

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynparza comprimidos recubiertos 100 mg.

Lynparza comprimidos recubiertos 150 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene 100 mg de olaparib.

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene 150 mg de olaparib.

Para conocer los excipientes, véase la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado, de trompas de Falopio o peritoneal primario, con mutación en la línea germinal o somática del gen BRCA (gBRCAm o sBRCAm), recientemente diagnosticado, con respuesta completa o parcial a una quimioterapia de primera línea basada en platino.
- Tratamiento de mantención de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompas de Falopio o peritoneal primario, recurrente, con respuesta completa o parcial a una quimioterapia basada en platino.

Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- Tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, HER2-negativo, con mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm o sBRCAm), que han recibido tratamiento con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Las pacientes con cáncer de mama positivo al receptor hormonal (HR), deberían haber sido tratadas con una terapia endocrina previa o ser consideradas inapropiadas para la terapia endocrina.

Nota: Se debe seleccionar a las pacientes para la terapia, en base a un test diagnóstico que esté aprobado”.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

4.2. Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debiera ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Tratamiento de mantención para el cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener una confirmación de una mutación genética de susceptibilidad al cáncer de mama (*BRCA*) (identificada mediante análisis de la línea germinal o análisis tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus de la mutación *BRCA* debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de análisis validado.

Cáncer de mama metastásico HER-2 negativo:

Los pacientes deben tener una confirmación de una mutación *BRCA* (identificada mediante análisis de la línea germinal) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus de la mutación de la línea germinal *BRCA* (*gBRCAm*) debiera ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de análisis validado.

Dosificación en adultos

Lynparza está disponible en comprimidos de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) tomados dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg, **por vía oral con o sin alimentos**. Se encuentra disponible el comprimido de 100 mg en caso de una reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantención del cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado, trompas de Falopio o peritoneal primario, con mutación *BRCA*, pueden continuar el tratamiento durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad **o hasta una toxicidad inaceptable**. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años debieran interrumpir el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante puede derivar beneficios adicionales a partir del tratamiento continuo, pueden tratarse por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible al platino y cáncer de mama metastásico, HER-2 negativo:

En el caso de las pacientes con cáncer de ovario epitelial, de alto grado, en recaída, sensible al platino, trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, o cáncer de mama metastásico, con mutación de la línea germinal *BRCA*, HER-2 negativo, se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente **hasta una toxicidad inaceptable**.

Dosis faltante

Si un paciente se salta una dosis de Lynparza debe tomar su próxima dosis normal en la hora programada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar una reducción de la dosis.

La reducción recomendada de la dosis es a 250 mg (1 comprimido de 150 mg y 1 comprimido de 100 mg) tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se necesita una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debiera considerar el uso de agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción de dosis recomendada de Lynparza es a 100 mg (1 comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción de dosis recomendada de Lynparza es a 150 mg (1 comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños o adolescentes:

Lynparza no está indicado para su uso en pacientes pediátricos ya que no se ha determinado la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Edad avanzada (>65 años):

No es necesario un ajuste de la dosis de inicio en los pacientes de edad avanzada. Existen datos clínicos limitados en pacientes de 75 años de edad o más.

Insuficiencia renal:

En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis recomendada de Lynparza es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). No se recomienda el uso de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (clearance de creatinina \leq 30 ml/min), ya que no se ha estudiado la seguridad y farmacocinética en estos pacientes. Se puede administrar Lynparza a pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

Se puede administrar Lynparza a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación A o B de Child-Pugh) sin un ajuste de la dosis (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clasificación C de Child-Pugh) ya que no se ha estudiado la seguridad y farmacocinética en estos pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Método de administración

Para uso oral. Los comprimidos de Lynparza debieran tragarse enteros, sin masticarlos, molerlos, disolverlos ni dividirlos. Los comprimidos de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

~~Ninguna.~~

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos o resultados de laboratorio de eventos generalmente leves o moderados (CTCAE grado 1 o 2) de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. Los pacientes no debieran iniciar el tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia previa contra el cáncer (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos debieran ser \leq grado 1 CTCAE). Se recomienda un análisis basal, seguido de un monitoreo mensual, de recuentos sanguíneos completos durante los primeros 12 meses de tratamiento y de manera periódica después de esa fecha para el seguimiento de los cambios clínicamente significativos de cualquier parámetro durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Si un paciente presenta toxicidad hematológica severa o dependencia a transfusión de sangre se debiera interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar un análisis hematológico adecuado. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de la interrupción de la dosis de Lynparza se recomienda efectuar un análisis de médula ósea o un análisis citogenético de la sangre.

Síndrome mielodisplásico (MDS)/Leucemia mieloide aguda (AML)

La incidencia de MDS/AML en pacientes tratados en estudios clínicos con Lynparza como monoterapia, incluyendo un seguimiento de la supervivencia a largo plazo, fue $<1,5\%$ y la mayoría de los eventos tuvo un desenlace fatal. Todos los pacientes tenían potenciales factores contribuyentes para el desarrollo de MDS/AML y habían recibido previamente quimioterapia con agentes con platino. Muchos habían recibido también otros tratamientos que dañan el ADN. La mayoría de los reportes fueron de portadores de la mutación de la línea germinal *BRCA* (*gBRCAm*) y algunos de los pacientes tenían antecedentes de más de una neoplasia primaria o de displasia de la médula ósea. Si se confirma la presencia de MDS o AML mientras se está bajo tratamiento con Lynparza se recomienda discontinuar Lynparza y tratar al paciente adecuadamente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1,0\%$ de los pacientes tratados con Lynparza como monoterapia en estudios clínicos. Los reportes de neumonitis no tenían un patrón clínico constante y se apreciaban

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

confusos por una serie de factores predisponentes (cáncer o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, antecedentes de tabaquismo, o quimioterapia y radioterapia previas). Cuando Lynparza se utilizó en estudios clínicos en combinación con otras terapias ha habido eventos con un resultado fatal. Si los pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal en el tórax, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar de inmediato una investigación. Si se confirma la neumonitis se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y el paciente debe ser tratado adecuadamente.

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría provocar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han demostrado que el olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embrionaria e induce malformaciones fetales importantes en exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis recomendada en seres humanos de 300 mg dos veces al día.

No se debiera tomar Lynparza durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se le debiera informar acerca del peligro potencial para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe informar que deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe aconsejar a los pacientes varones y a sus parejas mujeres en edad fértil que deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Lynparza y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.6).

Lactancia materna

La excreción de olaparib en la leche no se ha estudiado en animales ni en madres que están amamantando. A las madres que están amamantando se les aconseja no hacerlo durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.6).

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda la administración conjunta de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver sección 4.5). Si se debe administrar conjuntamente un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza (ver sección 4.2).

No se recomienda la administración concomitante de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En el caso de que un paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico debe ser consciente de que la eficacia de Lynparza puede reducirse sustancialmente (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios clínicos del olaparib en combinación con otros agentes antineoplásicos, incluidos los agentes dañinos para el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

recomendada de Lynparza como monoterapia no es adecuada para la combinación con agentes antineoplásicos mielosupresores.

No se ha estudiado la combinación de Olaparib con vacunas o agentes inmunosupresores.

Efectos de otros medicamentos sobre olaparib

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables del clearance metabólico del olaparib. La coadministración de olaparib con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) aumentó la C_{max} de olaparib en un 42% y aumento el AUC en un 170%. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Lynparza con itraconazol así como con otros inhibidores potentes de CYP3A tales como, entre otros, telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir (ver sección 4.4).

La modelización farmacocinética basada en la fisiología (PBPK) ha demostrado que los inhibidores moderados alterarán el clearance del olaparib y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Lynparza con inhibidores moderados de la CYP3A, como la ciprofloxacina, la eritromicina, el diltiazem, el fluconazol y el verapamilo (ver sección 4.4).

Si se deben administrar concomitantemente inhibidores potentes o moderados de CYP3A, se debiera reducir la dosis de Lynparza (ver la sección 4.2).

También se recomienda no consumir jugo de pomelo mientras se encuentre recibiendo terapia con Lynparza ya que se trata de un inhibidor de la CYP3A.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La coadministración de olaparib con un inductor potente de CYP3A (rifampicina) disminuyó la C_{max} del olaparib en un 71% y el AUC en un 87%. Por lo tanto, es posible que los inductores de CYP3A puedan disminuir sustancialmente la eficacia clínica del Lynparza y como tal no se recomienda el uso concomitante de inductores fuertes como, entre otros, fenitoína, rifabutina, rifampin (rifampicina), rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) junto con Lynparza (ver sección 4.4).

El modelamiento PBPK ha demostrado que los inductores moderados de CYP3A disminuirán el AUC de olaparib en aproximadamente un 60% y, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Lynparza con inductores moderados de CYP3A, tales como, entre otros, bosentán, etravirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina. Si se debe administrar conjuntamente un inductor moderado de CYP3A, el médico debe estar consciente de la posibilidad de que disminuya la eficacia de Lynparza (ver sección 4.4).

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones CYP

Tanto la inducción como la inhibición de la CYP3A4 se han demostrado *in vitro*, sin embargo, las simulaciones de PBPK y los datos clínicos sugieren que el efecto neto del olaparib *in vivo* es una débil

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

inhibición de la CYP3A. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combinan con Lynparza sustratos sensibles de CYP3A o sustratos con un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides del cornezuelo de centeno, fentanilo, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina). Se recomienda un seguimiento clínico adecuado para los pacientes que reciben concomitantemente Lynparza con sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho.

Se ha demostrado *in vitro* la inducción de CYP1A2 y 2B6, donde CYP2B6 tiene la mayor probabilidad de ser inducida en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, la coadministración de Lynparza podría reducir la exposición a sustratos de estas enzimas metabólicas.

Interacciones con el transportador de fármaco

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor *in vitro* de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida, sin embargo, no puede excluirse que Lynparza pueda aumentar la exposición a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentán, glibenclámda, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución al momento de administrar Lynparza en combinación con cualquier estatina.

4.6. Embarazo y lactancia

No se debiera usar olaparib durante el embarazo debido al potencial teratogénico y genotóxico del olaparib. Las parejas mujeres de pacientes hombres que toman Lynparza también debieran evitar el embarazo. No se han conducido estudios en mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

Si una paciente mujer o la pareja mujer de un paciente hombre que recibe Lynparza queda embarazada, ella debiera ser advertida respecto del peligro potencial para el feto o el riesgo potencial de pérdida del embarazo (ver sección 4.4).

Anticoncepción y pruebas de embarazo

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante un mes después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.4). Se debe realizar una prueba de embarazo a todas las mujeres en edad fértil antes del tratamiento, y las pruebas de embarazo se deben realizar a intervalos regulares durante el tratamiento y un mes después de recibir la última dosis.

No se sabe si el olaparib o sus metabolitos están presentes en el líquido seminal. Los pacientes varones deben usar un condón durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de los pacientes masculinos también deben usar anticonceptivos eficaces si tienen potencial para procrear (ver sección 4.4). Los pacientes varones no deben donar esperma durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No existen datos acerca del uso de Lynparza en mujeres que están amamantando. La excreción de olaparib en la leche no se ha estudiado en animales ni en madres que están amamantando. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido que es amamantado. A las madres que están amamantando se les aconseja no

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

hacerlo durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes después de recibir la última dosis (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios para determinar los efectos del olaparib sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento con Lynparza, se ha reportado astenia, fatiga y mareos y los pacientes que presentan estos síntomas deben tener precaución al conducir o usar máquinas.

4.8. Efectos no deseados

Resumen general de reacciones adversas medicamentosas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado con hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos generalmente de intensidad leve o moderada (grado 1 ó 2 de la CTCAE) y generalmente no requiere la discontinuación del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas medicamentosas observadas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de 1.826 pacientes con tumores sólidos tratados con Lynparza como monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en ensayos clínicos finalizados con pacientes que recibieron Lynparza como monoterapia y en los que se conoce la exposición de los pacientes. Las reacciones adversas medicamentosas están organizadas según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) del MedDRA y luego por término preferido del MedDRA en la Tabla 1. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se ordenan por frecuencia decreciente y luego por gravedad decreciente. Las frecuencias de aparición de 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 $< 1/1/1000$); y
- muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones Adversas Medicamentosas Informadas en Estudios Clínicos

SOC del MedDRA	Término del MedDRA	CIOMS descriptor/ Frecuencia Total (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE de grado 3 o superior
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia ^a	Muy frecuente	Frecuente
	Leucopenia ^a	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuente	Frecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

SOC del MedDRA	Término del MedDRA	CIOMS descriptor/ Frecuencia Total (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE de grado 3 o superior
	Linfopenia ^a	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Exantema ^a	Frecuente	-
	Hipersensibilidad ^a	Poco frecuente	-
	Dermatitis ^a	Poco frecuente	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente	Poco frecuente
	Cefalea	Muy frecuente	Poco frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^a	Muy frecuente	Poco frecuente
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuente	Frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente	-
	Estomatitis ^a	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor en la zona superior del abdomen	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos Generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de la creatinina sanguínea	Frecuente	Poco frecuente
	Alza del volumen corpuscular medio	Poco frecuente	-

^a Anemia incluye los términos preferidos (PT) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocrómica normocítica, anemia normocítica y disminución del recuento de eritrocitos; Neutropenia incluye los PT de agranulocitosis, neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos; Trombocitopenia incluye los PT de disminución del recuento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

de plaquetas, disminución de la producción de plaquetas, disminución del volumen plaquetario relativo, y trombocitopenia; Leucopenia incluye los PT de leucopenia y disminución del recuento de leucocitos; Linfopenia incluye los PT de disminución del recuento de linfocitos B, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia y disminución del recuento de linfocitos T; Tos incluye los PT de tos y tos productiva; Exantema incluye los PT de exantema exfoliativo, exantema eritematoso generalizado, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema máculopapular, exantema papular y exantema prurítico; Hipersensibilidad incluye los PT de hipersensibilidad a fármaco e hipersensibilidad; Dermatitis incluye los PT de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye los PT de disnea y disnea de esfuerzo; Estomatitis incluye los PT de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 ó 2 de la CTCAE), sin embargo, hay informes de eventos de grado 3 de la CTCAE y superiores. La anemia fue la reacción adversa más frecuente de grado CTCAE ≥ 3 reportada en estudios clínicos con la primera aparición generalmente informada en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre el olaparib y la disminución de la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de las desviaciones (disminuciones) de grado CTCAE ≥ 2 respecto del valor basal en la hemoglobina fue de 20%, neutrófilos absolutos 20%, plaquetas 5%, linfocitos 30% y leucocitos 20% (todos los % aproximados).

La incidencia de alzas en el volumen corpuscular medio desde un valor basal bajo o normal a un valor por sobre el límite superior normal fue aproximadamente de 55%. Los niveles parecieron volver a la normalidad después de la discontinuación del tratamiento y no se observó que presentaran alguna consecuencia clínica.

Un análisis ~~al inicio basal~~ seguido de un monitoreo mensual se recomienda para los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este momento, para monitorear los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento pudiera requerir una interrupción o reducción de la dosis o un tratamiento adicional (ver secciones 4.2 y 4.4).

Otros resultados de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (alzas) de grado CTCAE ≥ 2 respecto del valor basal en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos provenientes de un estudio doble ciego, controlado con placebo, mostraron una mediana de aumento de hasta 23% respecto del valor basal permaneciendo constante con el paso del tiempo y volviendo a valores basales después de la discontinuación del tratamiento, sin evidencia de secuelas clínicas. Un 90% de los pacientes tenía valores basales de creatinina de grado 0 según CTCAE y 10% tenían valores basales de grado 1 según CTCAE.

Náuseas y vómitos

Las náuseas se reportaron generalmente de manera muy temprana, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Los vómitos se reportaron generalmente de manera muy temprana, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, las náuseas y vómitos se reportaron como intermitentes **y que pueden manejarse mediante interrupción de la dosis, reducción de la dosis y/o con terapia antiemética. No es necesaria profilaxis antiemética.**

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este folleto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9. Sobredosis

No se han determinado los síntomas de una sobredosis y no existe un tratamiento específico en caso de una sobredosis de Lynparza. En caso de una sobredosis, los médicos debieran seguir las medidas de apoyo generales y tratar los síntomas del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Las PARP son necesarias para la reparación eficiente de las rupturas de hebra única de ADN y un aspecto importante de la reparación inducida por PARP requiere que después de la modificación de la cromatina, la PARP se modifique a sí misma y se disocie del ADN para facilitar las enzimas que reparan por escisión de la base (BER). Cuando el olaparib se une al sitio activo de PARP asociada a ADN impide la disociación de la PARP y la atrapa en el ADN, bloqueando por tanto la reparación. En las células replicantes, esto también conduce a la formación de rupturas en la doble hebra de ADN (DSBs) cuando la horquilla de replicación se encuentra con los aductos de ADN con PARP. En células normales, la ruta de reparación de combinación homóloga (HRR) es eficaz en la reparación de estas DSBs de ADN. En cánceres que carecen de componentes funcionales de HRR, tal como BRCA1 o 2, las DSBs de ADN no pueden ser reparadas con precisión o de manera eficaz. En vez de esto, se activan rutas alternativas y con propensión al error, tal como la ruta clásica de unión de extremos no homólogos (NHEJ), conducente a un aumento en la inestabilidad genómica. Después de un número de rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar los niveles insostenibles y resultar en la muerte de células cancerosas, ya que las células cancerosas ya tienen una alta carga de daño en el ADN comparado con las células normales. En la ausencia de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, la ruta HRR podría estar comprometida por otros mecanismos, aunque

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

la aberrancia y penetrancia causal no se encuentran elucidadas totalmente. La ausencia de una ruta HRR totalmente funcional es una de las determinantes claves de la sensibilidad al platino en el cáncer de ovario y otros cánceres.

En modelos *in vivo* con deficiencia de *BRCA*, la administración de olaparib después del tratamiento con platino resultó en un retardo de la progresión tumoral y un aumento de la supervivencia total comparado con solo el tratamiento con platino, que se correlacionó con el período de tratamiento de mantención con olaparib.

Datos clínicos:

Tratamiento de mantención para el cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado

Estudio SOLO1

SOLO1 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III que comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) con placebo en el cáncer de ovario avanzado (FIGO Etapa III-IV) de alto grado, seroso o endometriode, con mutación *BRCA* (*BRCAm*). El estudio aleatorizó a 391 pacientes (aleatorización 2:1: 260 con olaparib y 131 con placebo) que respondieron (CR [respuesta completa] o PR [respuesta parcial]) después de completar una quimioterapia de primera línea con platino. Los pacientes fueron estratificados por respuesta a la quimioterapia de primera línea con platino (CR o PR). El tratamiento se continuó durante 2 años o hasta progresión de la enfermedad subyacente. Para los pacientes que permanecieron en respuesta clínica completa (es decir, sin evidencia radiológica de enfermedad), la duración máxima del tratamiento fue de 2 años; sin embargo, los pacientes que tenían evidencia de enfermedad que permaneció estable (es decir, sin evidencia de progresión de la enfermedad) pudieron continuar recibiendo Lynparza más allá de 2 años.

Los pacientes con mutaciones del *BRCA* se identificaron a partir de una prueba de línea germinal en sangre mediante una prueba local o bien una prueba centralizada (es decir, una prueba Myriad Integrated BRACAnalysis®, Myriad BRACAnalysis CDx®, prueba China BGI) o a partir del análisis de una muestra tumoral mediante una prueba local. El estatus *BRCAm* de todos los pacientes fue confirmado siempre que fue posible usando la prueba Myriad Integrated BRACAnalysis®, la prueba Myriad BRACAnalysis CDx® o el Ensayo de Estudio Clínico llamado Foundation Medicine FoundationOne CDx®.

Había 389 pacientes que presentaban línea germinal *BRCAm* y 2 presentaban *BRCAm* en SOLO1.

En general, las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento con olaparib y con placebo. La mediana de la edad era de 53 años en ambos grupos. El cáncer de ovario era el tumor primario en el 85% de los pacientes. El tipo histológico más frecuente fue seroso (96%), la histología endometriode fue reportada en el 2% de las pacientes. La mayoría de los pacientes tenían un estatus de desempeño ECOG de 0 (78%). Todos los pacientes habían recibido terapia de primera

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

línea basada en platino; la respuesta a la quimioterapia previa con platino fue completa en el 82% y parcial en el 18% de los pacientes. El 93% de los pacientes fueron aleatorizados dentro de 8 semanas desde su última dosis de quimioterapia basada en platino.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión determinada por la evaluación del investigador mediante el uso de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 modificados, o la muerte. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2), la supervivencia general (OS), el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer tratamiento posterior contra el cáncer o muerte (TFST) y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Los pacientes tuvieron evaluaciones tumorales al inicio y cada 12 semanas durante 3 años, y luego cada 24 semanas en relación con la fecha de aleatorización, hasta una progresión radiológica objetiva de la enfermedad.

El estudio demostró una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la PFS determinada por los investigadores para olaparib comparado con placebo, con una "hazard ratio" (HR) de 0,30 (IC del 95%: 0,23 a 0,41; $p < 0,0001$; la mediana no se alcanzó para olaparib versus 13,8 meses para placebo). Según las estimaciones de Kaplan -Meier, la proporción de pacientes que estaban sin progresión a los 12, 24 y 36 meses fue de 88%, 74% y 60% para olaparib versus 51%, 35% y 27% para placebo; la mediana del tiempo de seguimiento fue de 41 meses tanto para olaparib como para el tratamiento con placebo. También se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS2 con una HR de 0,50 (IC del 95%: 0,35-0,72; $p=0,0002$; mediana no alcanzada para olaparib vs. 41,9 meses para placebo) indicando que el beneficio observado con olaparib continuaba evidenciándose con el uso de las terapias subsiguientes (ver Tabla 2).

Al momento del análisis de la PFS, los datos provisionales (intermedios) de OS eran inmaduros con eventos en 82/391 (21%) pacientes (HR 0,95; IC del 95%: 0,60-1,53; $p=0,8903$; medianas no alcanzadas). En los pacientes tratados con olaparib se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la TFST (Tabla 2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Tabla 2 **Resumen de los resultados claves de eficacia para pacientes recientemente diagnosticados con cáncer de ovario avanzado, con mutación de BRCA, en SOLO1**

	Olaparib 300 mg bd	Placebo
PFS (51% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediana del tiempo (meses)	NR	13,8
Sin progresión a los 12 meses (%) ^a	88	51
Sin progresión a los 24 meses (%) ^a	74	35
Sin progresión a los 36 meses (%) ^a	60	27
HR (IC del 95%) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
valor de p (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (31% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	69:260 (27)	52:131 (40)
Mediana del tiempo (meses)	NR	41,9
HR (IC del 95%) ^b	0,50 (0,35-0,72)	
valor de p (bilateral)	p=0,0002	
OS provisional (21% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	55:260 (21)	27:131 (21) ^e
Mediana del tiempo (meses)	NR	NR
HR (IC del 95%) ^b	0,95 (0,60-1,53)	
valor de p (bilateral)	p=0,8903	
TFST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Mediana del tiempo (meses)	51,8	15,1
HR (IC del 95%) ^b	0,30 (0,22-0,40)	
valor de p* (bilateral)	p<0,0001	

^a Estimados según Kaplan-Meier.

^b Un valor <1 es en favor de olaparib. El análisis fue llevado a cabo usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo la respuesta a una quimioterapia previa con platino (CR o PR) como covariable.

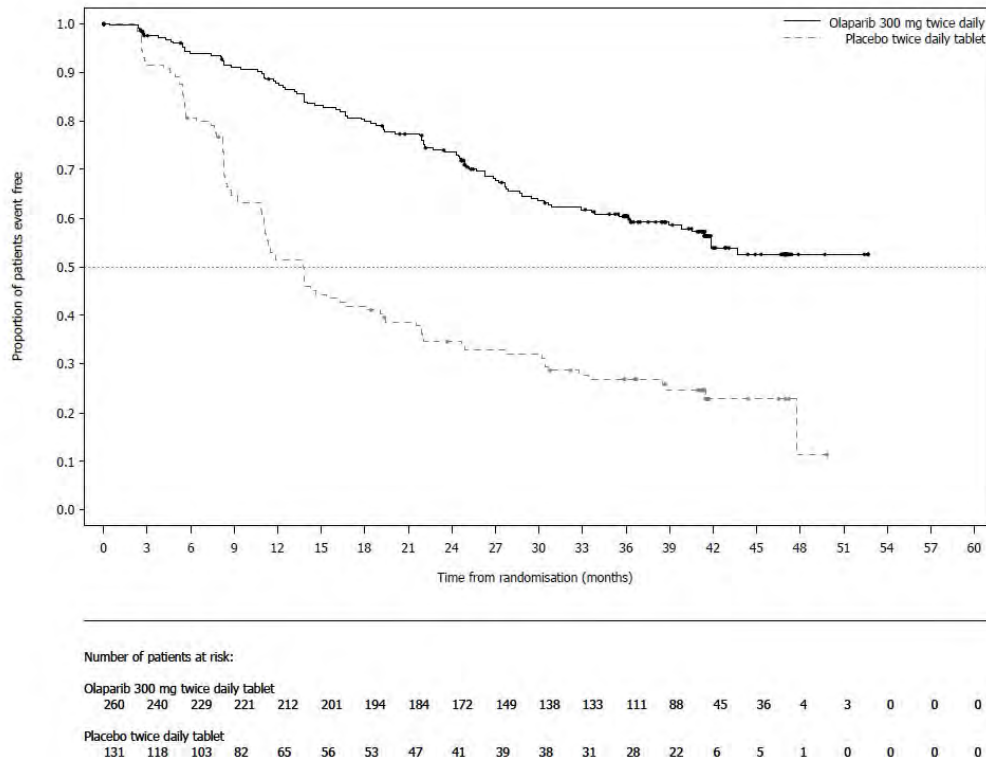
^c De los 94 pacientes del grupo con placebo que recibieron posteriormente terapia, 49 (52%) recibieron un inhibidor de la PARP.

* No controlado para multiplicidad.

bd Dos veces al día; NR no alcanzado; IC Intervalo de confianza

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Figura 1 SOLO1: Gráfico Kaplan-Meier de PFS para pacientes recientemente diagnosticadas con cáncer de ovario avanzado, con *BRCAm* (51% de madurez – evaluación por parte del investigador)



Cáncer de ovario sensible a platino, en recaída (PSR)

La eficacia de Lynparza como tratamiento de mantención en el cáncer de ovario sensible al platino, en recaída (PSR), cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario está respaldada por 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con PSR y enfermedad con mutación de BRCA (SOLO2) y en pacientes con enfermedad PSR (Estudio 19). En ambos estudios se reclutaron pacientes con PSR que mostraban respuesta luego de finalizada la quimioterapia con platino y cuya enfermedad había recurrido > 6 meses después de completada la penúltima quimioterapia con platino. Los pacientes no podían haber recibido previamente tratamiento con olaparib u otro inhibidor de la PARP. Los pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el régimen inmediatamente anterior a la aleatorización. Los pacientes con mutaciones del BRCA se identificaron a partir de una prueba de línea germinal en sangre mediante una prueba local o bien una prueba Myriad Integrated BRCAAnalysis® o a partir del análisis de una muestra tumoral mediante una prueba local o un análisis llevado a cabo por Foundation Medicine.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Estudio SOLO2 (D0816C00002) en pacientes con PSR, con una mutación BRCA

El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantención con Lynparza (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) tomado hasta progresión de la enfermedad, con el tratamiento con placebo en 295 pacientes con cáncer de ovario PSR, seroso o endometriode, de alto grado (aleatorización 2:1= 196 con olaparib y 99 con placebo) que exhibieron respuesta (completa [CR] o parcial [PR]) luego de finalizada la quimioterapia con platino. Todos los pacientes tenían pruebas basales de mutación de línea germinal en el BRCA (gBRCAm).

El criterio primario de valoración fue la PFS determinada mediante la evaluación realizada por el investigador usando RECIST 1.1. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron PFS2, OS, TDT, TFST, TSST y HRQoL.

El estudio cumplió su objetivo principal de demostrar una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador para el olaparib comparado con placebo, con una HR de 0,30 (IC del 95%: 0,22-0,41; $p < 0,0001$; mediana de 19,1 meses para olaparib vs. 5,5 meses para placebo). La evaluación de la PFS por parte del investigador se apoyó con una revisión radiológica central independiente cegada de la PFS (HR 0,25; IC del 95%: 0,18 a 0,35; $p < 0,0001$; mediana de 30,2 meses para olaparib versus 5,5 meses para placebo). A los 2 años, un 43% de los pacientes tratados con olaparib se mantenía sin progresión comparado con solo un 15% de los pacientes tratados con placebo. También se observó una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS2 con una HR de 0,50 (IC del 95%: 0,34-0,72; $p = 0,0002$; mediana no alcanzada para olaparib vs. 18,4 meses para placebo) indicando que el beneficio observado con olaparib continuaba evidenciándose con el uso de las terapias subsiguientes. Los datos provisionales (intermedios) de OS eran inmaduros (Tabla 3).

En la Tabla 3 se presenta un resumen de los resultados claves de eficacia para las pacientes con cáncer de ovario PSR gBRCAm en SOLO2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Tabla 3 Resumen de los resultados claves de eficacia para las pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCAm* en SOLO2.

	Olaparib 300 mg comprimido bd	Placebo
PFS (63% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana del tiempo (meses)	19,1	5,5
HR (IC del 95%) ^a valor de p (bilateral)	0,30 (0,22-0,41) p<0,0001	
PFS2 (40% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	70:196 (36)	49:99 (50)
Mediana del tiempo (meses)	NR	18,4
HR (IC del 95%) ^a valor de p (bilateral)	0,50 (0,34-0,72) p=0,0002	
OS provisional (24% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	45:196 (23)	27:99 (27)^b
Mediana del tiempo (meses)	NR	NR
HR (IC del 95%)^a valor de p (bilateral)	0,80 (0,50-1,31) p=0,4267	
TFST (58% de madurez)		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	92:196 (47)	79:99 (80)
Mediana del tiempo (meses)	27,9	7,1
HR (IC del 95%) ^a valor de p* (bilateral)	0,28 (0,21-0,38) p<0,0001	
TDT		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	112:196 (57)	86:99 (87)
Mediana del tiempo (meses)	19,4	5,6
HR (IC del 95%) ^a valor de p* (bilateral)	0,31 (0,23-0,42) p<0,0001	
TSST		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	68:196 (35)	60:99 (61)
Mediana del tiempo (meses)	NR	18,2
HR (IC del 95%) ^a valor de p* (bilateral)	0,37 (0,26-0,53) p<0,0001	

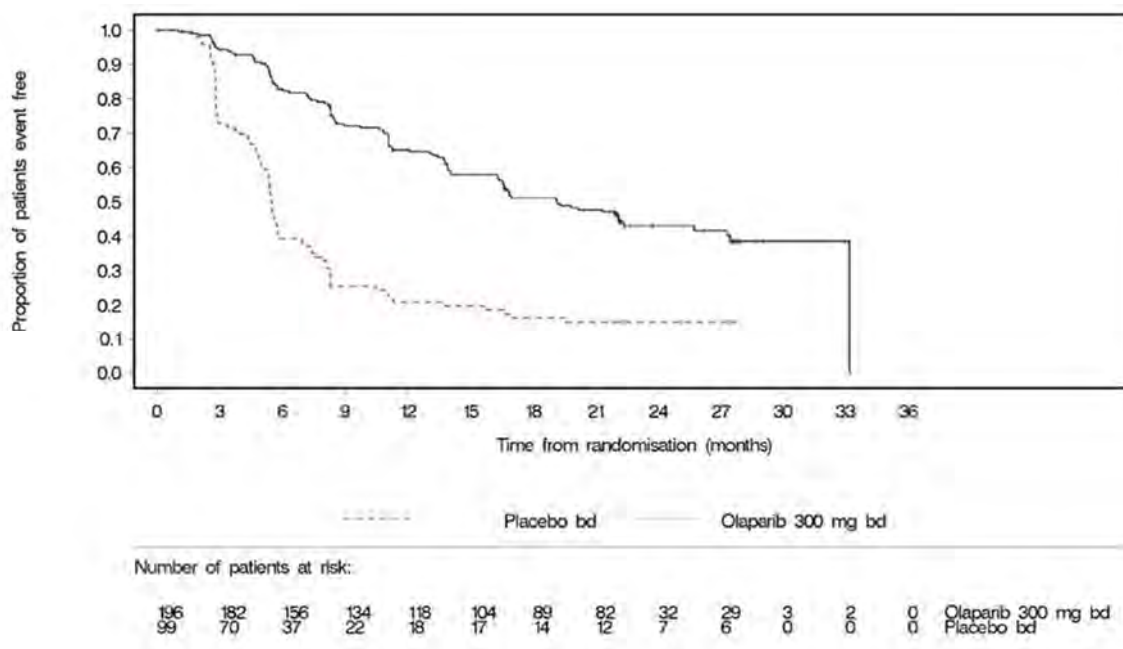
* No controlado para multiplicidad.

^a Un valor <1 es en favor de olaparib. El análisis fue llevado a cabo usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo la respuesta a una quimioterapia previa con platino (CR o PR), y el tiempo transcurrido hasta progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia con platino, como covariables.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

- ^b Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con placebo (28/99; 28,3%) recibió posteriormente un inhibidor de PARP.
- bd Dos veces al día; NR No alcanzada; OS Supervivencia total; PFS Supervivencia sin progresión; IC Intervalo de confianza; TDT Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o fallecimiento; TFST Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia subsiguiente o fallecimiento; PFS2 Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta una segunda progresión; TSST Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de una segunda terapia subsiguiente o fallecimiento.

Figura 2 SOLO2: Gráfico Kaplan-Meier de PFS en pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCAm* (63% de madurez – evaluación por parte del investigador)



bd Dos veces al día;
PFS Supervivencia sin progresión

No se observó diferencia entre los grupos de tratamiento con olaparib y con placebo en lo que respecta a la HRQoL, según lo evaluado mediante el cambio respecto del valor basal en el Índice de Resultados del Estudio (TOI) de la Evaluación Funcional de la Terapia para el Cáncer – Ovárico (FACT-O) durante 12 meses (diferencia estimada – 0,03; IC del 95%: -2,191; 2,2126; p=0,9765).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Estudio 19 (D0810C00019) en pacientes con PSR

El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantención con Lynparza en cápsulas (400 mg [8 cápsulas de 50 mg] dos veces al día) tomado hasta progresión de la enfermedad, con el tratamiento con placebo en 265 (136 con olaparib y 129 con placebo) pacientes con PSR que mostraron respuesta (completa [CR] o parcial [PR]) luego de finalizada la quimioterapia con platino. El criterio primario de valoración fue la PFS basado en la evaluación por parte del investigador usando RECIST 1,0. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron OS, tasa de control de la enfermedad (DCR), HRQoL, y síntomas relacionados con la enfermedad. También se llevaron a cabo análisis exploratorios de TSFT y TSST.

El estudio cumplió su objetivo principal de demostrar una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS para el olaparib comparado con placebo, con una HR de 0,35 (IC del 95%: 0,25-0,49; $p < 0,00001$; mediana de 8,4 meses para olaparib vs. 4,8 meses para placebo). En el análisis final (fecha de corte de los datos [DCO] 9 de mayo de 2016) de la OS con un 79% de madurez, la HR comparando olaparib con placebo fue de 0,73 (IC del 95%: 0,55-0,95; $p = 0,02138$ [no se cumplió el nivel de significancia preespecificado de $< 0,0095$]; mediana de 29,8 meses para olaparib vs. 27,8 meses para placebo). Los valores de TFST y TSST también fueron mayores para los pacientes tratados con olaparib (Tabla 4).

Un análisis preplanificado de subgrupos identificó pacientes con cáncer de ovario *BRCAM* ($n = 136$, 51,3%) como el subgrupo que derivó el beneficio clínico más grande a partir de la monoterapia de mantención con olaparib. No existían estrategias vigentes de multiplicidad para los análisis de subgrupos. En los pacientes con *BRCAM*, la HR para la mejoría de la PFS fue 0,18 (IC del 95%: 0,10-0,31; $p < 0,00001$; mediana de 11,2 meses para olaparib vs. 4,3 meses para placebo). Para el criterio secundario de valoración de la OS, la HR para olaparib vs. placebo era 0,62 (IC del 95%: 0,42-0,93; $p = 0,02140$; mediana de 34,9 meses para olaparib vs. 30,2 meses para placebo). En el grupo tratado con olaparib, un 28,4% de los pacientes permaneció bajo tratamiento por ≥ 2 años y un 14,9% por ≥ 5 años. En el grupo tratado con placebo, un 8,1% de los pacientes permaneció bajo tratamiento por ≥ 2 años y un 1,6% por ≥ 5 años. Los valores de TFST y TSST también fueron mayores para los pacientes tratados con olaparib (Tabla 4).

En la Tabla 4 se presenta un resumen de los resultados claves de eficacia para todas las pacientes y las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCAM* en el Estudio 19.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Tabla 4 Resumen de los resultados claves de eficacia para todas las pacientes y las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCAM* en el Estudio 19

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

	Todas las pacientes		Con mutación <i>BRCA</i>	
	Olaparib 400 mg cápsula bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsula bd	Placebo
valor de p* (bilateral)	p<0,00001		p=0,00003	

* No existían estrategias vigentes de multiplicidad para los análisis de subgrupos ni para el TFST y TSST para todas las pacientes.

^a HR= Hazard Ratio (tasa de riesgos instantáneos). Un valor <1 es en favor de olaparib. El análisis se llevó a cabo usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con factores para el tratamiento, descendencia étnica, sensibilidad al platino y respuesta a la terapia final con platino como covariables.

^b Aproximadamente un cuarto de los pacientes tratados con placebo en el subgrupo con mutación *BRCA* (14/62; 22,6%) recibió posteriormente un inhibidor de PARP.

bd Dos veces al día; OS Supervivencia total; PFS Supervivencia sin progresión; DCO Fecha de corte de los datos; IC Intervalo de confianza; TFST Tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera terapia subsiguiente o fallecimiento; TSST Tiempo transcurrido hasta el inicio de la segunda terapia subsiguiente o fallecimiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en pacientes que reportaron síntomas o HRQoL.

Cáncer de mama metastásico, con mutación de *BRCA* hereditaria (*gBRCAm*), HER2-negativo

OlympiAD (Estudio D0819C00003) en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-negativo, con una mutación gBRCA

Es un estudio de Fase III, aleatorizado, abierto, controlado, que comparó la eficacia de olaparib (300 mg [2 comprimidos de 150 mg] dos veces al día) tomado hasta progresión de la enfermedad, con la eficacia de un grupo de comparación de quimioterapia a elección del médico (capecitabina, eribulina o vinorelbina). En el estudio se aleatorizaron 302 pacientes con cáncer de mama metastásico, *gBRCAm*, HER2-negativo, que habían recibido previamente hasta dos ciclos de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica (aleatorización 2:1 = 205 con olaparib y 97 con comparador). Las pacientes fueron estratificadas basado en: recepción de regímenes quimioterápicos previos para el cáncer de mama metastásico, positivo para receptor de estrógeno (ER) y/o receptor de progesterona (PgR) vs. ER y PgR negativos, uso previo de platino para el cáncer de mama. El criterio primario de valoración fue la PFS evaluada por BICR utilizando RECIST 1.1. Los criterios secundarios de valoración incluyeron PFS2, OS, tasa de respuesta objetiva (ORR) y HRQoL.

Todas las pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que estuviera contraindicado) y un taxano en un escenario neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Se permitió el tratamiento previo con platino para el cáncer de mama metastásico siempre y cuando no hubiera pruebas de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino. Se permitió el tratamiento previo con platino en el ámbito neoadyuvante siempre que la última dosis se recibiera al menos 12 meses antes de la aleatorización. Las pacientes no podían haber recibido previamente tratamiento con olaparib u otro inhibidor de la PARP. Las pacientes con enfermedad positiva para ER y/o PgR deben haber recibido y haber exhibido progresión con al menos una terapia endocrina (adyuvante o metastásica) o haber tenido

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

una enfermedad que el médico tratante creía inapropiada para la terapia endocrina. Los pacientes tuvieron evaluaciones tumorales al inicio y cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas, y luego cada 12 semanas en relación con la fecha de aleatorización, hasta una progresión radiológica objetiva de la enfermedad.

El estudio cumplió su objetivo principal de demostrar una mejoría clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes tratados con olaparib comparado con el grupo tratado con comparador, con una HR de 0,58 (IC del 95%: 0,43-0,80; p=0,0009; mediana de 7,0 meses para olaparib vs. 4,2 meses para el comparador) (Tabla 5).

La supervivencia total se encontraba un 64% madura al momento del análisis final de la OS (DCO 25 de septiembre de 2017). La HR de la OS que compara olaparib con un comparador fue de 0,90 (IC del 95%: 0,66-1,23; p=0,5131; mediana 19,3 meses para olaparib vs. 17,1 meses para el comparador). La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes censurados fue de 25,3 meses para olaparib vs. 26,3 meses para el comparador.

Se observaron resultados concordantes en todos los subgrupos de pacientes.

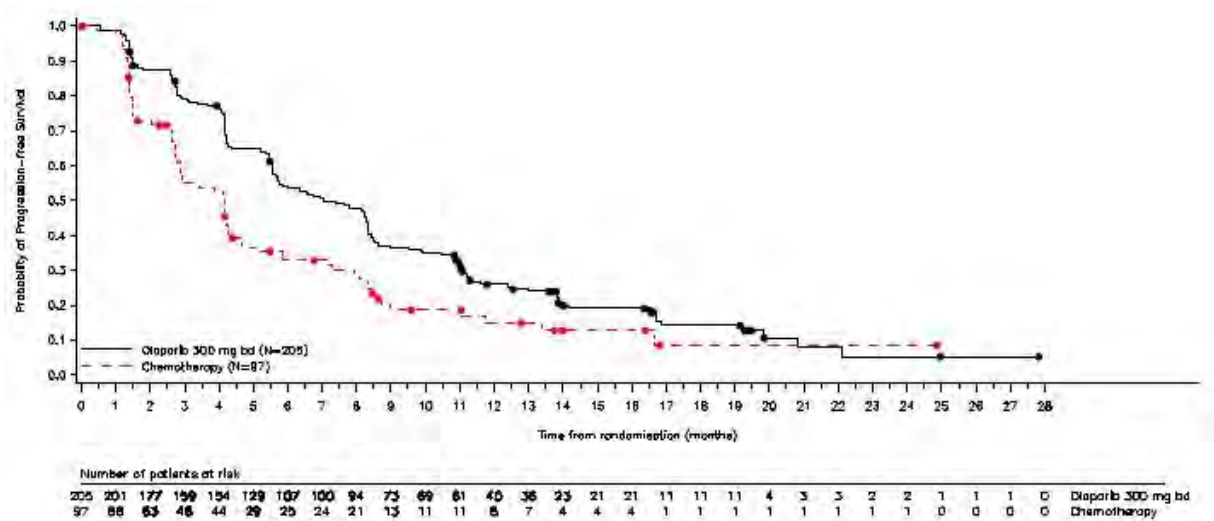
Tabla 5 Resumen de los resultados claves de eficacia para las pacientes con cáncer de ovario metastásico PSR *gBRCAm* en HER2-negative en OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd	Quimioterapia elegida por el médico ^a
PFS (77% de madurez) – DCO 9 de diciembre de 2016		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediana del tiempo (meses)	7,0	4,2
HR (IC del 95%) valor de p (bilateral)	0,58 (0,43-0,80) p=0,0009	
<hr/>		
	104:205 (51) 13,2	53:97 (55) 9,3
	0,57 (0,40-0,83) p=0,0033	
OS (64% de madurez) – DCO 25 de septiembre de 2017		
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64) ^b
Mediana del tiempo (meses)	19,3	17,1
HR (IC del 95%) valor de p (bilateral)	0,90 (0,66-1,23) p=0,5131	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

- a La quimioterapia a elección del médico consiste en capecitabina o eribulina o vinorelbina.
- b Aproximadamente una décima parte de los pacientes del grupo con terapia a elección del médico (8/97; 8,2%) recibieron posteriormente un inhibidor de PARP.
- bd Dos veces al día; IC Intervalo de confianza; DCO Fecha de corte de los datos; HR Hazard ratio; ORR Tasa de respuesta objetiva; OS Supervivencia total; PFS Supervivencia sin progresión; PFS2 Tiempo transcurrido hasta la segunda progresión o fallecimiento.

Figura 3 OlympiAD: Gráfico Kaplan-Meier de la PFS en pacientes con cáncer de mama metastásico, gBRCAm, HER2-negativo (77% de madurez)



Efecto sobre el intervalo QT

No existe un efecto clínicamente relevante del olaparib sobre la repolarización cardíaca (según lo evaluado mediante el efecto sobre el intervalo QT) luego de la administración múltiple de 300 mg de olaparib dos veces al día.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Generales

La farmacocinética del olaparib a una dosis de 300 mg en comprimido se caracteriza por un clearance plasmático aparente de aprox. 7 L/h, un volumen de distribución aparente de aprox. 158 L y una vida media terminal de 15 horas. Con la administración en dosis múltiples se observó una tasa de acumulación AUC de 1,8 y la PK pareció ser dependiente del tiempo en pequeño grado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Absorción

Después de la administración oral de olaparib a través de la formulación en comprimido (2 x 150 mg), la absorción es rápida y la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas habitualmente se alcanza 1,5 horas después de la administración.

La administración conjunta con alimentos redujo la velocidad (t_{max} retrasado en 2,5 horas y C_{max} reducido en aproximadamente un 21%), pero no afectó significativamente el grado de absorción del olaparib (razón de AUC en el tratamiento: 1,08; IC del 90%: 1,01; 1,16). Por consiguiente, los pacientes deben tomar Lynparza sin importar la comida (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente un 82% a 10 µg/ml, que corresponde aproximadamente a la C_{max} .

In vitro, la unión del olaparib a las proteínas plasmáticas humanas fue dependiente de la dosis; la fracción unida fue aproximadamente un 91% con 1 µg/ml, reduciéndose a 82% con 10 µg/ml y a 70% con 40 µg/ml. En soluciones de proteínas purificadas, la fracción de olaparib unida a la albúmina fue de aproximadamente 56%, independiente de las concentraciones de olaparib. Utilizando el mismo ensayo, la fracción unida a la alfa-1 glicoproteína ácida fue del 29% a 10 µg/ml con una tendencia a la disminución de la unión a concentraciones más altas.

Metabolismo

In vitro, se demostró que CYP3A4/5 eran las enzimas principalmente responsables del metabolismo del olaparib.

Luego de la administración oral de ^{14}C -olaparib a pacientes mujeres, el olaparib inalterado dio cuenta de la mayoría de la radioactividad circulante en el plasma (70%) y fue el principal componente encontrado tanto en la orina como las heces (15% y 6% de la dosis, respectivamente). El metabolismo del olaparib es extenso, siendo el principal sitio de metabolismo las estructuras de la piperazina y del anillo fluorobencilo. La mayoría del metabolismo se atribuyó a reacciones de oxidación, donde algunos de los componentes formados sufrieron posteriormente conjugación con glucuronido o sulfato. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en plasma, orina y heces respectivamente, la mayoría de los cuales representaban <1% del material administrado. Una fracción de piperazina-3-ol con anillo abierto y dos metabolitos mono-oxigenados (cada uno ~10%) fueron los principales componentes circulantes, siendo uno de los metabolitos mono-oxigenados también el principal metabolito en los excrementos (6% y 5% de la radioactividad urinaria y fecal respectivamente).

In vitro, el olaparib produjo poca o ninguna inhibición de UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguna de estas enzimas CYP. Olaparib inhibió la UGT1A1 *in vitro*, sin embargo, las simulaciones de PBPK sugieren que no tiene importancia clínica. Basado en la evaluación mediante el uso de la actividad enzimática, el olaparib no fue un inductor de CYP2C9 o 2C19. *In vitro*,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

el olaparib es un sustrato e inhibe al transportador de eflujo P-gp ($IC_{50} = 76\mu M$); sin embargo, es poco probable que esto tenga importancia clínica.

In vitro, los datos también muestran que el olaparib no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, es un inhibidor débil de BCRP y no es un inhibidor de OATP1B3, OAT1 o MRP2.

Excreción

Luego de una dosis única de ^{14}C -olaparib, aproximadamente el 86% de la radioactividad administrada se recuperó dentro de un período de recolección de 7 días, aproximadamente un 44% a través de la orina y aprox. 42% en las heces. La mayor parte del material se recuperó como metabolitos.

Poblaciones especiales

En análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad, sexo, peso corporal o raza de la paciente (incluyendo pacientes blancas o japonesas) no fueron covariables significativas.

Efecto de la insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de 300 mg de olaparib en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina: 51 a 80 ml/min), el AUC aumentó en un 24% y la C_{max} en un 15% comparado con las pacientes con función renal normal. No se requiere un ajuste de la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal leve.

Después de una dosis oral única de 300 mg de olaparib en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina: 31 a 50 ml/min), el AUC aumentó en un 44% y la C_{max} en un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda un ajuste de la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (véase la Sección 4.2).

No se ha estudiado el uso de olaparib en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min).

Efecto de la insuficiencia hepática

Después de una dosis oral única de 300 mg de olaparib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A), el AUC aumentó en un 15% y la C_{max} en un 13%, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B), el AUC aumentó un 8% y la C_{max} disminuyó un 13% en comparación con pacientes con función hepática normal. No se requiere un ajuste de la dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver la sección 4.2).

No se ha estudiado el uso de olaparib en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Mutagenicidad

Olaparib no mostró in vitro potencial mutagénico, pero resultó clastogénico en células de mamífero. La administración oral de olaparib en ratas indujo micronúcleos en la médula ósea. Esta clastogenicidad es concordante con la farmacología primaria del olaparib e indica un potencial de genotoxicidad en el hombre.

Toxicidad con dosis repetidas

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y perros, dosis orales diarias de olaparib fueron bien toleradas. El principal órgano blanco primario para la toxicidad en ambas especies fue la médula ósea, con cambios asociados en los parámetros hematológicos periféricos. Estos resultados se presentan a exposiciones por debajo de aquellas observadas clínicamente y fueron en gran medida reversibles dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción de la administración. Estudios donde se usaron células de médula ósea humana también demostraron que la exposición directa a olaparib puede resultar en toxicidad para las células de la médula ósea en ensayos in vivo.

Toxicología en la reproducción

Olaparib no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho. En un estudio de fertilidad en ratas hembra se observó una prolongación del estro en algunos animales aun cuando el desempeño en el apareamiento y la fertilidad no se vio afectado. En este estudio se redujo la supervivencia embriofetal.

En estudios de desarrollo embriofetal en rata, olaparib provocó una reducción de la supervivencia embriofetal, se redujo el peso fetal y se observaron alteraciones en el desarrollo fetal (incluyendo alteraciones viscerales y esqueléticas, y alteraciones mayores a nivel ocular y vertebral/costillas) a niveles de dosis que no indujeron una toxicidad materna significativa.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Listado de excipientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Los nombres de los ingredientes inactivos pueden variar de acuerdo con la región.

Núcleo: según lo aprobado en el registro sanitario

Recubrimiento del Comprimido: según lo aprobado en el registro sanitario

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Vida útil

Ver la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños.

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de temperatura para su almacenamiento.

6.5. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

No se requieren medidas especiales.

Titular de Registro

AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricado por

AbbVie Limited, KM 58.0, Carretera 2, Cruce Davila, Barceloneta, Puerto Rico, Estados Unidos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LYNPARZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

Envasado y acondicionado por

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