

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lynparza 50 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare capsulă conține olaparib 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsule, albe, opace, mărimea 0, inscripționate “OLAPARIB 50 mg” și sigla AstraZeneca cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lynparza este indicat în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație *BRCA* (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lynparza trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului antineoplazic.

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza, trebuie să existe o confirmare a mutației genei răspunzătoare pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (*BRCA*) (testare germinală sau tumorală). Statusul mutației *BRCA* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare (vezi pct. 5.1).

Există date limitate pentru pacienții cu tumori cu mutații *BRCA* somatice (vezi pct. 5.1)

Consilierea genetică a pacienților cu mutații *BRCA* trebuie făcută în acord cu reglementările locale.

Doze

Doza recomandată de Lynparza este 400 mg (opt capsule) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg.

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza nu mai târziu de 8 săptămâni după terminarea tratamentului cu medicamente pe bază de platină.

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază. Nu există date cu privire la reluarea tratamentului cu Lynparza după recidiva ulterioară tratamentului (vezi pct. 5.1).

Omiterea unei doze

În cazul omiterii unei doze de Lynparza, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

Ajustarea dozei pentru reacții adverse

Administrarea poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei (vezi pct. 4.8).

Scăderea recomandată a dozei este la 200 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci trebuie luată în considerare scăderea la 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg).

Ajustările dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A și trebuie luată în considerare medicația alternativă. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de olaparib este de până la 150 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 300 mg) cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A sau 200 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 400 mg) cu un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A (vezi pct 4.4 și 4.5).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici. Există date clinice limitate la pacienți în vârstă de 75 de ani și mai mult.

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), doza recomandată de Lynparza este de 300 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 600 mg) (vezi pct. 5.2).

Lynparza poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) fără modificarea dozei.

Lynparza nu este recomandată pacienților cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) întrucât nu sunt disponibile date referitoare la acești pacienți. Lynparza poate fi folosit la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra expunerii la Lynparza nu a fost studiat. De aceea, Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubina serică de 1,5 ori mai mare decât limita superioară normală), iar siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite.

Pacienți aparținând altei rase decât celei albe

Datele disponibile de la pacienți aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu status de performanță 2-4

Datele disponibile de la pacienți cu status de performanță 2-4 sunt foarte limitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Lynparza la copiii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

Din cauza efectului alimentelor asupra absorbției olaparib, pacientele trebuie să administreze Lynparza la cel puțin o oră după masă și preferabil să nu mănânce cel puțin 2 ore după aceea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptare în timpul tratamentului și 1 lună după ultima doză (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hematologică

A fost raportată toxicitate hematologică la pacientele tratate cu olaparib, inclusiv diagnostic clinic și/sau rezultate de laborator care să indice anemie, neutropenie, trombocitopenie și limfopenie în general ușoare sau moderate (grad 1 sau 2 CTCAE). Pacientele nu trebuie să înceapă tratamentul cu Lynparza decât după remiterea toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor trebuie să fie în intervalul normal sau grad 1 CTCAE). Se recomandă testarea inițială, urmată de monitorizare lunară prin efectuarea hemoleucogramei complete în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a oricăror parametri, pe perioada terapiei.

Dacă apar toxicități hematologice severe sau dependența de transfuzii sanguine, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie efectuate testele hematologice adecvate. Dacă valorile anormale ale parametrilor sangvini se mențin timp de 4 săptămâni după întreruperea administrării Lynparza, se recomandă analiza măduvei osoase și/sau analiza citogenetică sangvină.

Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută

Au fost raportate cazuri de sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută (MDS/AML), la un număr mic de pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antineoplazice; majoritatea cazurilor au fost letale. Durata tratamentului cu olaparib la pacientele care au dezvoltat MDS/AML a variat de la 6 luni până la 2 ani. Acestea au fost cazuri tipice de MDS secundară/AML asociată tratamentului antineoplazic. Toate pacientele prezintă factori potențiali contributori pentru apariția MDS/AML; majoritatea cazurilor au fost la purtătoare de mutație gBRCA și o parte dintre paciente aveau antecedente de neoplazii sau displazie de măduvă osoasă. Tuturor pacientelor li s-a administrat anterior tratament chimioterapic cu medicamente pe bază de platină și multe dintre ele au fost tratate și cu alte medicamente cu acțiune dăunătoare la nivelul ADN-ului și radioterapie. Dacă se confirmă prezența MDS și/sau AML în timpul tratamentului cu Lynparza, se recomandă tratamentul corespunzător. Dacă se recomandă un alt tratament antineoplazic, administrarea Lynparza trebuie oprită și nu trebuie administrat în combinație cu altă terapie antineoplazică.

Pneumonită

A fost raportat un număr mic de cazuri de pneumonită la paciente cărora li s-a administrat olaparib, dintre care unele au fost letale. Cazurile de pneumonită nu au caracteristici consistente, influențate de anumiți factori predispozanți (tumoră primară și/sau metastaze la nivel pulmonar, afectare pulmonare subiacentă, fumat și/sau regim anterior cu chimioterapie și radioterapie). Dacă pacientele prezintă simptome noi sau agravarea simptomelor respiratorii, precum dispnee, tuse și febră sau dacă se observă o modificare la examenul radiologic, tratamentul cu Lynparza trebuie întrerupt și trebuie luate

măsuri imediate. Dacă pneumonita se confirmă, tratamentul cu Lynparza trebuie oprit și pacienta tratată corespunzător.

Toxicitate embriofetală

Având în vedere mecanismul de acțiune (inhibare PARP), olaparib determină afectare fetală atunci când se administrează în timpul sarcinii. Studiile non-clinice la șobolani au arătat că olaparib determină reacții adverse asupra supraviețuirii embriofetale și induce apariția unor malformații majore fetale la o valoare mai mică de expunere decât cel anticipat să se producă în urma administrării dozei recomandate la om, de 400 mg de două ori pe zi.

Sarcină / contracepție

Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile la vârstă fertilă care nu utilizează metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și o lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi pct. 4.6).

Interacțiuni

Administrarea concomitentă a olaparib cu inhibitori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă un inhibitor puternic sau moderat ai izoenzimei CYP3A trebuie să fie administrat concomitent, trebuie redusă doza de olaparib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă a olaparib cu inductori puternici ai izoenzimei CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5). În situația în care o pacientă careia i se administrează deja olaparib necesită tratament cu un inductor puternic al izoenzimei CYP3A, medicul prescriptor trebuie să fie conștient că eficacitatea olaparib poate fi redusă substanțial (vezi pct. 4.5).

În situația în care unei paciente careia i se administrează deja olaparib necesită tratament cu un inhibitor CYP3A sau cu inhibitor P-gp, este recomandată monitorizarea cu atenție a evenimentelor adverse asociate olaparibului și abordarea unei strategii de scădere a dozei pentru ținerea sub control a acestor evenimente adverse (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Studiile clinice cu olaparib în asociere cu alte medicamente antineoplazice, inclusiv cu medicamente cu acțiune la nivelul ADN-ului, indică potențarea și prelungirea toxicității mielosupresive. Doza recomandată pentru Lynparza în monoterapie nu este potrivită pentru administrarea în combinație cu alte medicamente antineoplazice.

Combinația olaparibului cu vaccinuri sau medicamente imunosupresoare nu a fost studiată. Prin urmare, este necesară o atenție sporită și monitorizare atentă dacă aceste medicamente sunt administrate în asociere.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul altor medicamente asupra olaparib

CYP3A4/5 sunt izoenzime responsabile mai ales pentru clearance-ul metabolic al olaparib. Un studiu clinic care să evalueze impactul rifampicinei, un inductor cunoscut al izoenzimei CYP3A a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a scăzut valoarea medie a C_{max} cu 71% (Rata tratamentului: 0,29; 90% ÎI: 0,24-0,33) și valoarea medie a ASC cu 87% (Rata tratamentului: 0,13; 90% ÎI: 0,11-0,16). De aceea substanțele cunoscute ca inductori puternici ai acestei izoenzime (de exemplu, fenitoină, rifampicină, rifapentină, carbamazepină, nevirapin, fenobarbital și *Hypericum perforatum*) nu sunt recomandate concomitent cu olaparib, deoarece este posibil ca eficacitatea olaparibului să fi redusă substanțial (vezi pct. 4.4). Nu a fost stabilită magnitudinea efectului inductorilor moderați până la puternici (de exemplu, efavirenz, rifabutin) asupra expunerii la olaparib,

prin urmare administrarea concomitentă a olaparib cu aceste medicamente nu este de asemenea recomandată.

Un studiu clinic care să evalueze impactul itraconazol, un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP3A a arătat că administrarea concomitentă cu olaparib a crescut valoarea medie a C_{max} a olaparib de 1,42 ori (90% ÎI: 1,33-1,52) și valoarea medie a ASC de 2,70 ori (90% ÎI: 2,44-2,97). De aceea inhibitorii puternici cunoscuți (de exemplu itraconazol, telitromicină, claritromicină, inhibitor amplificat al proteazei cu ritonavir sau cobicistat, boceprevir, telaprevir) sau moderați (de exemplu eritromicină, diltiazem, fluconazol, verapamil) ai aceste izoenzime nu sunt recomandați în asociere cu olaparib (vezi pct. 4.4). Dacă inhibitorii puternici sau moderați trebuie administrați concomitent, doza de olaparib trebuie redusă. Scăderea dozei recomandate de olaparib este de până la 150 mg de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 300 mg) cu un inhibitor puternic sau 200 mg administrate de două ori pe zi (echivalent la o doză zilnică totală de 400 mg) cu un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A (vezi pct 4.2 și 4.4). Nu este de asemenea recomandat consumul sucului de grapefruit în cazul tratamentului cu olaparib.

In vitro, olaparib este substrat pentru transportorul de eflux P-gp și astfel inhibitorii P-gp pot crește expunerea la olaparib (vezi pct. 4.4).

Efectul olaparib asupra altor medicamente

Olaparib inhibă *in vitro* enzimele CYP3A4 și se estimează să fie *in vivo* un inhibitor ușor al izoenzimei CYP3A. De aceea, se recomandă prudență atunci când substraturi sensibile de izoenzima CYP3A4 sau substraturi cu indice terapeutic îngust (de exemplu, simvastatină, cisapridă, ciclosporină, alcaloizi de ergotamină, fentanil, pimozid, sirolimus, tacrolimus și quetiapină), se administrează în combinație cu olaparib. Se recomandă monitorizare clinică adecvată la pacienți cărora li s-au administrat substraturi ale izoenzimei CYP3A cu indice terapeutic îngust concomitent cu olaparib.

Inducția izoenzimei CYP1A2, B6 și 3A4 a fost demonstrată *in vitro* cu izoenzima CYP2B6 fiind foarte probabil ca aceasta să determine un grad de relevanță clinică. Potențialul olaparib de a acționa ca inductor asupra izoenzimelor CYP2C9, CYP2C19 și P-gp nu se poate de asemenea exclude. Prin urmare, olaparib în administrare concomitentă cu alte substanțe ar reduce expunerea la substraturile acestor enzime metabolice și proteine de transport. Eficiența contraceptivelor hormonale poate fi redusă dacă se administrează concomitent cu olaparib (vezi pct. 4.4 și 4.6).

In vitro, olaparib inhibă transportorul de eflux P-gp ($IC_{50}=76 \mu M$), astfel nu se poate exclude faptul că olaparib poate cauza interacțiuni medicamentoase relevante clinic cu substraturile P-gp (de exemplu, simvastatină, provastatina, dabigatran, digoxin, colchicina). Este recomandată monitorizarea clinică corespunzătoare la pacienții cărora li se administrează acest tip de medicație concomitentă.

In vitro, olaparib s-a dovedit a fi un inhibitor al OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 și MATE2K. Nu se poate exclude faptul că olaparib poate crește expunerea la substraturile OATP1B1 (de exemplu, bosentan, glibenclamidă, repaglinidă, statine și valsartan), OCT1 (de exemplu, metformin), OCT2 (de exemplu, creatinină serică), OAT3 (de exemplu, furosemid și metotrexat), MATE1 (de exemplu, metformin) și MATE2K (de exemplu, metformin). În special, se recomandă precauție dacă olaparib se administrează în asociere cu orice statină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă /contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu Lynparza și nu trebuie să fie gravide la începutul tratamentului. Trebuie efectuat un test de sarcină la toate femeile aflate în pre-menopauză înainte de începerea tratamentului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe perioada tratamentului și 1 lună după ultima doză de Lynparza. Întrucât nu poate fi exclus faptul că olaparib poate reduce expunerea la substraturile izoenzimei CYP3A prin enzimele de inducție, eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă

dacă se administrează concomitent cu olaparib. Prin urmare, este recomandată adăugarea unei metode non-hormonale de control al sarcinii în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5) .

Sarcina

Studiile la animale au arătat efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând efecte teratogene grave și efecte asupra supraviețuirii embriofetale la șoareci la expuneri maternel sistemice mai mici decât dozele terapeutice la om (vezi pct. 5.3). Nu există date privind utilizarea olaparib la femei gravide, totuși, pe baza modului de acțiune al olaparib, Lynparza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femei aflate la vârstă fertilă care nu folosesc o metodă contraceptivă corespunzătoare în timpul tratamentului și 1 lună după administrarea ultimei doze de Lynparza (vezi paragraful anterior: “Femei aflate la vârstă fertilă /contracepția la femei” pentru informații suplimentare asupra controlului și testării sarcinii).

Alăptarea

Nu există studii despre excreția olaparib în laptele matern la animale. Nu se cunoaște dacă olaparib / metabolizii săi sunt excretați în laptele matern la om. Administrarea Lynparza este contraindicată în timpul alăptării și timp de o lună după administrarea ultimei doze, date fiind proprietățile farmacologice (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea. În studiile la animale, nu s-au observat efecte asupra concepției dar, au existat efecte adverse asupra supraviețuirii embriofetale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe perioada tratamentului cu Lynparza, au fost raportate astenie, fatigabilitate și amețeli, iar în cazul pacienților care prezintă aceste simptome se recomandă supraveghere atentă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul datelor de siguranță

Olaparib în monoterapie s-a asociat cu reacții adverse în general de severitate ușoară sau moderată (CTCAE grad 1 sau 2), care nu au necesitat în general întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) observate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat olaparib în monoterapie au fost greață, vărsături, diaree, dispepsie, fatigabilitate, cefalee, disgeuzie, scăderea apetitului alimentar, amețeli, anemie, neutropenie, limfopenie, creșterea volumului eritocitar mediu și creșterea creatininei.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie. Frecvența lor este prezentată conform clasificării CIOMS III și enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). Această secțiune include numai datele provenite din studiile finalizate, în care expunerea la medicament este cunoscută.

Tabelul 1. Lista tabelară a reacțiilor adverse

	Reacții adverse	
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE 3 și peste
Tulburări de metabolism și nutriție	Foarte frecvente Scăderea apetitului alimentar	Mai puțin frecvente Scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Cefalee, Amețeli, Disgeuzie	Mai puțin frecvente Amețeli, Cefalee
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente Greață, Vărsături, Diaree, Dispepsie Frecvente Durere la nivelul abdomenului superior, Stomatită	Frecvente Greață, Vărsături, Diaree Mai puțin frecvente Durere la nivelul abdomenului superior, Stomatită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)	Frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)
Investigații diagnostice	Foarte frecvente Anemie (scăderea hemoglobinei) ^{a, b} , Neutropenie (scăderea numărului absolut de neutrofile) ^{a, b} , Limfopenie (scăderea numărului de limfocite) ^{a, b} , Creșterea creatininei sangvine ^{a, d} , Creșterea volumului eritrocitar mediu ^{a, c} Frecvente Trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite) ^{a, b}	Foarte frecvente Anemie (scăderea hemoglobinei) ^{a, b} , Limfopenie (scăderea numărului de limfocite) ^{a, b} Frecvente Neutropenie (scăderea numărului absolut de neutrofile) ^{a, b} , Trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite) ^{a, b} Mai puțin frecvente Creșterea creatininei sangvine ^{a, d}

^a Reprezintă incidența rezultatelor de laborator, nu a reacțiilor adverse raportate.

^b Scăderea hemoglobinei și a numărului absolut de neutrofile, trombocite și limfocite a fost de grad CTCAE 2 sau mai mare.

^c Creșterea volumului eritrocitar mediu față de valoarea inițială a fost mai mare decât LSN (limita superioară normală). Valorile au revenit la normal după întreruperea tratamentului și se pare că nu au avut niciun efect clinic.

^d Datele dintr-un studiu clinic dublu-orb placebo controlat au arătat că valoarea mediană a crescut cu până la 23% (modificare procentuală față de momentul inițial), s-a menținut la nivel constant în timp și a revenit la valoarea inițială după întreruperea tratamentului, fără consecințe clinice aparente. 90% dintre paciente au fost incluse la momentul inițial în grupul CTCAE grad 0 și 10% în grupul CTCAE grad 1.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitățile gastrointestinale sunt raportate frecvent în timpul tratamentului cu olaparib și în general au grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), caracter intermitent și se pot remite prin întreruperea administrării, scăderea dozei și/sau administrarea concomitentă a unor medicamente (de exemplu, tratament antiemetic). Profilaxia antiemetică nu este necesară.

Anemia și alte toxicități hematologice sunt în general de grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), cu toate că există și raportări cu grad 3 CTCAE sau mai mare. Se recomandă testare inițială, urmată de monitorizare lunară prin hemoleucogramă completă în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic a tuturor parametrilor pe perioada tratamentului, care ar putea determina necesitatea întreruperii administrării sau scăderea dozei și/sau tratament ulterior.

Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii la copii și adolescenți.

Alte grupe speciale de pacienți

Sunt disponibile date limitate privind siguranța în cazul pacienților vârstnice (vârsta ≥ 75 ani) și în cazul pacienților aparținând altei rase decât cea albă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există niciun tratament specific în situația supradozajului cu Lynparza și simptomele de supradozaj nu au fost stabilite. În caz de supradozaj, medicii trebuie să aplice măsurile suportive generale și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, cod ATC: L01XX46

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Lynparza este un inhibitor potent al enzimelor poly (ADP-riboză) de tip polimerază (PARP-1, PARP-2, și PARP-3) la om și s-a dovedit că inhibă *in vitro* creșterea unor linii celulare selectate și *in vivo* creșterea tumorală, ca tratament unic sau în combinație cu alte chimioterapice bine cunoscute.

PARP sunt necesare pentru repararea eficientă a leziunilor unui singur lanț ADN, iar un aspect important al fenomenului de reparare indus de PARP este faptul că, după modificarea cromatinei, PARP se auto-modifică și disociază din ADN pentru a facilita accesul la enzimele BER. Atunci când Lynparza se leagă de situsul activ al PARP asociat cu ADN, împiedică disocierea PARP pe care îl prinde în legătura cu ADN-ul, blocând procesul de reparare. În replicarea celulară se produce leziunea ambelor lanțuri ADN în momentul în care separarea lanțurilor ADN ajunge la punctul de asociere PARP-ADN. În celulele normale, procesul de reparare prin recombinare omologă (HRR), care necesită gene *BRCA 1* și *2* funcționale asigură o reparare eficientă a acestor leziuni ADN la nivelul ambelor lanțuri. În absența genelor funcționale *BRCA 1* sau *2*, leziunile duble, ale ambelor lanțuri ADN nu pot fi reparate prin HRR. În schimb, se activează căi alternative care predispun la apariția de erori, cum este calea NHEJ, care determină o instabilitate genomică crescută. După un anumit număr de cicluri de replicare, instabilitatea genomică poate atinge un nivel inacceptabil și poate avea ca rezultat moartea celulelor tumorale, deoarece celulele tumorale prezintă o încărcare mai mare de leziuni ADN comparativ cu celulele normale.

In vivo, la modelele cu deficit de *BRCA*, olaparib administrat după medicamente pe bază de platină a avut ca rezultat întârzierea progresiei tumorale și creșterea supraviețurii generale comparativ cu tratamentul cu medicamente pe bază de platină.

Detectarea mutației *BRCA*

Pacientele sunt eligibile pentru tratament cu Lynparza dacă au confirmarea sau suspiciunea prezenței unei mutații *BRCA* nocive (adică o mutație care afectează funcția normală a genei respective) pe culturi celulare sau la biopsie tumorală (identificată printr-un test validat adecvat).

Eficacitate clinică

Un studiu de fază 2 randomizat, dublu-orb, placebo controlat (studiul 19) a evaluat siguranța și eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere la paciente cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină, inclusiv neoplazie de trompă uterină sau neoplazie de cu localizare primară la nivel peritoneal, după administrarea a cel puțin două regimuri terapeutice cu medicamente pe bază de platină. Studiul a comparat eficacitatea olaparib ca tratament de întreținere administrat până la progresia bolii cu grupul fără tratament de întreținere, la 265 de paciente (136 în grupul cu olaparib și 129 în grupul cu placebo) cu carcinom ovarian seros recidivat după administrarea de medicamente pe bază de platină, cu răspuns (CR [răspuns complet] sau PR [răspuns parțial]) conform RECIST și/sau CA-125 conform criteriilor definite de Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (o scădere de cel puțin 50% a valorilor CA-125 față de ultima probă anterior tratamentului, confirmată 28 de zile mai târziu), după finalizarea a cel puțin două regimuri chimioterapice cu medicamente pe bază de platină. Obiectivul primar a fost SFP (supraviețuirea fără progresia bolii) pe baza evaluării investigatorilor conform criteriilor RECIST 1.0. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus SG (supraviețuirea generală), DCR (rata de control a bolii) definită prin CR/PR + BS („boală stabilă”), HRQoL (calitatea vieții asociată stării de sănătate) și simptomele asociate bolii. De asemenea, au fost efectuate și analize exploratorii ale perioadei de timp până la primul tratament următor sau până la deces (TFST) și perioadei de timp până la al doilea tratament următor sau până la deces (TSST – o aproximare a SFP2).

Au fost înrolate numai pacientele cu răspuns parțial la medicamente pe bază de platină (interval de timp fără tratament cu medicamente pe bază de platină de 6 până la 12 luni) și paciente cu neoplazie sensibilă la medicamente pe bază de platină (interval de timp fără tratament cu medicamente pe bază de platină > 12 luni). Pacientelor nu trebuia să li se fi administrat tratament anterior cu olaparib sau alt inhibitor PARP. Pacientelor li s-a putut administra anterior bevacizumab, cu excepția regimului terapeutic administrat imediat înainte de randomizare. Reluarea tratamentului cu olaparib nu a fost permisă după administrarea de olaparib în antecedente.

Pacientele au fost randomizate în studiu, în medie, la 40 de zile după terminarea chimioterapiei finale cu medicamente pe bază de platină. Lor li s-a administrat anterior o medie de 3 regimuri de chimioterapie (interval 2-11) și 2,6 regimuri de chimioterapie cu medicamente pe bază de platină (interval 2-8).

Pacientelor din grupul cu olaparib le-a fost continuată administrarea de tratament mai mult timp decât cele din grupul placebo. În total, la 54 de paciente (39,7%) li s-a administrat tratament pe o perioadă >12 luni în grupul cu olaparib comparativ cu 14 paciente (10,9%) din grupul placebo.

A fost atins obiectivul primar al studiului de îmbunătățire semnificativă statistic a SFP pentru olaparib ca tratament de întreținere în monoterapie comparativ cu placebo în populația generală (RR 0,35; 95% ÎI; 0,25-0,49; $p < 0,00001$), mai mult, analiza anterior planificată de subgrup în funcție de statusul mutației *BRCA* a identificat pacientele cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA* ($n=136$, 51,3%) ca subgrupul cu cel mai mare beneficiu clinic la administrarea olaparib în monoterapie.

La pacientele cu mutație *BRCA* ($n=136$) a fost observată îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP, TFST și TSST. Valoarea mediană a creșterii SFP a fost 6,9 luni pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib față de placebo (RR 0,18; 95% ÎI 0,10-0,31; $p < 0,00001$; valori mediane de

11,2 luni vs 4,3 luni). Evaluarea SFP de către investigații a fost consistentă cu rezultatele revizuirii datelor SFP de către un comitent independent de evaluare radiologică, care nu cunoștea alocarea tratamentului. Timpul de la randomizare până la inițierea primului tratament următor sau până la deces (TFST) a fost cu 9,4 luni mai mare pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib (RR 0,33; 95% ÎI 0,22–0,50; $p < 0,00001$; valori mediane 15,6 luni vs 6,2 luni). Timpul de la randomizare până la inițierea celui de al doilea tratament următor (TSST) a fost cu 8,6 luni mai mare pentru pacientele cărora li s-a administrat olaparib (RR 0,44; 95% ÎI 0,29-0,67; $p = 0,00013$; valori mediane 23,8 luni vs 15,2 luni. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește SG (RR 0,73; 95% ÎI 0,45-1,17; $p = 0,19$; valori mediane 34,9 luni vs 31,9 luni). În cadrul populației cu mutație *BRCA*, rata de control a bolii la 24 de săptămâni a fost 57% pentru pacientele din grupul cu olaparib și 24% pentru cele din grupul cu placebo.

Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între olaparib și placebo în ceea ce privește simptomele raportate de paciente sau HRQoL măsurate prin creșterea sau scăderea scorurilor Indexul Simptomelor Ovariene FACT/NCCN (FOSI), Indexului Rezultatelor Studiului (Trial Outcome Index - TOI) și a Scorului FACT-O total.

Principalele rezultate de eficacitate din Studiul 19 la paciente cu mutație *BRCA* sunt prezentate în Tabelul 2 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 2 Rezumatul principalelor rezultate de eficacitate la paciente cu carcinom ovarian cu mutație *BRCA*, recidivat, sensibil la medicamente pe bază de platină în Studiul 19

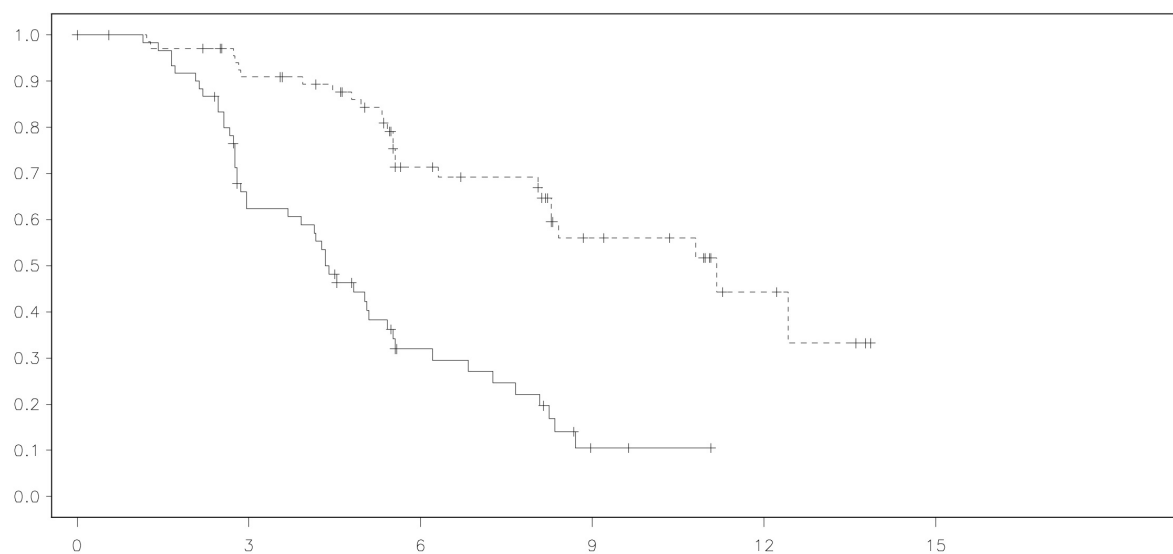
SFP	N (evenimente/paciente) (%)	SFP mediană (luni)	RR ^a	95% ÎI	Valoare p
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	26/74 (35%)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74%)	4,3			
TSST- o aproximare a SFP2	N	TSST mediană (luni)	RR ^a	95% ÎI	Valoare p
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	42/74 (57%)	23,8	0,44	0,29-0,67	0,00013
Placebo	49/62 (79%)	15,2			
Valoare intermediară SG (maturitate 52%)	N	SG mediană (luni)	RR ^a	95% ÎI	Valoare p
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	37/74 (50%)	34,9	0,73	0,45-1,17	0,19
Placebo ^b	34/62 (55%)	31,9			

^aRR= Rata de risc. O valoare < 1 favorizează olaparib. Analiza a fost realizată pe baza unui model Cox al riscului proportional, având drept factori tratamentul, timpul până la progresia bolii în timpul penultimului tratament anterior cu medicamente pe bază de platină, răspunsul obiectiv la ultimul tratament anterior pe bază de medicamente pe bază de platină și descendența semită.

^bAproximativ un sfert dintre pacientele cărora li s-a administrat placebo din subgrupul cu mutație *BRCA* (14/62; 22,6%) au primit ulterior un inhibitor PARP.

N - Număr de evenimente/număr de paciente randomizate; SG - Supraviețuire generală; SFP - Supraviețuire fără progresia bolii; ÎI - Interval de încredere; TSST - Timpul de la randomizare până la inițierea celui de al doilea tratament următor sau până la deces.

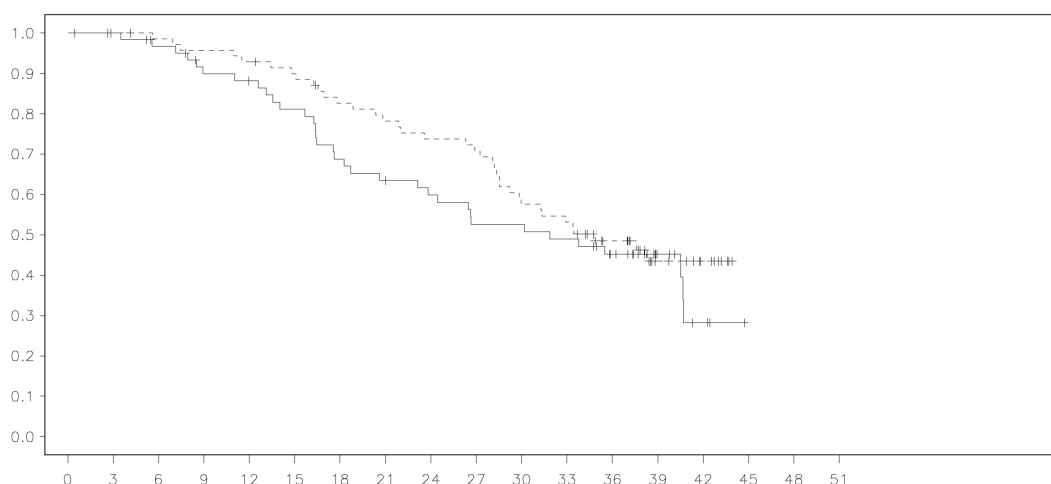
Figura1. Studiul 19: Grafic Kaplan-Meier cu datele de SFP la pacientele cu mutație *BRCA* (maturitate 53% - evaluarea investigatorilor)



luni	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 de două ori pe zi, _____placebo, axa x=timpul de la randomizare în luni, axa y= SFP (supraviețuirea fără progresia bolii), n-olaparib= numărul de paciente la risc-olaparib, n-placebo= numărul de paciente la risc-placebo

Figure 2 Studiul 19: metoda Kaplan-Meier pentru determinarea SG la pacienții cu mutație BRCA (maturitate 52%)



luni	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
n-olaparib	7	7	6	6	6	6	5	5	5	4	3	3	2	1	7	0	0	0
n-placebo	6	6	5	5	5	4	3	3	3	2	2	2	2	1	4	0	0	0

----olaparib 400 mg de două ori pe zi, ____placebo, axa x=timpul de la randomizare în luni, axa y= SG (supraviețuirea globală), n-olaparib= numărul de pacienți la risc-olaparib, n-placebo= numărul de pacienți la risc-placebo

În studiul 19 au fost identificați 18 pacienți cu tumoră cu mutație BRCA somatică (o mutație a tumorii dar de tip sălbatic în germinal). Datele limitate pentru aceste tumori cu mutație BRCA somatică (sBRCA) au arătat că s-au raportat evenimente de progresie a bolii sau evenimente legate de deces pentru mai puține pacienți care au luat olaparib comparativ cu placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Sumarul supraviețuirii fără progresia bolii și supraviețuirii globale: populație cu mutație sBRCA în studiul 19

	N evenimente/pacienți (%)
SFP	
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	3/8 (38%)
Placebo	6/10 (60%)
SG	
Olaparib 400 mg de două ori pe zi	4/8 (50%)
Placebo	6/10 (60%)

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lynparza la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul ovarian (cu excepția rhabdomiosarcomului și tumorilor de celule stem). (Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica olaparib în doză de 400 mg de două ori pe zi se caracterizează printr-un clearance plasmatic aparent de ~8,6 l/h, un volum aparent de distribuție de ~167 litri și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 11,9 ore.

Absorbție

După administrarea orală a olaparib sub formă de capsule, absorbția este rapidă, cu un vârf al concentrației plasmatice observat în general într-un interval de 1 oră până la 3 ore după administrare. Nu se observă acumulare marcată după administrări repetate, iar expunerea în starea de platou se atinge în 3-4 zile.

Administrarea concomitentă cu alimente a diminuat rata de absorbție (întârziere t_{max} cu 2 ore) și a crescut marginal amplitudinea absorbției olaparib (ASC a crescut cu aproximativ 20%). Astfel, este recomandat ca pacientele să administreze Lynparza la cel puțin o oră după masă și trebuie să nu consume alimente încă 2 ore după aceea (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea *in vitro* a olaparib de proteinele plasmatice, la concentrațiile plasmatice obținute după administrarea a 400 mg de două ori pe zi, este de ~82%.

Olaparib este legat moderat de ASU (Albumina Serică Umană) într-un mod nesaturat (aproximativ 55%) și slab (aproximativ 35%) legat de AAG (alfa1 acid glicoproteina).

Metabolizare

In vitro, CYP3A4 s-a dovedit complexul enzimatic principal răspunzător de metabolismul olaparib (vezi pct. 4.5).

După administrarea orală la femei a unei doze de olaparib marcat ^{14}C , olaparib în formă nemodificată a fost răspunzător pentru majoritatea cantității de radioactivitate în plasmă (70%) și a fost componenta majoră care a fost recuperată atât din urină, cât și din fecale (15% și, respectiv, 6%). Olaparib suferă o metabolizare extensivă. În cea mai mare măsură, metabolizarea a fost atribuită reacțiilor de oxidare cu un număr de componente produse în urma conjugării de tip glucuronidat sau sulfat. Au fost detectați în plasmă, urină și fecale până la 20, 37 și, respectiv, 20 de metaboliți, majoritatea reprezentând <1% din doză. Componentele majore din circulație au fost un metabolit hidroxi-cloro-propil cu inel deschis și doi metaboliți mono-oxigenați (fiecare ~10%), unul dintre metaboliți fiind, de asemenea, excretat majoritar (6% din radioactivitatea regăsită la nivel urinar și 5% din radioactivitate în materiile fecale).

In vitro, olaparib a determinat inhibare redusă/absentă a enzimelor din complexe CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 2E1 și nu se anticipează că ar fi un inhibitor dependent de timp semnificativ clinic al niciunor enzime din complexul P450. De asemenea, datele *in vitro* au arătat că olaparib nu este substrat pentru OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP sau MRP2 și nici inhibitor al OATP1B3, OAT1 sau MRP2.

Eliminare

După administrarea unei singure doze de ^{14}C -olaparib, ~86% din radioactivitate a fost recuperată într-o perioadă de 7 zile, ~44% în urină și ~42% în materiile fecale. Majoritatea substanței a fost excretată sub formă de metaboliți.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei între 51 și 80 ml/min), ASC a crescut cu 24% iar C_{\max} cu 15% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei de Lynparza la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), ASC a crescut cu 44% iar C_{\max} cu 26% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.2).

Nu există date pentru administrare la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra expunerii la olaparib nu a fost studiat. Olaparib nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubina serică de 1,5 ori mai mare decât limita superioară normală).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu vârsta 75 de ani și mai mare. Analiza populațională a datelor disponibile nu a arătat nicio corelație între concentrațiile plasmatiche de olaparib și vârstă.

Greutate corporală

Nu sunt disponibile date la pacienți obeze ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) sau subponderale ($IMC < 18 \text{ kg/m}^2$). Analiza populațională a datelor disponibile nu a arătat că greutatea corporală a pacienților influențează concentrațiile plasmatiche de olaparib.

Rasă

Nu există date suficiente pentru evaluarea efectului potențial al rasei asupra farmacocineticii olaparib, având în vedere că experiența clinică provine predominant de la pacienți aparținând rasei albe (94% dintre pacienții incluse în analiza populațională au aparținut rasei albe). Din puținele date disponibile, nu a fost demonstrată o diferență marcată a farmacocineticii olaparib la pacienții japonezi față de cele aparținând rasei albe.

Copii și adolescenți

Nu au fost realizate studii care să investigheze farmacocinetica olaparib la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Olaparib nu a demonstrat că prezintă potențial mutagenic, dar a fost clastogenic *in vitro* la celulele provenite de la mamifere. În administrare orală la șobolani, olaparib a indus formarea de micronuclei în măduva osoasă. Clastogenitatea este consistentă cu activitatea farmacologică cunoscută a olaparib și indică un potențial pentru genotoxicitate la om.

Toxicitatea după doze repetate

În studiile de evaluare a toxicității după doze repetate, cu durată de până la 6 luni, la șobolani și câini, dozele zilnice orale de olaparib au fost bine tolerate. Organul considerat țintă principală majoră pentru toxicitate, la ambele specii, a fost măduva osoasă, cu modificări asociate ale parametrilor hematologici în sângele periferic. Aceste rezultate au apărut la expuneri sub cele observate în administrarea la om și în cea mai mare parte au fost reversibile în 4 săptămâni de la oprirea administrării. Studiile asupra celulelor măduvei osoase umane au arătat că expunerea directă la olaparib poate determina toxicitate asupra celulelor măduvei osoase, în determinările *ex vivo*.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu asupra fertilității la femelele de șobolan cărora li s-a administrat olaparib până la momentul implantării, deși a fost observată o receptivitate sexuală amplificată în unele cazuri, performanța sexuală și rata de gestație nu au fost influențate. Totuși, a existat o ușoară scădere a supraviețuirii embriofetale.

În studiile asupra dezvoltării embriofetale la șobolan și la valori ale dozelor care nu a indus toxicitate maternă semnificativă, olaparib a determinat scăderea supraviețuirii embriofetale, scăderea ponderală a feteșilor și apariția unor anomalii de dezvoltare fetală, inclusiv malformații majore oftalmice (de exemplu anoftalmie, microftalmie), malformații vertebrale/costale și anomalii viscerale sau osoase.

Carcinogenitate

Nu au fost realizate studii de carcinogenitate cu olaparib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lauroil macrogol-32 gliceride

Învelișul capsulei

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Gumă de gelan (E418)

Acetat de potasiu

Cerneală

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din plastic PEÎD prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 112 capsule.

Cutie cu 448 capsule (4 flacoane a câte 112 capsule).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/959/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.