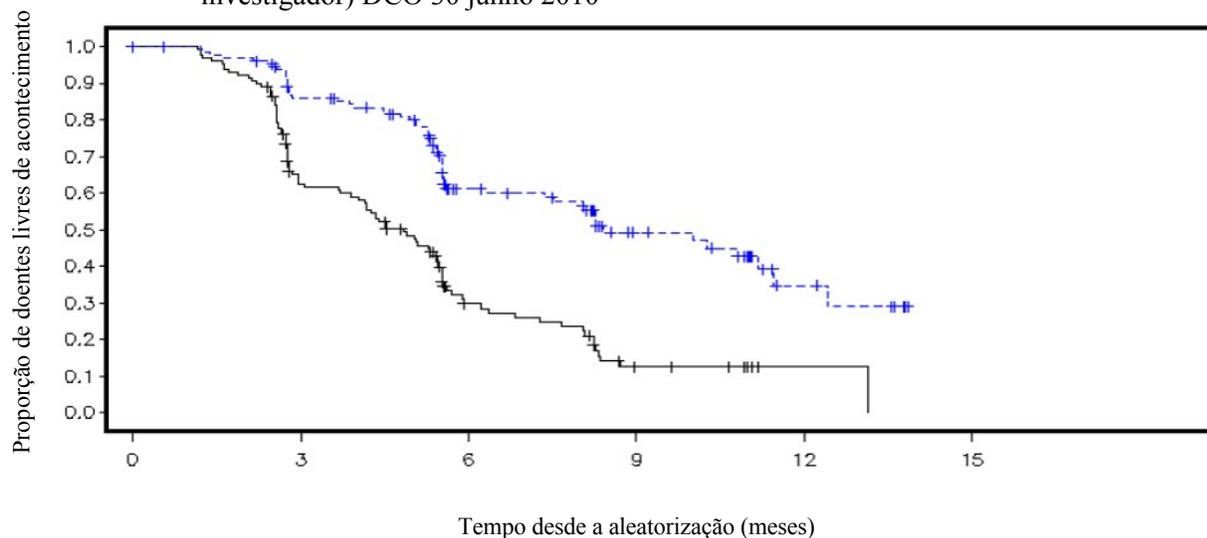
	Total de doentes ^a		<i>Mutação BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo
PFS – DCO 30 junho 2010						
Número de acontecimentos: (44)	60:136	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Número total de doentes (%)						
Mediana de tempo (meses) (IC 95%)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (IC 95%) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10-0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Valor p (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

^a O total de doentes inclui os subgrupos seguintes: mutação *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* e estado *BRCA1/2* desconhecido (11 doentes com estado desconhecido, não apresentado como subgrupo separado na tabela).

^b HR= “*Hazard Ratio*” (probabilidade de risco). Um valor <1 favorece olaparib. A análise foi realizada utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox com fatores para o tratamento, descendência étnica, sensibilidade à platina e resposta à última terapia à base de platina.

bd Duas vezes por dia; PFS sobrevivência livre de progressão; DCO data de fecho (*cut off*); IC intervalo de confiança; NR não atingido;

Figura 2 Estudo 19: Curva de Kaplan-Meier da PFS na FAS (maturidade de 58%-avaliação do investigador) DCO 30 junho 2010



-----Placebo bd - - - - - Olaparib 400 mg bd

Número de doentes em risco:

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg bd
129	72	24	7	1	0	Placebo

bd Duas vezes por dia; DCO Data de fecho (*cut-off*); FAS Análise completa de dados; PFS sobrevivência livre de progressão

Um resumo dos principais resultados dos objetivos secundários para doentes com cancro do ovário PSR, mutação *BRCA1/2* e *BRCA1/2wt/VUS* no Estudo 19 é apresentado na Tabela 5, e para o total de doentes no Estudo 19 na Tabela 5 e Figura 3.

Tabela 5 Resumo dos principais resultados dos objetivos secundários para o total de doentes com cancro do ovário PSR, mutação *BRCA1/2* e *BRCA1/2wt/VUS* no estudo 19

	Total de doentes ^a		<i>Mutação BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo
OS - DCO 09 maio 2016						
Número de acontecimentos:	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) ^c	45:57 (79)	57:61 (93)
Número total de doentes (%)						
Mediana de tempo (meses) (IC 95%)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (IC 95%) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Valor p* (bilateral)	p=0,02138		p=0,02140		p=0,39749	
TFST – DCO 09 May 2016						
Número de acontecimentos:	106:136 (78)	124:128 (97)	55:74 (74)	59:62 (95)	47:57 (83)	60:61 (98)
Número total de doentes (%)						
Mediana de tempo (meses) (IC 95%)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (IC 95%) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Valor p* (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00006	

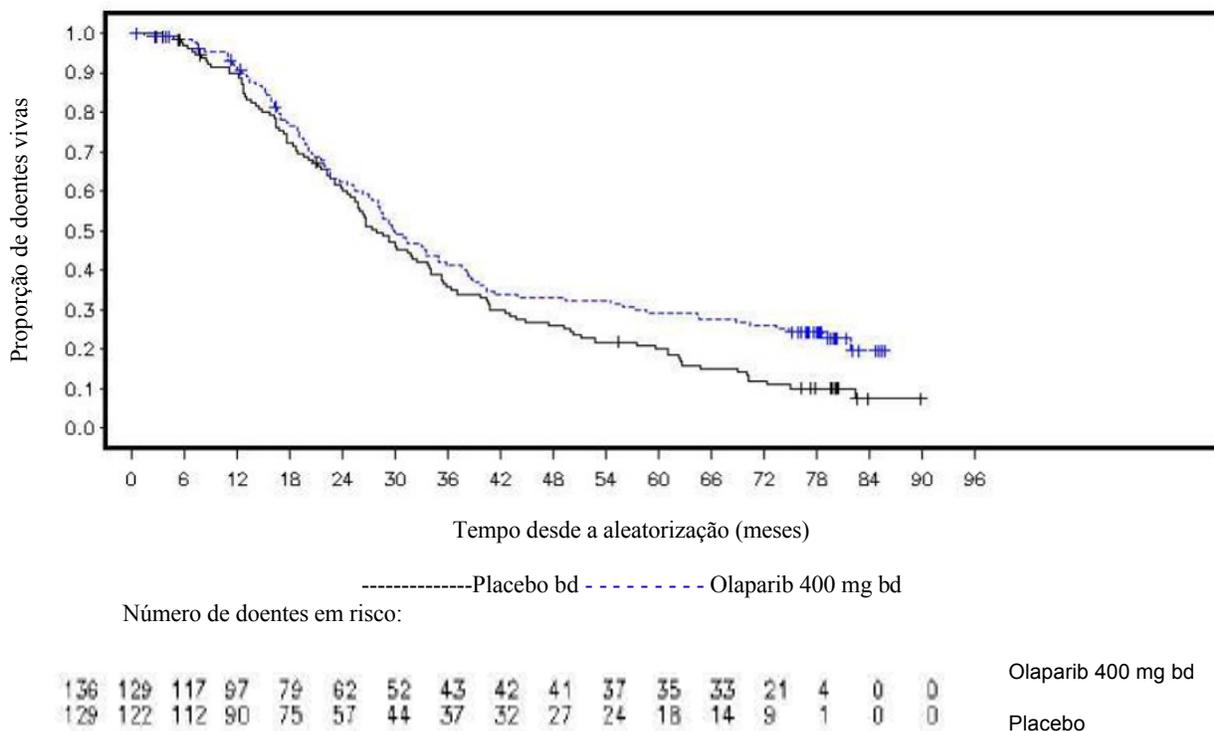
* Não havia uma estratégia definida para realizar testes múltiplos para as análises de subgrupos ou para todas as doentes TFST.

^a O total de doentes inclui os subgrupos seguintes: mutação *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* e estado *BRCA1/2* desconhecido (11 doentes com estado desconhecido, não apresentado como subgrupo separado na tabela).

^b HR= “*Hazard Ratio*” (probabilidade de risco). Um valor <1 favorece olaparib. A análise foi realizada utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox com fatores para o tratamento, descendência étnica, sensibilidade à platina e resposta à última terapia à base de platina.

- ^c Aproximadamente uma quarta parte das doentes tratadas com placebo no subgrupo com mutação *BRCA* (14/62; 22,6%) recebeu posteriormente um inibidor da PARP.
- bd Duas vezes por dia; OS Sobrevivência global; DCO data de fecho (*cut off*); IC intervalo de confiança; TFST Tempo desde a aleatorização até início da primeira terapia subsequente ou morte.

Figura 3 Estudo 19: Curva de Kaplan-Meier da OS na FAS (maturidade de 79%) DCO 09 maio 2016



bd Duas vezes por dia; DCO Data de fecho (*cut off*); FAS Análise completa de dados; OS Sobrevivência global

No momento da análise da PFS, a mediana de duração do tratamento foi de 8 meses para olaparib e 4 meses para placebo. A maioria das doentes permaneceu na dose inicial de 400 mg bd de olaparib. A incidência de interrupções, reduções e descontinuações de dose devido a um acontecimento adverso foi de 34,6%, 25,7% e 5,9%, respetivamente. As interrupções e as reduções de dose ocorreram com maior frequência nos primeiros 3 meses de tratamento. As reações adversas mais frequentes que levaram à interrupção da dose ou redução da dose foram náuseas, anemia, vômitos, neutropenia e fadiga. A incidência de reações adversas da anemia foi de 22,8% (7,4% grau ≥ 3 CTCAE).

Os dados dos questionários preenchidos pelas doentes (PRO) indicam que não há diferença para as doentes tratadas com olaparib em comparação com placebo medidos pelas taxas de melhoria e agravamento no Índice de Resultado do Ensaio (TOI) e Avaliação Funcional da Terapêutica do Cancro – Ovário pontuação total (FACT-O total).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lynparza, em todos os subgrupos da população pediátrica em carcinoma do ovário

(excluindo rhabdomyosarcoma e o tumor de células germinativas) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de olaparib numa dose de 300 mg comprimido caracteriza-se por uma depuração plasmática aparente de ~ 7 l/h, um volume de distribuição aparente de ~ 158 l e uma semivida terminal de 15 horas. Com doses múltiplas, foi observada uma taxa de acumulação AUC de 1,8 e a farmacocinética (PK) aparentou ser tempo-dependente em pequena extensão.

Absorção

Após a administração oral de olaparib mediante a formulação em comprimido (2 x 150 mg), a absorção é rápida com uma mediana de concentrações plasmáticas máximas normalmente atingidas 1,5 horas após a administração.

A administração concomitante com alimentos atrasou a taxa (t_{max} atrasada em 2,5 horas e C_{max} reduzida aproximadamente 21%) mas não afetou significativamente a extensão da absorção de olaparib (AUC aumentou 8%). Em consequência, Lynparza pode ser tomado sem considerar as refeições (ver secção 4.2).

Distribuição

In vitro a ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente 82% a 10 $\mu\text{g/ml}$ o que é aproximadamente a C_{max} .

In vitro, a ligação de olaparib às proteínas plasmáticas foi dose-dependente; a fração ligada foi aproximadamente 91% a 1 $\mu\text{g/ml}$, reduzindo para 82% a 10 $\mu\text{g/ml}$ e para 70% a 40 $\mu\text{g/ml}$. Em soluções de proteínas purificadas, a fração de olaparib ligada à albumina foi aproximadamente 56%, que foi independente das concentrações de olaparib. Usando o mesmo ensaio, a fração ligada ao ácido alfa-1 da glicoproteína foi 29% a 10 $\mu\text{g/ml}$ com tendência a diminuir a ligação em concentrações altas.

Biotransformação

In vitro, foi demonstrado que as CYP3A4/5 são as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo de olaparib (ver secção 4.5).

Após a administração oral de olaparib- ^{14}C às doentes do sexo feminino, olaparib inalterado foi o responsável pela maior parte da radioatividade circulante no plasma (70%) e foi o principal componente encontrado na urina e fezes (15% e 6% da dose respetivamente). O metabolismo de olaparib é extenso. Grande parte do metabolismo foi atribuído a reações de oxidação com uma série de componentes produzidos, seguidas subsequentemente de conjugação glucuronido ou sulfato. Foram detetados até 20, 37 e 20 metabolitos no plasma, urina e fezes respetivamente, a maioria dos quais representa $< 1\%$ do composto doseado. Uma fração de piperazin-3-ol com abertura no anel e dois metabolitos monooxigenados (cada um $\sim 10\%$) foram os principais componentes circulantes, sendo um dos metabolitos monooxigenados também o principal metabolito nas excreções (6% e 5% da radioatividade urinária e fecal respetivamente).

In vitro, olaparib produziu pouca/nenhuma inibição do UGT2B7, ou das CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 e não se espera que seja um inibidor clinicamente significativo de qualquer das enzimas CYP dependente do tempo. *In vitro*, olaparib inibiu UGT1A1, contudo, modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) sugerem que não tem relevância clínica. *In*

in vitro, olaparib é um substrato do transportador de efluxo P-gp, contudo é pouco provável que tenha significado clínico (ver secção 4.5).

Os dados *in vitro* demonstraram, também, que olaparib não é um substrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ou MRP2 e nem um inibidor de OATP1B3, OAT1 ou MRP2.

Eliminação

Após uma dose única de olaparib-¹⁴C, recuperou-se ~86% de radioatividade doseada dentro de um período de recolha de 7 dias, ~44% através da urina e ~42% através das fezes. A maioria do composto foi excretada como metabolitos.

Populações especiais

Em análises farmacocinéticas (PK) baseadas na população, as covariáveis idade, peso corporal, ou raça (incluindo doentes Caucasianas e Japonesas) não foram significantes.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min), a AUC aumentou em 24% e a C_{max} em 15% comparativamente a doentes com função renal normal. Não é necessário ajuste de dose de Lynparza para doentes com compromisso renal ligeiro.

Em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), a AUC aumentou em 44% e a C_{max} em 26% comparativamente a doentes com função renal normal. Recomenda-se ajuste de dose de Lynparza para doentes com compromisso renal moderado (ver secção 4.2).

Não existem dados em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal (depuração de creatinina < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação A Child-Pugh), a AUC aumentou em 15% e a C_{max} em 13% e em doentes com compromisso hepático moderado (classificação B Child-Pugh), a AUC aumentou em 8% e a C_{max} diminuiu em 13% comparativamente a doentes com função hepática normal. Não é necessário ajuste de dose de Lynparza para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave (classificação C Child-Pugh).

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de olaparib em doentes pediátricas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

In vitro, o olaparib não mostrou potencial mutagénico, mas sim clastogénico em células de mamíferos. Quando administrado oralmente a ratos, o olaparib induziu micronúcleos na medula óssea. Esta clastogenicidade é consistente com a farmacologia conhecida de olaparib e indica potencial para genotoxicidade em humanos.

Toxicidade de dose repetida

Nos estudos de toxicidade de dose repetida até 6 meses de duração em ratos e cães, as doses orais diárias de olaparib foram bem toleradas. O principal órgão alvo para a toxicidade em ambas as espécies foi a medula óssea, com alterações associadas aos parâmetros hematológicos periféricos.

Estas alterações foram reversíveis dentro das 4 semanas após a interrupção da administração. Em ratos, foram também observados efeitos degenerativos mínimos no trato gastrointestinal. Estes resultados ocorreram com exposições abaixo das observadas clinicamente. Estudos utilizando células de medula óssea humana também confirmaram que a exposição direta a olaparib pode resultar em toxicidade para as células de medula óssea em ensaios *ex vivo*.

Toxicologia reprodutiva

Num estudo de fertilidade feminina em que ratos foram tratados até à implantação, apesar de se observar prolongamento do estro em alguns animais, o emparelhamento e a taxa de gravidez não foram afetadas. Não obstante, houve uma ligeira redução na sobrevivência embriofetal.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, e com dosagens que não induziram toxicidade materna significativa, o olaparib causou uma redução desta sobrevivência embriofetal, peso fetal reduzido e anomalias no desenvolvimento fetal, incluindo malformações oculares graves (p.ex. anoftalmia, microftalmia), malformações nas vértebras/costelas, e alterações viscerais e esqueléticas.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com olaparib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Copovidona

Sílica coloidal anidra

Manitol

Estearilfumarato de sódio

Revestimento do comprimido

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro negro (E172) (apenas comprimidos 150 mg)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/Alu não perfurado contendo 8 comprimidos revestidos por película.

Embalagens:

56 comprimidos revestidos por película (7 blisters)

Embalagem múltipla contendo 112 (2 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/002
EU/1/14/959/003
EU/1/14/959/004
EU/1/14/959/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de dezembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de Eficácia Pós-autorização (PAES): De modo a confirmar a eficácia de	

Descrição	Data limite
<p>olaparib em doentes com cancro do ovário seroso de alto grau recidivado e sensível a platina, com mutação <i>BRCA</i>, o titular da AIM deverá apresentar os resultados do estudo D0816C00002, um estudo multicêntrico de fase III, aleatorizado em dupla ocultação e controlado com placebo.</p> <p>O relatório clínico do estudo deverá ser apresentado em:</p>	junho 2020
<p>Estudo de Eficácia Pós-autorização (PAES): De modo a definir melhor a eficácia de olaparib em doentes com cancro do ovário seroso de alto grau recidivado e sensível a platina, com mutação <i>BRCA</i> somática, o titular da AIM deverá realizar e submeter os resultados de um estudo multicêntrico de fase IV, aberto, de braço único, não-aleatorizado em doentes com cancro do ovário recidivado e sensível a platina e com resposta completa ou parcial após quimioterapia à base de platina e que são portadoras de uma mutação <i>BRCA</i> germinativa ou somática com perda funcional.</p> <p>O relatório clínico do estudo deverá ser apresentado em:</p>	setembro 2018
<p>Estudo de Eficácia Pós-autorização (PAES): De modo a definir melhor a eficácia de olaparib em doentes com cancro do ovário de alto grau, recidivado e sensível a platina (PSR), com mutação <i>BRCA</i> não germinativa no contexto de manutenção e investigar biomarcadores preditivos neste grupo de doentes, o titular da AIM deverá apresentar os resultados do estudo D0816C00020 (OPINION), um estudo multicêntrico de fase IIIb, aberto, de braço único de terapia de manutenção em doentes com cancro do ovário PSR, com mutação <i>BRCA</i> não germinativa que estão em resposta completa ou parcial após quimioterapia à base de platina.</p> <p>O relatório clínico do estudo deverá ser apresentado em:</p>	junho 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 50 mg cápsulas
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula
448 cápsulas (4 frascos de 112 cápsulas)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para comprimidos de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lynparza 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO/RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 50 mg cápsulas
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula
112 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para comprimidos de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para cápsulas de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 150 mg comprimidos revestidos por película
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para cápsulas de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM SECUNDÁRIA EMBALAGEM MÚLTIPLA – incluindo a blue box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla: 112 (2 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para cápsulas de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM SECUNDÁRIA EMBALAGEM MÚLTIPLA – incluindo a blue box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 150 mg comprimidos revestidos por película
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla: 112 (2 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para cápsulas de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTONAGEM PRIMÁRIA – sem blue box****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para cápsulas de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTONAGEM PRIMÁRIA – sem blue box****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lynparza 150 mg comprimidos revestidos por película
olaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de olaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
Componente de embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não trocar para cápsulas de Lynparza a não ser por indicação do seu médico.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/959/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTERS OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 100 mg comprimidos
olaparib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTERS OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lynparza 150 mg comprimidos
olaparib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lynparza 50 mg cápsulas olaparib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lynparza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lynparza
3. Como tomar Lynparza
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lynparza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lynparza e para que é utilizado

O que é Lynparza e como funciona

Lynparza contém a substância ativa olaparib. Olaparib é um tipo de medicamento para o cancro, chamado inibidor da PARP (inibidor da poli [adenosina difosfato-ribose] polimerase).

Em doentes com mutações (alterações) em certos genes chamados *BRCA* (gene do cancro da mama), que estão em risco de desenvolver algumas formas de cancro, os inibidores da PARP são capazes de provocar a morte das células cancerosas por bloqueio de uma enzima que ajuda a reparar o ADN.

Para que é utilizado Lynparza

Lynparza é utilizado para o tratamento de um tipo de cancro do ovário denominado “cancro do ovário *BRCA*-mutado”. É utilizado após o cancro ter respondido a tratamento prévio com quimioterapia padrão baseada em platina. Realiza-se uma análise para determinar se tem cancro *BRCA*-mutado.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lynparza

Não tome Lynparza:

- se tem alergia ao olaparib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está a amamentar (ver secção 2 abaixo para mais informação).

Não tome Lynparza se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Lynparza.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante o tratamento com Lynparza:

- se tem um número baixo de células sanguíneas numa análise. Estes podem ser número baixo de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos, ou número baixo de plaquetas. Ver secção 4 para mais informações sobre estes efeitos secundários, incluindo os sinais e sintomas a que deverá prestar atenção (por exemplo, febre ou infeção, nódoas negras ou hemorragia). Raramente, estes podem ser um sinal de um problema mais grave na medula óssea como “síndrome mielodisplásico” (SMD) ou “leucemia mieloide aguda” (LMA).
- se tem sintomas de dificuldade respiratória novos ou agravados, tosse ou pieira. Um pequeno número de doentes tratadas com Lynparza notificou inflamação dos pulmões (pneumonite). A pneumonite é uma doença grave que muitas vezes requer tratamento hospitalar.

Se pensa que alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante o tratamento com Lynparza.

Análises e controlos

O seu médico irá analisar o seu sangue antes e durante o tratamento com Lynparza.

Irá fazer uma análise ao sangue:

- antes de iniciar o tratamento
- a cada mês, durante o primeiro ano de tratamento
- a intervalos regulares, decididos pelo seu médico, após o primeiro ano de tratamento.

Se o seu número de células sanguíneas diminuir para um nível baixo, pode necessitar de uma transfusão de sangue (em que se lhe administra sangue novo ou produtos derivados do sangue de um doador).

Outros medicamentos e Lynparza

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos obtidos sem uma receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto porque Lynparza pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Igualmente, alguns medicamentos podem afetar a forma como Lynparza atua.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se está a tomar ou a planear tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- quaisquer outros medicamentos para o cancro
- uma vacina ou um medicamento que iniba o sistema imunitário, uma vez que pode necessitar de ser cuidadosamente monitorizada
- itraconazol, fluconazol - utilizados para as infeções fúngicas
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - utilizados para as infeções bacterianas

- inibidores da protease potenciados com ritonavir ou cobicistate, boceprevir, telaprevir, nevirapina, efavirenz - utilizados para as infecções víricas, incluindo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - utilizados para as infecções bacterianas, incluindo tuberculose (TB)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - utilizados como sedativos ou para tratar crises (convulsões) e epilepsia
- medicamento à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) - utilizado principalmente para a depressão
- digoxina, diltiazem, furosemida, verapamilo, valsartan – utilizados para tratar problemas cardíacos ou tensão arterial elevada
- bosentano – utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar
- estatinas, por exemplo sinvastatina, pravastatina, rosuvastatina – utilizadas para baixar os níveis de colesterol no sangue
- dabigatran – utilizado para fluidificar o sangue
- glibenclamida, metformina, repaglinida – utilizados para tratar a diabetes
- alcaloides ergóticos – utilizados para tratar enxaquecas e dor de cabeça
- fentanil – utilizado para tratar a dor cancerosa
- pimozida, quetiapina – utilizadas para tratar problemas de saúde mental
- cisaprida – utilizada para tratar problemas no estômago
- colquicina – utilizada para tratar a gota
- ciclosporina, sirolímus, tacrolímus – utilizados para suprimir o sistema imune
- metotrexato – utilizado para tratar cancro, artrite reumatoide e psoríase

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos acima referidos ou quaisquer outros medicamentos. Os medicamentos mencionados acima podem não ser os únicos a interferir com Lynparza.

Lynparza com bebidas

Não beba sumo de toranja enquanto estiver a ser tratada com Lynparza. Este pode afetar a forma como o medicamento atua.

Contraceção, gravidez e amamentação

- Não tome Lynparza se está grávida ou pensa estar grávida. Isto porque ele pode afetar o feto.
- Não deve ficar grávida enquanto toma este medicamento. Deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto toma este medicamento e durante 1 mês após a toma da última dose de Lynparza. Desconhece-se se Lynparza pode afetar a efetividade de alguns contraceptivos hormonais. Por favor, informe o seu médico se está a tomar um contraceptivo hormonal, já que o seu médico poderá recomendar a adição de um método contraceptivo não hormonal.
- Deverá realizar um teste de gravidez antes de iniciar Lynparza, em intervalos regulares durante o tratamento e 1 mês após tomar a última dose de Lynparza. Se ficar grávida durante este período, consulte imediatamente o seu médico.
- Desconhece-se se Lynparza passa para o leite materno. Não amamente se está a tomar Lynparza e durante 1 mês após a toma da última dose de Lynparza. Se estiver a planejar amamentar, informe o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Lynparza pode afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Se sentir tonturas, fraqueza ou cansaço enquanto toma Lynparza, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Lynparza

O seu médico receitou-lhe Lynparza **cápsulas**. Por favor note que Lynparza também está disponível em **comprimidos** de 100 mg e 150 mg.

- As doses de Lynparza cápsulas e comprimidos não são as mesmas.
- Tomar a dose errada ou um comprimido em vez de uma cápsula pode levar a que Lynparza não atue corretamente ou a que existam mais efeitos secundários.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como tomar

- Tome uma dose (8 cápsulas) de Lynparza, por via oral (engolida pela boca) com água, uma vez de manhã e outra à noite.
- Tome Lynparza pelo menos uma hora depois de ingerir alimentos. De preferência não coma nas 2 horas seguintes à toma de Lynparza.

Que quantidade deve tomar

- O seu médico irá dizer-lhe quantas cápsulas de Lynparza deverá tomar. É importante que tome a dose total diária recomendada cada dia. Continue a fazê-lo segundo as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- A dose habitual recomendada é de 8 cápsulas (400 mg) tomadas oralmente duas vezes por dia (num total de 16 cápsulas cada dia).

O seu médico poderá receitar uma dose diferente se:

- tiver problemas nos seus rins. Deverá tomar 6 cápsulas (300 mg) duas vezes por dia - num total de 12 cápsulas cada dia.
- está a tomar certos medicamentos que podem afetar Lynparza (ver secção 2).
- tiver alguns efeitos secundários enquanto tomar Lynparza (ver secção 4). O seu médico poderá reduzir a sua dose ou interromper o tratamento, durante um curto período de tempo ou definitivamente.

Se tomar mais Lynparza do que deveria

Se tomar mais Lynparza do que a sua dose habitual, consulte o seu médico ou vá ao hospital mais próximo imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Lynparza

Se se esqueceu de tomar Lynparza, deve tomar a sua dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- sensação de dificuldade em respirar, sensação de muito cansaço, pele pálida ou batimento do coração acelerado - estes podem ser sintomas de uma diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- reações alérgicas (por exemplo urticária, dificuldade em respirar ou a engolir, tonturas que são sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade).

Outros efeitos secundários incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- sentir-se doente (náuseas)
- estar doente (vómitos)
- sensação de cansaço ou fraqueza
- indigestão ou ardor no estômago (dispepsia)
- perda de apetite
- dor de cabeça
- alterações no sabor dos alimentos (disgeusia)
- sensação de tontura
- tosse
- diarreia - se agravar, informe o seu médico imediatamente.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- erupção na pele ou erupção na pele com comichão, com pele inchada e avermelhada (dermatite)
- dor na boca (estomatite)
- dor na zona do estômago abaixo das costelas (dor abdominal superior).

Frequentes efeitos secundários que podem aparecer em análises ao sangue:

- diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia) – pode notar os seguintes sintomas:
 - nódoas negras ou hemorragias durante um período superior ao normal quando se lesiona
- número baixo de glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia ou linfopenia) que pode baixar a sua capacidade para combater infeções e pode estar associado a febre.
- aumento dos níveis de creatinina no sangue - esta análise é utilizada para verificar como estão a funcionar os seus rins.

Pouco frequentes efeitos secundários que podem aparecer em análises ao sangue:

- aumento do tamanho dos glóbulos vermelhos (não associado a quaisquer sintomas).

O seu médico irá analisar o seu sangue todos os meses durante o primeiro ano de tratamento e posteriormente em intervalos regulares. O seu médico irá informá-lo se existem alterações nas suas análises ao sangue que possam necessitar de tratamento.

Se tiver quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lynparza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar. Deitar fora quaisquer cápsulas de Lynparza que tenham sido congeladas.

Se preferir, pode manter as cápsulas de Lynparza fora do frigorífico (temperatura inferior a 30°C) até 3 meses. Após este período, deitar fora quaisquer cápsulas que não tenham sido utilizadas. Recomenda-se registar a data em que as cápsulas são retiradas do frigorífico e a data a partir da qual devem ser eliminadas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lynparza

A substância ativa é olaparib. Cada cápsula contém 50 mg de olaparib.

Os outros componentes (excipientes) são:

- Conteúdo da cápsula: macrogol-32 glicerídeos láuricos.
- Invólucro da cápsula: hipromelose, dióxido de titânio (E171), goma gelana (E418), acetato de potássio.
- Tinta de impressão: shellac, óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Lynparza e conteúdo da embalagem

Lynparza é uma cápsula, branca, opaca, marcada com “OLAPARIB 50 mg” e o logotipo da AstraZeneca a tinta negra.

Lynparza apresenta-se em frascos de plástico PEAD que contêm 112 cápsulas. Uma embalagem contém 448 cápsulas (4 frascos de 112 cápsulas).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película Lynparza 150 mg comprimidos revestidos por película olaparib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lynparza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lynparza
3. Como tomar Lynparza
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lynparza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lynparza e para que é utilizado

O que é Lynparza e como funciona

Lynparza contém a substância ativa olaparib. Olaparib é um tipo de medicamento para o cancro, chamado inibidor da PARP (inibidor da poli [adenosina difosfato-ribose] polimerase).

Os inibidores da PARP podem destruir as células cancerosas que não são boas a reparar os danos no ADN. Estas células cancerosas específicas podem ser identificadas por:

- resposta a quimioterapia à base de platina, ou
- procura de genes reparadores do ADN em falta, como os genes *BRCA* (gene do Cancro da Mama).

Para que é utilizado Lynparza

Lynparza é utilizado para o tratamento de cancro do ovário que voltou (recidivou). Pode ser utilizado após o cancro ter respondido a tratamento prévio com quimioterapia padrão baseada em platina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lynparza

Não tome Lynparza:

- se tem alergia ao olaparib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar (ver secção 2 abaixo para mais informação).

Não tome Lynparza se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Lynparza.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante o tratamento com Lynparza:

- se tem número baixo de células sanguíneas numa análise. Estes podem ser número baixo de glóbulos vermelhos ou glóbulos brancos, ou número baixo de plaquetas. Ver secção 4 para mais informações sobre estes efeitos secundários, incluindo os sinais e sintomas a que deverá prestar atenção (por exemplo, febre ou infeção, nódoas negras ou hemorragia). Raramente, estes podem ser um sinal de um problema mais grave na medula óssea como “síndrome mielodisplásico” (SMD) ou “leucemia mieloide aguda” (LMA).
- se tem sintomas de dificuldade respiratória novos ou agravados, tosse ou pieira. Um pequeno número de doentes tratadas com Lynparza notificou inflamação dos pulmões (pneumonite). A pneumonite é uma doença grave que muitas vezes requer tratamento hospitalar.

Se pensa que alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante o tratamento com Lynparza.

Análises e controlos

O seu médico irá analisar o seu sangue antes e durante o tratamento com Lynparza.

Irá fazer uma análise ao sangue:

- antes de iniciar o tratamento
- a cada mês, durante o primeiro ano de tratamento
- a intervalos regulares, decididos pelo seu médico, após o primeiro ano de tratamento.

Se o seu número de células sanguíneas diminuir para um nível baixo, pode necessitar de uma transfusão de sangue (em que se lhe administra sangue novo ou produtos derivados do sangue de um doador).

Outros medicamentos e Lynparza

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos obtidos sem uma receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto porque Lynparza pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Igualmente, alguns medicamentos podem afetar a forma como Lynparza atua.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se está a tomar ou a planear tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- quaisquer outros medicamentos para o cancro
- uma vacina ou um medicamento que iniba o sistema imunitário, uma vez que pode necessitar de ser cuidadosamente monitorizada
- itraconazol, fluconazol - utilizados para as infeções fúngicas
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - utilizados para as infeções bacterianas

- inibidores da protease potenciados com ritonavir ou cobicistate, boceprevir, telaprevir, nevirapina, efavirenz - utilizados para as infecções víricas, incluindo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - utilizados para as infecções bacterianas, incluindo tuberculose (TB)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - utilizados como sedativos ou para tratar crises (convulsões) e epilepsia
- medicamento à base de plantas contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) - utilizado principalmente para a depressão
- digoxina, diltiazem, furosemida, verapamilo, valsartan - utilizados para tratar problemas cardíacos ou tensão arterial elevada
- bosentano - utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar
- estatinas, por exemplo sinvastatina, pravastatina, rosuvastatina - utilizadas para baixar os níveis de colesterol no sangue
- dabigatrano - utilizado para fluidificar o sangue
- glibenclamida, metformina, repaglinida - utilizados para tratar a diabetes
- alcaloides ergóticos - utilizados para tratar enxaquecas e dor de cabeça
- fentanil - utilizado para tratar a dor cancerosa
- pimozida, quetiapina - utilizadas para tratar problemas de saúde mental
- cisaprida - utilizada para tratar problemas no estômago
- colquicina - utilizada para tratar a gota
- ciclosporina, sirolímus, tacrolímus - utilizados para suprimir o sistema imune
- metotrexato - utilizado para tratar cancro, artrite reumatoide e psoríase

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos acima referidos ou quaisquer outros medicamentos. Os medicamentos mencionados acima podem não ser os únicos a interferir com Lynparza.

Lynparza com bebidas

Não beba sumo de toranja enquanto estiver a ser tratada com Lynparza. Este pode afetar a forma como o medicamento atua.

Contraceção, gravidez e amamentação

- Não tome Lynparza se está grávida ou pensa estar grávida. Isto porque ele pode afetar o feto.
- Não deve ficar grávida enquanto toma este medicamento. Deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto toma este medicamento e durante 1 mês após a toma da última dose de Lynparza. Desconhece-se se Lynparza pode afetar a efetividade de alguns contraceptivos hormonais. Por favor, informe o seu médico se está a tomar um contraceptivo hormonal, já que o seu médico poderá recomendar a adição de um método contraceptivo não hormonal.
- Deverá realizar um teste de gravidez antes de iniciar Lynparza, em intervalos regulares durante o tratamento e 1 mês após tomar a última dose de Lynparza. Se ficar grávida durante este período, consulte imediatamente o seu médico.
- Desconhece-se se Lynparza passa para o leite materno. Não amamente se está a tomar Lynparza e durante 1 mês após a toma da última dose de Lynparza. Se estiver a planejar amamentar, informe o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Lynparza pode afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Se sentir tonturas, fraqueza ou cansaço enquanto toma Lynparza, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Lynparza

O seu médico receitou-lhe Lynparza **comprimidos revestidos por película**. Por favor note que Lynparza também está disponível em **cápsulas** de 50 mg.

- As doses de Lynparza comprimidos e cápsulas não são as mesmas.
- Tomar a dose errada ou uma cápsula em vez de um comprimido pode levar a que Lynparza não atue corretamente ou a que existam mais efeitos secundários.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como tomar

- Engula os comprimidos de Lynparza de uma só vez, com ou sem alimentos.
- Tome Lynparza uma vez de manhã e outra vez à noite.
- Não mastigue, parta, dissolva ou divida os comprimidos dado que esta ação pode afetar a rapidez com que o medicamento é disponibilizado no seu corpo.

Que quantidade deve tomar

- O seu médico irá dizer-lhe quantos comprimidos de Lynparza deverá tomar. É importante que tome a dose total diária recomendada cada dia. Continue a fazê-lo segundo as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- A dose habitual recomendada é de 300 mg (2 x comprimidos de 150 mg) tomada duas vezes por dia - num total de 4 comprimidos em cada dia.

O seu médico poderá receitar uma dose diferente se:

- tiver problemas nos seus rins. Deverá tomar 200 mg (2 x comprimidos de 100 mg) duas vezes por dia - num total de 4 comprimidos em cada dia.
- está a tomar certos medicamentos que podem afetar Lynparza (ver secção 2).
- tiver alguns efeitos secundários enquanto tomar Lynparza (ver secção 4). O seu médico poderá reduzir a sua dose ou interromper o tratamento, durante um curto período de tempo ou definitivamente.

Se tomar mais Lynparza do que deveria

Se tomar mais Lynparza do que a sua dose habitual, consulte o seu médico ou vá ao hospital mais próximo imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Lynparza

Se se esqueceu de tomar Lynparza, deve tomar a sua dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- sensação de dificuldade em respirar, sensação de muito cansaço, ter a pele pálida ou batimento do coração acelerado - estes podem ser sintomas de uma diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- reações alérgicas (por exemplo urticária, dificuldade em respirar ou a engolir, tonturas que são sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade).

Outros efeitos secundários incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- sentir-se doente (náuseas)
- estar doente (vómitos)
- sensação de cansaço ou fraqueza
- indigestão ou ardor no estômago (dispepsia)
- perda de apetite
- dor de cabeça
- alterações no sabor dos alimentos (disgeusia)
- sensação de tontura
- tosse
- diarreia - se agravar, informe o seu médico imediatamente.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- erupção na pele ou erupção na pele com comichão, com pele inchada e avermelhada (dermatite)
- dor na boca (estomatite)
- dor na zona do estômago abaixo das costelas (dor abdominal superior).

Frequentes efeitos secundários que podem aparecer em análises ao sangue:

- diminuição do número de plaquetas no sangue baixo (trombocitopenia) – pode notar os seguintes sintomas:
 - nódoas negras ou hemorragias durante um período superior ao normal quando se lesiona
- número baixo de glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia ou linfopenia) que pode baixar a sua capacidade para combater infeções e pode estar associado a febre.
- aumento dos níveis de creatinina no sangue, esta análise é utilizada para verificar como estão a funcionar os seus rins.

Pouco frequentes efeitos secundários que podem aparecer em análises ao sangue:

- aumento do tamanho dos glóbulos vermelhos (não associado a quaisquer sintomas).

O seu médico irá analisar o seu sangue todos os meses durante o primeiro ano de tratamento e posteriormente em intervalos regulares. O seu médico irá informá-lo se existem alterações nas suas análises ao sangue que possam necessitar de tratamento.

Se tiver quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lynparza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lynparza

A substância ativa é olaparib.

- Cada comprimido revestido por película de Lynparza 100 mg contém 100 mg de olaparib.
- Cada comprimido revestido por película de Lynparza 150 mg contém 150 mg de olaparib.

Os outros componentes (excipientes) são:

- Núcleo do comprimido: copovidona, sílica coloidal anidra, manitol, estearilfumarato de sódio.
- Revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro negro (E172) (apenas comprimidos 150 mg).

Qual o aspeto de Lynparza e conteúdo da embalagem

Lynparza 100 mg comprimidos são comprimidos revestidos por película, amarelos a amarelo escuro, ovais, biconvexos, marcados com “OPI100” numa face e liso na outra face.

Lynparza 150 mg comprimidos são comprimidos revestidos por película, verdes a verde/cinzentos, ovais, biconvexos, marcados com “OPI150” numa face e liso na outra face.

Lynparza é fornecido em embalagens contendo 56 comprimidos revestidos por película (7 blisters de 8 comprimidos cada) ou embalagem múltipla contendo 112 (2 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.