

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynparza 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de olaparib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura de tamaño 0, blanca, opaca, marcada con “OLAPARIB 50 mg” y el logotipo de AstraZeneca en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación *BRCA* (germinal y/o somática), en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Lynparza se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Antes de que se inicie el tratamiento con Lynparza, las pacientes deben tener confirmación de una mutación dañina o con indicios de serlo del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (*BRCA*) (bien germinal o somática). El estado de la mutación *BRCA* debe estar determinado por un laboratorio con experiencia mediante un método de análisis validado (ver sección 5.1).

Para pacientes con mutaciones *BRCA1/2* se debe realizar consejo genético de acuerdo a las regulaciones locales.

Posología

La dosis recomendada de Lynparza es 400 mg (ocho cápsulas) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Las pacientes deben iniciar el tratamiento con Lynparza, no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de su última dosis del régimen que contiene platino.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable. No existen datos de retratamiento con Lynparza tras recaída posterior (ver sección 5.1).

Diferencias importantes entre la posología de las cápsulas y los comprimidos de Lynparza

Las cápsulas de Lynparza (50 mg) no deben ser sustituidas por los comprimidos de Lynparza (100 mg y 150 mg), miligramo por miligramo, debido a las diferencias en la dosificación y en la biodisponibilidad de cada formulación. Por tanto, se deben seguir las recomendaciones de dosis para cada formulación.

Dosis olvidada

Si una paciente olvida una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

Ajustes de dosis para reacciones adversas

El tratamiento puede ser interrumpido para tratar reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, diarrea y anemia y se puede considerar una reducción de la dosis (ver sección 4.8).

La reducción de dosis recomendada es a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, se recomienda reducir a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 300 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total de 600 mg al día) (ver sección 5.2).

Lynparza se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) sin ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en estadio terminal (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) no se recomienda Lynparza, ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estos pacientes. Lynparza sólo se puede usar en pacientes con insuficiencia renal grave, si el beneficio supera el posible riesgo, debiéndose monitorizar cuidadosamente estas pacientes en cuanto a la función renal y acontecimientos adversos.

Insuficiencia hepática

Lynparza se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación A o B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de Lynparza en pacientes

con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes.

Pacientes no caucásicas

Existen datos clínicos limitados en pacientes no caucásicas; no obstante, no es necesario ajuste de dosis en función de la raza (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.
No se dispone de datos.

Forma de administración

Lynparza se administra por vía oral.

Debido al efecto de la comida en la absorción de olaparib, las pacientes deben tomar Lynparza al menos una hora después de las comidas, y abstenerse de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad hematológica

Se ha notificado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo el diagnóstico clínico y/o los hallazgos de laboratorio de anemia generalmente leve o moderada (CTCAE grado 1 ó 2), neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia antineoplásica previa (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben ser \leq CTCAE grado 1). Se recomienda realizar pruebas al inicio, seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de este momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica grave o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y se debe iniciar un análisis hematológico adecuado. Si los parámetros sanguíneos continúan siendo clínicamente anormales tras 4 semanas de la interrupción de la dosis de Lynparza, es recomendable un análisis de la médula ósea y/o un análisis citogenético de sangre.

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

La incidencia total de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con Lynparza en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue $<1,5\%$, con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario *BRCAM* en recaída sensible al platino que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y que tuvieron un seguimiento durante 5 años (ver sección 4.8). La mayoría de los acontecimientos fueron mortales. La duración del tratamiento con olaparib en las pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de < 6 meses a > 4 años.

Si hay sospecha de SMD/LMA, se debe derivar a la paciente a un hematólogo para realizar más pruebas, incluido el análisis de médula ósea y la toma de muestras de sangre para citogenética. Si tras la prueba de toxicidad hematológica prolongada, se confirma SMD/LMA, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y tratar a la paciente adecuadamente.

Neumonitis

En ensayos clínicos se ha notificado neumonitis en <1,0% de las pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo acontecimientos mortales. Los informes de neumonitis carecían de un patrón clínico coherente y se confundían con varios factores de predisposición (cáncer y/o metástasis en pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, antecedentes de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previas). Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos tales como disnea, tos y fiebre, o un hallazgo radiológico anormal de tórax, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar una rápida investigación. Si se confirma neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y tratar a la paciente adecuadamente.

Toxicidad embrionofetal

Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embrionofetal e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada para humanos de 400 mg dos veces al día.

Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de empezar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.6). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

Interacciones

No se recomienda la administración concomitante de Lynparza con inhibidores potentes o moderados del CYP3A (ver sección 4.5). Si es necesario administrar de forma concomitante Lynparza con un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se debe reducir la dosis de olaparib (ver las secciones 4.2 y 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de Lynparza con inductores potentes o moderados del CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza precise tratamiento con un inductor potente o moderado del CYP3A, el médico prescriptor debe tener en cuenta que la eficacia de Lynparza puede reducirse substancialmente (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros medicamentos antineoplásicos, incluyendo fármacos que dañan el ADN, indican una potenciación y prolongación de toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Lynparza en monoterapia no es adecuada para la combinación con medicamentos antineoplásicos mielosupresores.

No se ha estudiado la combinación de olaparib con vacunas o agentes inmunosupresores. Por consiguiente, se debe tomar precaución si estos medicamentos se administran de forma concomitante con Lynparza y las pacientes deben ser monitorizadas minuciosamente.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la eliminación metabólica de olaparib.

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la C_{max} media de olaparib un 42% (90% IC: 33-52%) y el AUC medio un 170% (90% CI: 144-197%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (por ej. itraconazol, telitromicina, claritromicina,

inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados de esta isoenzima (por ej. eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con Lynparza (ver sección 4.4). Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza. Se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.4). Tampoco se recomienda el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Lynparza, ya que es un de inhibidor del CYP3A.

Un estudio clínico para evaluar el impacto de rifampicina, un inductor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib disminuye la C_{max} media de olaparib un 71% (90% IC: 76-67%) y el AUC medio un 87% (90% IC: 89-84%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inductores potentes conocidos de esta isoenzima (por ej., fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital e hierba de San Juan) con Lynparza, ya que es posible que pueda reducirse substancialmente la eficacia de Lynparza. No se ha establecido la magnitud del efecto de los inductores de moderados a potentes (por ej. efavirenz, rifabutina) sobre la exposición a olaparib, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Lynparza con estos medicamentos (ver sección 4.4).

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del CYP3A4 y se espera que *in vivo* sea un inhibidor leve del CYP3A. Por tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A4 o sustratos con un estrecho margen terapéutico (por ej. simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergotamínicos, fentanilo, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con olaparib. Se recomienda realizar una monitorización clínica apropiada a las pacientes que reciben sustratos del CYP3A con un margen terapéutico estrecho de forma concomitante con olaparib.

Se ha observado *in vitro* inducción del CYP1A2, 2B6 y 3A4, siendo más probable que la inducción del CYP2B6 alcance un grado clínicamente relevante. Tampoco puede excluirse el potencial de olaparib para inducir CYP2C9, CYP2C19 y P-gp. Por lo tanto, la administración concomitante de olaparib puede reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas y de la proteína transportadora. La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran junto con olaparib (ver también las secciones 4.4 y 4.6).

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del transportador de eflujo P-gp ($IC_{50}=76 \mu M$), por lo tanto, no puede excluirse que olaparib pueda causar interacciones farmacológicas relevantes con sustratos de P-gp (por ej. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digoxina y colchicina). Se recomienda realizar una monitorización clínica adecuada a las pacientes que reciben de forma concomitante este tipo de medicamentos.

Se ha observado *in vitro* que olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. No se puede excluir que olaparib pueda aumentar la exposición a los sustratos de BCRP (p.ej., metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (por ej., bosentán, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina) OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej. furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej. metformina) y MATE2K (por ej. metformina). En particular, se debe tener precaución si se administra olaparib en combinación con cualquier estatina.

Combinación con anastrozol, letrozol y tamoxifeno

Se ha realizado un ensayo clínico para evaluar la combinación de olaparib con anastrozol, letrozol o tamoxifeno. No se han observado interacciones significativas con anastrozol o letrozol, mientras que tamoxifeno disminuyó la exposición a olaparib un 27%. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. Olaparib no afecta a la farmacocinética de tamoxifeno.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando Lynparza y no deben estar embarazadas al inicio del tratamiento. Antes del tratamiento se debe realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil y debe considerarse su realización regularmente durante el tratamiento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de empezar la terapia con Lynparza, durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Lynparza, a menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo (ver sección 4.4). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional (ver sección 4.5). Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y efectos en la supervivencia embrionofetal en la rata a exposiciones sistémicas en la madre inferiores a la alcanzada en humanos a dosis terapéuticas (ver sección 5.3). No se dispone de datos del uso de olaparib en mujeres embarazadas, sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de olaparib, Lynparza no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Lynparza. (Ver párrafo anterior: “Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres”, para información adicional sobre los métodos anticonceptivos y las pruebas de embarazo.)

Lactancia

No se dispone de estudios en animales de la excreción de olaparib en la leche materna. Se desconoce si olaparib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Lynparza está contraindicado durante la lactancia y durante 1 mes después de haber recibido la última dosis, dadas las propiedades farmacológicas del medicamento (ver sección 4.3).

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre fertilidad. En estudios en animales, no se observó ningún efecto sobre la concepción, aunque sí existen efectos adversos sobre la supervivencia embrionofetal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lynparza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Las pacientes que toman Lynparza pueden experimentar fatiga, astenia o mareo. Las pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Lynparza en monoterapia se ha asociado con reacciones adversas generalmente leves o moderadas (CTCAE grado 1 ó 2) y por lo general no requieren interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron Lynparza en monoterapia las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fueron náuseas, fatiga, anemia, vómitos, diarrea, disminución del apetito, cefalea, tos, disgeusia, disnea, neutropenia, mareo, dispepsia, leucopenia y trombocitopenia.

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 que ocurrieron en $> 2\%$ de los pacientes fueron anemia (16%), neutropenia (5%), fatiga/astenia (5%), trombocitopenia (3%) y leucopenia (2%).

Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron interrupciones y/o reducciones de la dosis fueron anemia (17%), fatiga/astenia (6%), vómitos (6%), náuseas (6%) y neutropenia (6%). Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción definitiva fueron anemia (1,8%), trombocitopenia (0,8%), fatiga/astenia (0,7%), náuseas (0,6%), neutropenia (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos combinados de 3 077 pacientes con tumores sólidos tratadas con Lynparza en monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron Lynparza en monoterapia, con exposición conocida, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran en la Tabla 1 mediante la Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA y después por el término preferido MedDRA. Dentro de cada clase, los términos preferidos se ordenan por orden decreciente de frecuencia y de gravedad. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Reacciones Adversas	
	Frecuencia de CTCAE todos los grados	Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda ^a	Poco frecuentes Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Anemia ^a , Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Frecuentes Linfopenia ^a	Muy frecuentes Anemia ^a Frecuentes Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Poco frecuentes Linfopenia ^a
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad ^a , Angioedema [*]	Raras Hipersensibilidad ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito	Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareo, Cefalea, Disgeusia ^a	Poco frecuentes Cefalea, Mareo
Trastornos respiratorios,	Muy frecuentes Tos ^a , Disnea ^a	Frecuentes Disnea ^a

torácicos y mediastínicos		Poco frecuentes Tos ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas, Dispepsia Frecuentes Estomatitis ^a , Dolor en la parte superior del abdomen	Frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas Poco frecuentes Estomatitis ^a , Dolor en la parte superior del abdomen Raras Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Exantema ^a Poco frecuentes Dermatitis ^a Raras Eritema nodoso	Poco frecuentes Exantema ^a
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)	Frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)
Exploraciones complementarias	Frecuentes Creatinina en sangre elevada Poco frecuentes Volumen celular medio elevado	Raras Creatinina en sangre elevada

^a SMD/LMA incluye los términos preferidos (TPs) de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide.
Anemia incluye los TPs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de hemoglobina, anemia normocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos.
Neutropenia incluye los TPs de neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos.
Trombocitopenia incluye los TPs de disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
Leucopenia incluye los TPs de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
Linfopenia incluye los TPs de disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.
Hipersensibilidad incluye los TPs de hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad.
Disgeusia incluye los TPs de disgeusia y trastorno del gusto.
Tos incluye los TPs de tos y tos productiva.
Disnea incluye los TPs de disnea y disnea de esfuerzo.
Estomatitis incluye los TPs de úlcera aftosa, ulceración de la boca y estomatitis.
Exantema incluye los TPs de eritema, exantema exfoliativo, exantema, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular y exantema prurítico.
Dermatitis incluye los TPs de dermatitis y dermatitis alérgica.

* Observado tras la comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas fueron generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2). No obstante, se notificaron acontecimientos CTCAE grado 3 y superior. Anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado ≥ 3 notificada en ensayos clínicos. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de anemia fue aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para

acontecimientos CTCAE grado ≥ 3). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (ver sección 4.2) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En el Estudio 19, la incidencia de anemia fue del 22,8% (CTCAE grado ≥ 3 : 7,4%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 2,9%, 5,1% y 0%, respectivamente. El 16,2% de las pacientes tratadas con olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas durante el tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las disminuciones de la hemoglobina. En ensayos clínicos con Lynparza la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado ≥ 2 respecto al valor inicial fue del 20% para hemoglobina, del 20% para neutrófilos absolutos, del 5% para plaquetas, del 30% para linfocitos y del 20% para leucocitos (todo porcentaje aproximado).

La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde valores inicialmente bajos o normales hasta por encima del LSN, fue aproximadamente del 68%. Los niveles parecían volver a la normalidad después de la interrupción del tratamiento y no parecían tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda realizar pruebas al inicio, seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de ese momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir la interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

SMD/LMA son reacciones adversas graves que se produjeron con poca frecuencia en los ensayos clínicos en monoterapia a la dosis terapéutica, en todas las indicaciones (0,4%). La incidencia fue del 0,5%, incluidos los acontecimientos notificados durante el seguimiento de la seguridad a largo plazo (tasa calculada en base a la población de seguridad general de 16 108 pacientes expuestas a al menos una dosis de olaparib oral en ensayos clínicos). Todas las pacientes presentaban factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA; habiendo recibido quimioterapia previa basada en platino. Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de las notificaciones fueron en portadoras de la mutación germinal en el gen 1 o 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (*gBRCA1/2*). La incidencia de casos de SMD/LMA fue similar entre las pacientes *gBRCA1m* y *gBRCA2m* (2,3% y 1,6%, respectivamente). Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o displasia de médula ósea.

En pacientes con cáncer de ovario *BRCAm* en recaída sensible a platino que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, formulación en comprimidos, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de las pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8,2% en las pacientes que recibieron olaparib y del 4% en las pacientes que recibieron placebo con un seguimiento de 5 años. En el brazo de olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción de olaparib durante el seguimiento de la supervivencia. La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de una supervivencia global prolongada en el brazo de olaparib y la aparición tardía de SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA sigue siendo $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de la primera línea cuando se administra el tratamiento de mantenimiento con olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante 2 años (1,2% en el estudio SOLO1 y 0,7% en el estudio PAOLA-1, formulación en comprimidos). Para la mitigación y gestión de riesgos, ver la sección 4.4.

Otros hallazgos de laboratorio

En ensayos clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado ≥ 2 respecto al valor inicial de creatinina en sangre, fue aproximadamente del 11%. Los datos de un estudio controlado con placebo, doble ciego, mostraron una mediana de incremento de hasta el 23% con respecto al valor inicial, permaneciendo constante a lo largo del tiempo y volviendo al valor inicial después de la interrupción del tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. El 90% de las pacientes tenían valores de creatinina de CTCAE grado 0 al inicio y el 10% eran de CTCAE grado 1 al inicio.

Toxicidad gastrointestinal

Generalmente se comunicaron náuseas muy temprano, con la primera aparición durante el primer mes del tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se comunicaron vómitos temprano, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses del tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se notificó que, tanto las náuseas como los vómitos, eran intermitentes para la mayoría de las pacientes y que pueden manejarse mediante interrupción de la dosis, reducción de la dosis y/o con terapia antiemética. No es necesaria profilaxis antiemética.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados sobre seguridad en pacientes no caucásicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se han establecido los síntomas de sobredosis y no hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Lynparza. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y deben tratar a la paciente sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antineoplásicos, código ATC: L01XK01

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Olaparib es un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2 y PARP-3) humanas y se ha demostrado que inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y el crecimiento de tumores *in vivo*, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapias establecidas.

Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSB) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR), que requiere los genes funcionales *BRCA1* y *2*, es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En ausencia de *BRCA1* ó *2* funcionales, las DSB del ADN no se pueden reparar mediante la HRR. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales.

En modelos *in vivo* *BRCA* deficientes, la administración de olaparib tras el tratamiento con platino dio como resultado un retraso en la progresión del tumor y un aumento en la supervivencia global frente al tratamiento solo con platino.

Detección de la mutación *BRCA*

Se han utilizado test locales o centrales en muestras de sangre o tumorales para las mutaciones *BRCA1/2* en diferentes estudios. Dependiendo del test y del consenso internacional de clasificación utilizados, las mutaciones *BRCA1/2* han sido identificadas como dañinas/con indicios de ser dañinas o patogénicas/probablemente patogénica. El test genético debe ser realizado por un laboratorio con experiencia utilizando un test validado.

Eficacia clínica

Estudio 19

En un ensayo Fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio 19), se estudió la seguridad y la eficacia de olaparib como una terapia de mantenimiento en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, incluyendo trompa de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino (RPS), tras un tratamiento con dos o más regímenes basados en platino. El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib administrado hasta la progresión respecto al brazo sin tratamiento de mantenimiento en 265 (136 olaparib y 129 placebo) pacientes con cáncer de ovario seroso RPS que estaban en respuesta (RC [respuesta completa] o RP [respuesta parcial]), confirmada mediante los RECIST y/o por el criterio CA-125 definido por el “Gynecologic Cancer InterGroup” (GCIG) (al menos un 50% de reducción en los niveles de CA-125 desde la última muestra previa al tratamiento, confirmado 28 días después) tras finalizar dos o más tratamientos previos de quimioterapia basada en platino. La variable principal era la PFS (supervivencia libre de progresión) basada en la evaluación del investigador mediante los RECIST 1.0. Las variables secundarias de eficacia incluyeron OS (supervivencia global), DCR (tasa de control de la enfermedad) definidos como confirmados RC/RP + EE (enfermedad estable), HRQoL (calidad de vida relacionada con la salud) y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios del tiempo hasta la primera terapia siguiente o fallecimiento (TFST) y el tiempo hasta la segunda terapia siguiente o fallecimiento (TSST-una aproximación de PFS2).

Sólo participaron pacientes RPS con enfermedad parcialmente sensible a platino (intervalo libre de platino de 6 a 12 meses) y pacientes con enfermedad sensible a platino (intervalo libre de platino de >12 meses) que estaban en respuesta tras la finalización de la última quimioterapia basada en platino. Las pacientes no podían haber recibido antes olaparib ni otro tratamiento inhibidor del PARP, pero sí haber recibido antes bevacizumab, excepto en el tratamiento inmediatamente anterior a la aleatorización. El retratamiento con olaparib no se permitió tras progresión en tratamiento con este medicamento. La mayoría de las pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (77%); no hay datos en pacientes con estado funcional de 2 a 4.

Las pacientes fueron aleatorizadas en el estudio una mediana de 40 días después de completar su quimioterapia final de platino. Las pacientes recibieron un promedio de 3 regímenes previos de quimioterapia (intervalo 2-11) y 2,6 quimioterapias previas que contenían platino (intervalo 2-8). El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y 6-12 meses en el 40%. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 45% de las pacientes y parcial en el 55%. En los brazos de olaparib y placebo, el 6% y el 5% de las pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con bevacizumab.

Las pacientes del grupo de olaparib siguieron recibiendo tratamiento más tiempo que las del grupo de placebo. Un total de 32 (23,5%) pacientes recibieron tratamiento durante >2 años en el grupo de olaparib en comparación con 5 (3,9%) pacientes en el grupo de placebo. Un total de 18 (13,2%) pacientes

recibieron tratamiento durante ≥ 5 años en el grupo olaparib en comparación con 1 (0,8%) paciente en el grupo placebo.

El estudio alcanzó su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa de la PFS para olaparib en comparación con placebo en la población global con un hazard ratio (HR) de 0,35 (IC al 95% 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana de 8,4 meses para olaparib frente a 4,8 meses para placebo). En el análisis final de OS (corte de datos [DCO] de 9 de mayo de 2016) al 79% de madurez, el HR comparando olaparib con placebo fue de 0,73 (IC del 95%: 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [no se alcanzó el nivel predefinido de significación de $<0,0095$]; mediana de 29,8 meses para olaparib frente a 27,8 meses para placebo).

El análisis de subgrupo preplanificado por estado de mutación *BRCA*, identificó a las pacientes con cáncer de ovario *BRCA* mutado ($n=136$, 51,3%) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib. El reclutamiento no requería evidencia de mutación *BRCA1/2* (el estado de mutación *BRCA* para algunas pacientes fue determinado retrospectivamente). Los datos de pacientes con tumores con mutación *BRCA* somática son limitados; 10 pacientes en el brazo de olaparib y 10 pacientes en el brazo placebo fueron definidas como portadoras de mutación somática *BRCA1/2*. No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupo.

En pacientes *BRCA* mutadas ($n=136$) hubo una mejora estadísticamente significativa en la PFS, TFST y TSST. La mediana de la mejora de la PFS fue de 6,9 meses respecto al placebo para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0,18; IC al 95% 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana de 11,2 meses frente a 4,3 meses). La evaluación de la PFS por el investigador fue coherente con la revisión ciega radiológica central independiente de este objetivo principal. En el análisis final (DCO de 9 de mayo de 2016), el tiempo desde la aleatorización hasta el principio de la primera terapia siguiente o fallecimiento (TFST) fue de 9,4 meses mayor para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0,33; IC al 95% 0,22–0,49; $p < 0,00001$; mediana 15,6 meses frente a 6,2 meses). El tiempo desde la aleatorización hasta el principio de la segunda terapia siguiente o fallecimiento (TSST) fue 6,1 meses mayor para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0,43; IC al 95% 0,29-0,64; $p=0,00003$; mediana de 21,4 meses frente a 15,3 meses). Para la variable secundaria de OS, el HR para olaparib frente a placebo fue de 0,62 (IC al 95% 0,42-0,93; $p=0,02140$; mediana de 34,9 meses frente a 30,2 meses) (Tabla 2). En el grupo tratado con olaparib, el 28,4% de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante ≥ 2 años y el 14,9% durante ≥ 5 años. En el grupo tratado con placebo, el 8,1% de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante ≥ 2 años y el 1,6% durante ≥ 5 años. En la población *BRCA*-mutada, el índice de control de la enfermedad a las 24 semanas era del 57% y del 24% para las pacientes de los grupos de olaparib y placebo, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre olaparib y placebo en los síntomas notificados por las pacientes o HRQoL, medibles por las tasas de mejora y empeoramiento en el Índice de Síntomas Ováricos FACT/NCCN (FOSI), Índice del Resultado del Ensayo (TOI) y Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-Cuestionario sobre el cáncer de ovario (FACT-O total).

Los hallazgos clave de eficacia del estudio 19 para pacientes *BRCA*-mutadas se presentan en la Tabla 2, y las Figuras 1 y 2.

Tabla 2 Resumen de los hallazgos clave de eficacia para pacientes con cáncer de ovario *BRCA*-mutadas RPS, en el Estudio 19

PFS (DCO 30 de Junio de 2010)	N (acontecimientos/pacientes) (%)	Mediana de la PFS (meses)	HR^a	IC al 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-una aproximación de la PFS2 (DCO de 9 de Mayo de 2016)	N	Mediana del TSST (meses)	HR ^a	IC al 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 (madurez del 73%) (DCO de 9 de Mayo de 2016)	N	Mediana de la OS (meses)	HR ^a	IC al 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			

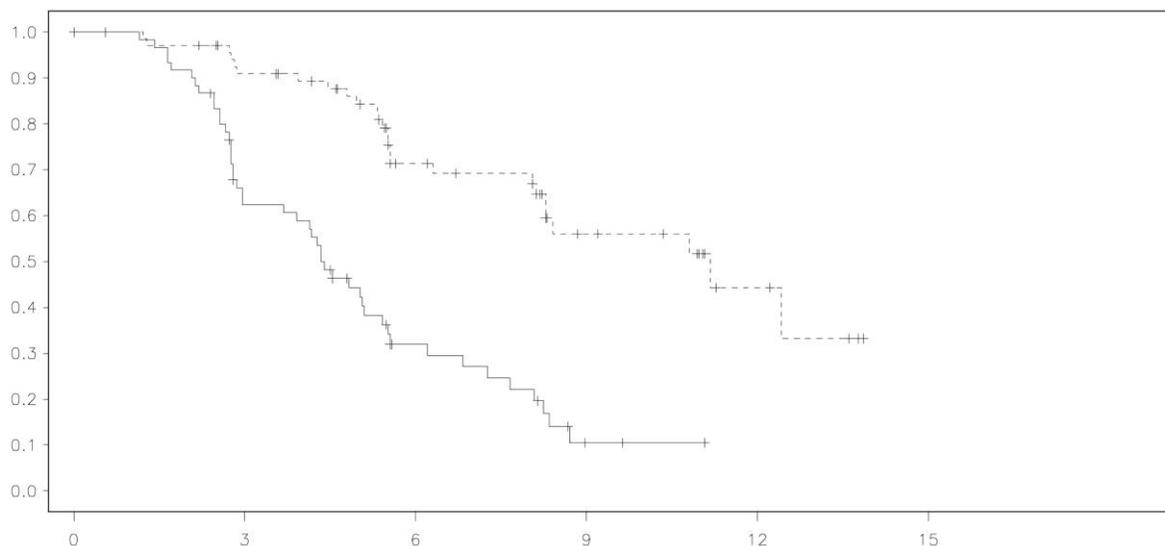
* No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para los análisis de subgrupos.

^a HR= "Hazard Ratio". Un valor <1 favorece olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con factores para el tratamiento, ascendencia étnica, sensibilidad a platino y respuesta a la última terapia con platino.

^b Aproximadamente una cuarta parte de las pacientes tratadas con placebo en el subgrupo *BRCA*-mutadas (14/62; 22,6%) recibieron un inhibidor del PARP posterior.

N Número de acontecimientos/número de pacientes aleatorizadas; bd-Dos veces al día; OS Supervivencia global; PFS Supervivencia libre de progresión; IC Intervalo de confianza; DCO Fecha de corte de datos; TSST Tiempo desde la aleatorización hasta el principio de la segunda terapia siguiente o fallecimiento.

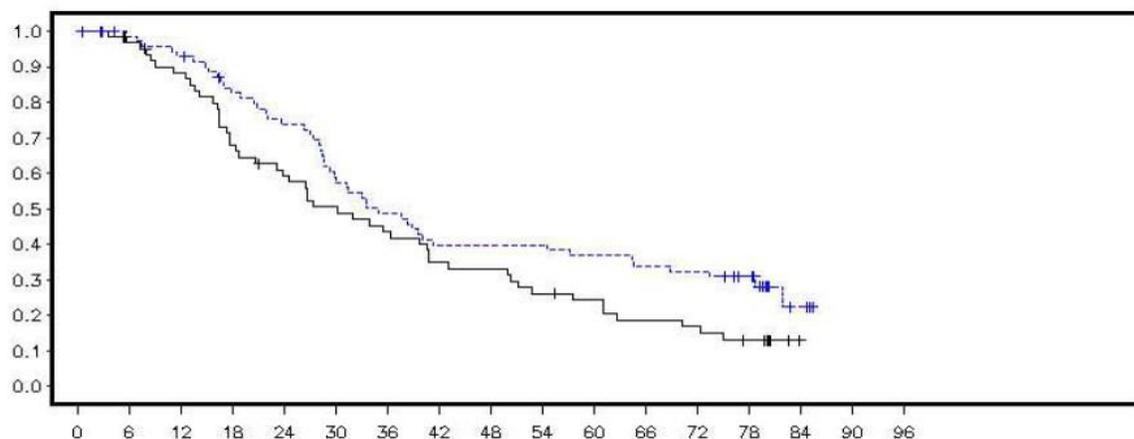
Figura 1 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la PFS en pacientes *BRCA*-mutadas (madurez del 53%-evaluación del investigador)



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, dos veces al día, _____placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=PFS (supervivencia libre de progresión), n-olaparib= número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

Figura 2 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la OS en pacientes *BRCA*-mutadas (madurez del 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, dos veces al día_____placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=OS (supervivencia global), n-olaparib= número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

En el Estudio 19, se identificaron 20 pacientes con una mutación somática *BRCA* (una mutación en el tumor, pero no en la línea germinal). Los datos limitados para estas pacientes con mutación somática *BRCA* (*sBRCA*) muestran que menos pacientes tratadas con olaparib notificaron eventos de progresión o fallecimiento en comparación con placebo (Tabla 3).

Tabla 3 Resumen de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global: población *sBRCA*-mutada en el Estudio 19

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

ORZORA

En un estudio Fase IV abierto, de un solo brazo y multicéntrico (ORZORA), se estudió la seguridad y la eficacia de olaparib como terapia de mantenimiento en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, incluyendo trompa de falopio o peritoneal primario, con mutaciones *BRCA* germinal o somática, en recaída, sensible a platino (RPS) y que están en respuesta completa o parcial tras el tratamiento con al menos 2 líneas previas de quimioterapia basada en platino.

Las variables primarias fueron evaluar la eficacia clínica en vida real de olaparib como monoterapia de mantenimiento, mediante la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador según

los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados v1.1 en pacientes con cáncer de ovario *BRCAM* y *sBRCAM*. Las variables secundarias incluyeron la supervivencia global (OS) en pacientes con cáncer de ovario *BRCAM* y *sBRCAM*. En la cohorte *BRCAM* se incluyeron ciento cuarenta y cinco pacientes (87 pacientes *gBRCAM*, 55 pacientes *sBRCAM* y 3 pacientes con estado de mutación germinal o somática indeterminado).

El estudio demostró que la PFS en las pacientes *sBRCAM* era consistente con la observada en las pacientes *BRCAM* y *gBRCAM*. En el momento del análisis de la PFS, los datos de la OS tenían una madurez del 30%. El resumen de los principales resultados de eficacia en pacientes con cáncer de ovario RPS con mutación *BRCA* en ORZORA se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4 Resumen de los principales resultados de eficacia en pacientes con cáncer de ovario RPS con mutación *BRCA* en ORZORA

	Olaparib cápsulas 400 mg bd		
	cohorte <i>BRCAM</i> n=145	pacientes <i>sBRCAM</i> n=55	pacientes <i>gBRCAM</i> n=87
PFS			
Número de acontecimientos/número total de pacientes (%)	88/145 (61)	35/55 (64)	52/87 (60)
Mediana PFS (IC 95%), meses	18,0 (14,3, 22,1)	16,6 (12,4, 22,2)	19,3 (14,3, 27,6)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lynparza, en los diferentes grupos de la población pediátrica en carcinoma de ovario (excluyendo rhabdomyosarcoma y los tumores de células germinales) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de olaparib, a la dosis de 400 mg dos veces al día en cápsulas, se caracteriza por un aclaramiento plasmático aparente de ~8, 6 L/h, un volumen de distribución aparente de ~167 L y una semivida terminal de 11,9 horas.

Absorción

Tras la administración oral de olaparib mediante la formulación en cápsula, la absorción es rápida alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente entre 1 a 3 horas después de la dosis. Si se administran varias dosis no hay acumulación marcada, alcanzándose exposiciones de estado estacionario dentro de los ~3 a 4 días.

La administración concomitante con alimentos ralentizó la tasa ($t_{m\acute{a}x}$ retrasada 2 horas) y aumentó marginalmente la extensión de la absorción de olaparib (AUC aumentó aproximadamente un 20%). Por tanto, se recomienda que las pacientes tomen Lynparza al menos una hora después de las comidas, y se abstengan de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a proteínas *in vitro* es aproximadamente del 82% a concentraciones clínicamente relevantes de 10 µg/mL.

In vitro, la unión de olaparib a proteínas plasmáticas humanas fue dosis-dependiente; la fracción unida fue aproximadamente del 91% a 1 µg/ml, reduciéndose al 82% a 10 µg/ml y al 70% a 40 µg/ml. En soluciones

de proteínas purificadas, la fracción de olaparib unida a la albúmina fue aproximadamente del 56%, independientemente de las concentraciones de olaparib. Usando el mismo ensayo, la fracción unida a la glucoproteína ácida alfa-1 fue del 29% a 10 µg/ml con una tendencia a disminuir la unión a concentraciones más altas.

Biotransformación

In vitro, CYP3A4/5 han mostrado ser las principales enzimas responsables del metabolismo de olaparib (ver sección 4.5).

Tras la administración oral de olaparib-¹⁴C a las pacientes, olaparib sin alterar fue responsable de la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma (70%) y fue el componente principal encontrado en orina y heces (15% y 6% de la dosis, respectivamente). El metabolismo de olaparib es extenso. La mayoría del metabolismo fue atribuible a reacciones de oxidación con una serie de componentes producidos bajo posterior conjugación de glucurónico o sulfato. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en plasma, orina y heces respectivamente, la mayoría de los cuales representa <1% del compuesto dosificado. Los principales componentes circulantes fueron un anillo abierto de piperacín-3-ol y dos metabolitos mono-oxigenados (cada uno ~10%), siendo uno de los metabolitos mono-oxigenados también el principal metabolito en las excreciones (6% y 5% de la radioactividad urinaria y fecal, respectivamente).

In vitro, olaparib produjo poca/nula inhibición de UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o de los CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ó 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguna de estas enzimas CYP. *In vitro*, olaparib inhibió UGT1A1, sin embargo, las simulaciones de PBPK sugieren que esto carece de relevancia clínica. *In vitro*, olaparib es un sustrato del transportador de eflujo P-gp, sin embargo, es poco probable que esto tenga relevancia clínica (ver sección 4.5).

Los datos *in vitro* han demostrado, también, que olaparib no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2 y no es un inhibidor de OATP1B3, OAT1 o MRP2.

Eliminación

Tras una dosis única de olaparib-¹⁴C, se recuperó el ~86% de la radioactividad administrada dentro de un periodo de recogida de 7 días, ~44% a través de la orina y ~42% a través de las heces. La mayoría del compuesto se excretó como metabolitos.

Poblaciones especiales

En los análisis de PK poblacionales, la edad de la paciente, el peso corporal o la raza (incluidas las pacientes blancas y japonesas) no fueron covariables significativas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min), el AUC incrementó un 24% y la C_{max} un 15% comparado con las pacientes con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), el AUC incrementó un 44% y la C_{max} un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda ajustar la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.2).

No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15% y la C_{max} un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de

Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la Cmax disminuyó un 13%, comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh).

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de olaparib en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y perros, las dosis orales diarias de olaparib fueron bien toleradas. El órgano diana principal para la toxicidad en ambas especies fue la médula ósea, con cambios asociados en los parámetros hematológicos periféricos. Estos cambios fueron reversibles dentro de las 4 semanas posteriores al cese de la administración. En ratas, también se observaron efectos degenerativos mínimos sobre el tracto gastrointestinal. Estos hallazgos tuvieron lugar a exposiciones por debajo de las observadas clínicamente. Estudios con células de médula ósea humana también mostraron que la exposición directa a olaparib puede producir toxicidad en células de la médula ósea en ensayos *ex vivo*.

Genotoxicidad

Olaparib no mostró potencial mutagénico, pero sí clastogénico en células de mamíferos *in vitro*. Cuando se administró oralmente a ratas, olaparib indujo micronúcleos en la médula ósea. Esta clastogenicidad es consistente con la farmacología conocida de olaparib, e indica la posibilidad de genotoxicidad en humanos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

Toxicología reproductiva

En un estudio de fertilidad en hembras en el que las ratas fueron tratadas hasta la implantación, aunque se observó celo durante un mayor periodo en algunos animales, el apareamiento y la tasa de embarazo no se vieron afectados. No obstante, hubo una ligera reducción en la supervivencia embriofetal.

En estudios de desarrollo embriofetal en rata, y a niveles de dosis que no indujeron toxicidad maternal significativa, olaparib causó una reducción de esta supervivencia embriofetal, menor peso fetal y anomalías en el desarrollo fetal, incluyendo importantes malformaciones oculares (por ej., anoftalmia, microftalmia), malformación de vertebras/costillas y anomalías viscerales y esqueléticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lauril macrogol-32 glicéridos

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Goma gellan (E418)

Acetato de potasio

Tinta de impresión

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Cualquier cápsula que se haya congelado debe ser desechada.

Lynparza cápsulas puede conservarse hasta 3 meses por debajo de 30 °C. Las cápsulas deben desecharse después de este periodo de tiempo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico HDPE con cierre a prueba de niños, conteniendo 112 cápsulas duras.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

S-151 85 Södertälje

Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/959/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de diciembre de 2014

Fecha de la última renovación: 1 de octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

25.Oct.2021 (ATC Code update)