

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LYNPARZA® 150 mg (Olaparib)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 7 blisteres de AL/AL con 8 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. 1. ABBVIE LIMITED, Barceloneta, Puerto Rico. Producto terminado.
Fabricante, país:	2. ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Macclesfield, Reino Unido Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-19-073-L01
Fecha de Inscripción:	7 de noviembre de 2019
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Olaparib	150,0 mg
Manitol	88,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación del *BRCA*

Lynparza está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, en las trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario en estadio avanzado con mutación somática o en línea germinal deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA* (g*BRC*Am o s*BRC*Am) que han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia de primera línea basada en platino.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

Lynparza está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente que han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia basada en platino.

Cáncer de mama metastásico con mutación en línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo

Lynparza está indicado para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutaciones en línea germinal deletéreas o presuntamente deletéreas del *BRCA*, que han sido tratadas con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con cáncer de mama con receptor de hormonas (HR) positivo deben haber sido tratadas con una terapia endocrina previa o ser considerados como no aptas para la terapia endocrina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En términos generales, la incidencia del Síndrome Mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda (MDS/AML) en pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en ensayos clínicos, incluyendo seguimiento de largo plazo, fue <1,5% (26/2258) y la mayoría de los eventos tuvo un desenlace fatal. De estos casos, 22/26 pacientes presentaban una mutación documentada del *BRCA*, 2 pacientes tuvieron una mutación en línea germinal del *BRCA* de tipo "wild type" y en 2 pacientes el estatus de mutación del *BRCA* era desconocido.

Se han documentado casos adicionales de MDS/AML en pacientes tratadas con Lynparza en estudios de combinación y en informes poscomercialización. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron MDS/AML relacionado con la terapia contra el cáncer de forma secundaria varió entre <6 meses a >2 años. Todos estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino y/o otros agentes que dañan el ADN, incluyendo radioterapia. Algunos de estos pacientes también presentaban antecedentes de más de una malignidad primaria o de displasia en la médula ósea.

No inicie con Lynparza hasta que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por quimioterapia previa (□ Grado 1). Monitoree los conteos sanguíneos completos de citopenia en basal y mensualmente de ahí en adelante de forma de poder detectar cambios clínicos significativos durante el tratamiento. En caso de toxicidades hematológicas prolongadas, interrumpa Lynparza y monitoree los conteos sanguíneos de forma semanal hasta recuperación. En caso de que los niveles no se hayan recuperado hasta Grado 1 o menos luego de 4 semanas, refiera al paciente a un hematólogo para realizar investigaciones adicionales, incluyendo análisis de la médula ósea y muestras de sangre para citogenética. En caso de confirmarse el MDS/AML, interrumpa Lynparza de forma permanente.

Neumonitis

La neumonitis, incluyendo casos fatales, ocurrió en <1% de los pacientes tratadas con Lynparza. En caso de que los pacientes se presenten con síntomas respiratorios nuevos o agravados tales como disnea, tos y fiebre, u ocurra una anomalía radiológica, interrumpa el tratamiento con Lynparza y analice inmediatamente el origen de los síntomas. En caso de confirmarse la neumonitis, interrumpa de forma permanente el tratamiento con Lynparza y trate al paciente de forma apropiada.

Toxicidad embriofetal

Lynparza puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas con base en su mecanismo de acción y hallazgos en animales. En un estudio de reproducción en animales, la administración de olaparib a ratas embarazadas durante el período de organogénesis ocasionó teratogenicidad y toxicidad embriofetal bajo exposiciones inferiores a las de pacientes que recibían la dosis recomendada en seres humanos de 300 mg dos veces al día. Informe a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Advierta a las mujeres en edad reproductiva que deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y por 6 meses luego de la última dosis de Lynparza.

Con base en los hallazgos provenientes de la toxicidad genética y de estudios de reproducción animal, aconseje a los pacientes de sexo masculino que tengan parejas del sexo femenino con capacidad de quedar embarazadas o que estén embarazadas que usen un método anticonceptivo adicional durante el tratamiento y por 3 meses luego de la última dosis de Lynparza.

Efectos indeseables:

En otras partes de la etiqueta se hace mención a las siguientes reacciones adversas:

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Neumonitis

Experiencia en ensayos clínicos

En virtud de que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se reportaron las reacciones adversas que se presentan más adelante provenientes de ensayos clínicos en 1467 pacientes con cáncer de ovario o de mama (1019 recibió Lynparza, 448 recibió placebo o un comparador activo). El perfil de seguridad de olaparib fue consistente en todos estos ensayos clínicos.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación del *BRCA*

SOLO-1

La seguridad de Lynparza para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con cáncer de ovario avanzado y mutación del *BRCA* luego de tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino se investigó en el estudio SOLO-1, el cual fue un estudio controlado por placebo, doble ciego en el cual 390 pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg BID (n=260) o de placebo (n=130) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable. La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 25 meses para los pacientes que recibieron Lynparza y 14 meses para los pacientes que recibieron placebo.

Ocurrieron interrupciones de dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 52% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 17% de los que recibían placebo; las reducciones de la dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 28% de los pacientes con Lynparza y en el 3% de los pacientes con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis de Lynparza fueron anemia (23%), náuseas (14%), y vómitos (10%). La interrupción permanente debido a reacciones adversas ocurrió en el 12% de los pacientes con Lynparza y en el 2% en los pacientes con placebo. Las reacciones adversas específicas que llevaron con mayor frecuencia a la interrupción permanente en pacientes tratados con Lynparza fueron fatiga (3,1%), anemia (2,3%), y náuseas (2,3%).

Tabla 1 Reacciones adversas^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Lynparza versus Placebo en SOLO-1

	Lynparza (n=260)		Placebo (n=130)	
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grados 3 – 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 – 4 (%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
b Fatiga	67	4	42	2
Trastornos en la sangre y del sistema linfático				
Anemia	38	21	9	2
Neutropenia ^c	17	6	7	3
Leucopenia ^d	13	3	8	0
Trombocitopenia ^e	11	1	4	2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	77	1	38	0
Vómitos	40	0	15	1
f Dolor abdominal ^f	45	2	35	1
g Diarrea ^g	37	3	26	0
Dispepsia	17	0	12	0
Estreñimiento	28	0	19	0
Estomatitis ^h	11	0	2	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior/influenza/nasofaringitis/bronquitis	28	0	23	0
i ITU	13	1	7	0
Trastornos metabólicos y alimenticios				
Pérdida del apetito	20	0	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ⁱ	15	0	6	0

Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	26	0	4	0
Mareos	20	0	15	1

- a. Categorizado de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versión 4.0.
- b. Incluye astenia, fatiga, letargo, malestar
- c. Incluye neutropenia, neutropenia febril
- d. Incluye leucopenia, disminución en el conteo de glóbulos blancos en la sangre
- e. Incluye: disminución en el conteo de plaquetas, trombocitopenia
- f. Incluye dolor abdominal, dolor en la parte baja del abdomen, dolor en la parte alta del abdomen, distensión abdominal, molestia abdominal, sensibilidad abdominal
- g. Incluye colitis, diarrea, gastroenteritis
- h. Incluye estomatitis, úlcera aftosa; ulceración bucal
- i. Incluye: urosepsis, infección del tracto urinario, dolor en el tracto urinario, piuria
- j. Incluye disnea y disnea por esfuerzo

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas del estudio SOLO-1 que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían Lynparza fueron aumento de la creatinina en la sangre (8%), linfopenia (6%), hipersensibilidad (2%), dermatitis (1%), y aumento del volumen celular medio (0,4%).

Tabla 2 Anomalías en laboratorio reportadas en $\geq 25\%$ de los pacientes en el SOLO-1

Parámetro de laboratorio ^a	Tabletas de Lynparza n ^b =260		Placebo n ^b =130	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Disminución en la hemoglobina	87	19	63	2
Aumento en el volumen corpuscular medio	87	0	43	0
Disminución en los leucocitos	70	7	52	1
Disminución en los linfocitos	67	14	29	5

Disminución en el conteo absoluto de neutrófilos	51	9	38	6
Aumento en la creatinina sérica	34	0	18	0
Disminución en las plaquetas	35	1	20	2

- a. Se permitió a los pacientes ingresar en los estudios clínicos con valores de laboratorio de CTCAE Grado 1.
- b. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

SOLO-2

En el estudio SOLO-2 se investigó la seguridad y eficacia de Lynparza para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario sensible al platino y mutación en línea somática y/o germinal del *BRCA*. Se trató de un estudio controlado por placebo, doble ciego en el cual 294 pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg (2 x 150 mg tabletas) dos veces al día (n=195) o placebo dos veces al día (n=99) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable. La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 19,4 meses para pacientes que recibieron Lynparza y de 5,6 meses para pacientes que recibieron placebo. Las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en el 45% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 18% de los que recibían placebo; las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 27% de los pacientes con Lynparza y en 3% de los pacientes con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a una interrupción o reducción de la dosis de Lynparza fueron anemia (22%), neutropenia (9%), y fatiga/astenia (8%). La interrupción permanente ocurrió en el 11% de los pacientes con Lynparza y en 2% de los pacientes con placebo.

La Tabla 3 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron Lynparza en el estudio SOLO-2. La Tabla 4 presenta la anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos el 25% de los pacientes que recibieron Lynparza en SOLO-2.

Tabla 3 Reacciones adversas^a en SOLO-2 (≥20% de los pacientes que recibieron Lynparza)

Reacciones adversas	Tabletas de Lynparza n=195		Placebo n=99	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Trastornos hematológicos y linfáticos				
Anemia ^b	44	20	9	2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	76	3	33	0

Vómitos	37	3	19	1
Diarrea	33	2	22	0
Estomatitis ^c	20	1	16	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis/URI/sinusitis/ rinitis/influenza	36	0	29	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga incluyendo astenia	66	4	39	2
Trastornos metabólicos y alimenticios				
Pérdida del apetito	22	0	11	0
Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo				
Artralgia/mialgia	30	0	28	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	27	0	7	0
Cefalea	26	1	14	0

a. Categorizado de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versión 4.0.

b. Representa un término agrupado integrado por anemia, disminución de los hematocritos, disminución de la hemoglobina, deficiencia de hierro, aumento en el volumen celular medio y disminución del conteo de glóbulos rojos en la sangre.

c. Representa un término agrupado integrado por absceso oral, úlcera aftosa, absceso gingival, trastorno gingival, dolor gingival, gingivitis, ulceración bucal, infección de la mucosa, inflamación de la mucosa, candidiasis oral, molestia oral, herpes oral, infección oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, molestia orofaríngea, y dolor orofaríngeo.

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas en el estudio SOLO-2 que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían Lynparza fueron neutropenia (19%), tos (18%), leucopenia (16%), hipomagnesemia (14%), trombocitopenia (14%), mareos (13%), dispepsia (11%), aumento en la creatinina (11%), edema (8%), salpullido (6%), y linfopenia (1%).

Tabla 4 Anomalías de laboratorio reportadas en $\geq 25\%$ de los pacientes en SOLO-2

Parámetro de laboratorio ^a	Tabletas de Lynparza n ^b =195		Placebo n ^b =99	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %

Aumento en el volumen corpuscular medio ^c	89	-	52	-
Disminución en la hemoglobina	83	17	69	0
Disminución en los leucocitos	69	5	48	1
Disminución en los linfocitos	67	11	37	1
Disminución en el conteo absoluto de neutrófilos	51	7	34	3
Aumento en la creatinina sérica	44	0	29	0
Disminución en las plaquetas	42	2	22	1

- Se permitió a los pacientes ingresar en los estudios clínicos con valores de laboratorio de CTCAE Grado 1.
- Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
- Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > el límite superior de lo normal (ULN).

Estudio 19

La seguridad de las cápsulas de Lynparza como monoterapia de mantenimiento también se evaluó en pacientes con cáncer de ovario sensible a platino que habían recibido 2 o más regímenes previos con platino en el Estudio 19, un estudio aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico en el cual 264 pacientes recibieron Lynparza 400 mg dos veces al día (n=136) o placebo (n=128). Para el momento del análisis final, la mediana de duración de la exposición fue de 8.7 meses en pacientes que recibían Lynparza y 4,6 meses en pacientes que recibían placebo.

Las reacciones adversas llevaron a interrupciones de la dosis en el 35% de los pacientes que recibían Lynparza y en 10% de los que recibían placebo; reducciones de la dosis en 26% de Lynparza y 4% de placebo; e interrupción permanente en 6% de Lynparza y 2% en placebo.

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes que recibieron Lynparza en el Estudio 19. La Tabla 6 presenta las anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos 25% de los pacientes provenientes del Estudio 19.

Tabla 5 Reacciones adversas^a en el Estudio 19 (≥20% de los pacientes que recibían Lynparza)

Reacciones adversas	Cápsulas de Lynparza n=136	Placebo n=128

	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Trastornos hematológicos y linfáticos				
Anemia ^b	23	7	7	1
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	71	2	36	0
Vómitos	35	2	14	1
Diarrea	28	2	25	2
Estreñimiento	22	1	12	0
Dispepsia	20	0	9	0
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
Fatiga (incluyendo astenia)	63	9	46	3
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio	22	2	11	0
Trastornos metabólicos y alimenticios				
Pérdida del apetito	21	0	13	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	21	0	13	1

- a. Categorizado de acuerdo con NCI CTCAE v4.0.
- b. Representa los términos agrupados de los términos relacionados que reflejan el concepto médico de la reacción adversa.

Adicionalmente, las reacciones adversas en el Estudio 19 que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían Lynparza fueron disgeusia (16%), mareos (15%), disnea (13%), pirexia (10%), estomatitis (9%), edema (9%), aumento en la creatinina (7%), neutropenia (5%), trombocitopenia (4%), leucopenia (2%), y linfopenia (1%).

Tabla 6 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en el Estudio 19

Parámetro laboratorio ^a	Cápsulas de Lynparza n ^b =136		Placebo n ^b =129	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Disminución en la hemoglobina	82	8	58	1

Aumento en el volumen corpuscular medio ^c	82	-	51	-
Disminución en los leucocitos	58	4	37	2
Disminución en los linfocitos	52	10	32	3
Disminución en el conteo absoluto de neutrófilos	47	7	40	2
Aumento en la creatinina sérica	45	0	14	0
Disminución en las plaquetas	36	4	18	0

- a. Se permitió a los pacientes ingresar en los estudios clínicos con valores de laboratorio de CTCAE Grado 1.
- b. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
- c. Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > ULN.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico con mutación de línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo

OlympiAD

La seguridad de las tabletas de Lynparza como monoterapia también se evaluó en pacientes con cáncer de mama metastásico y mutación de línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo que habían recibido previamente hasta dos líneas de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásico en el estudio OlympiAD. Este estudio fue un estudio aleatorizado, etiqueta abierta, multicéntrico en el cual 296 pacientes recibieron Lynparza 300 mg dos veces al día (n=205) o quimioterapia (capecitabina, eribulina, o vinorelbina) de preferencia del médico tratante (n=91) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable. La mediana de duración del tratamiento del estudio fue 8,2 meses en pacientes que recibieron Lynparza y de 3,4 meses en pacientes que recibieron quimioterapia. Las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrió en 35% de los pacientes que recibían Lynparza y en 28% de los que recibían quimioterapia; las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 25% de los pacientes con Lynparza y en 31% de los pacientes con quimioterapia. La interrupción permanente ocurrió en el 5% de los pacientes con Lynparza y en el 8% de los pacientes con quimioterapia.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron Lynparza en OlympiAD. La Tabla 10 presenta las anomalías de laboratorio que ocurrieron en al menos el 25% de los pacientes que recibieron Lynparza en OlympiAD.

Tabla 7 Reacciones adversas^a en OlympiAD (≥20% de los pacientes que recibieron Lynparza)

Reacciones adversas	Tabletas de Lynparza n=205		Quimioterapia n=91	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Trastornos hematológicos y linfáticos				
Anemia ^b	40	16	26	4
Leucopenia ^c	25	5	31	13
Neutropenia ^d	27	9	50	26
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	58	0	35	1
Vómitos	30	0	15	1
Diarrea	21	1	22	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ^e	27	1	22	0
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				
Fatiga (incluyendo astenia)	37	4	36	1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	20	1	15	2

a. Categorizado de acuerdo con NCI CTCAE v4.0.

b. Representa los términos agrupados integrados por anemia (anemia eritropenia, disminución de los hematocritos, disminución de la hemoglobina, y disminución del conteo de glóbulos rojos en la sangre).

c. Representa los términos agrupados integrados por leucopenia (leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos en la sangre).

d. Representa los términos agrupados integrados por neutropenia (neutropenia febril, disminución del conteo de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica, disminución del conteo de neutrófilos).

e. Representa los términos agrupados integrados por bronquitis, influenza, infección del tracto respiratorio inferior, nasofaringitis, faringitis, infección el tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, e infección bacteriana del tracto respiratorio superior.

Adicionalmente, las reacciones adversas en el OlympiAD que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían Lynparza fueron tos (18%), pérdida del apetito (16%), trombocitopenia (11%), disgeusia (9%), linfopenia (8%), dispepsia (8%), mareos (7%), estomatitis (7%), dolor abdominal superior (7%), salpullido (5%), aumento en la creatinina sérica (3%) y dermatitis (1%).

Tabla 8 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en OlympiAD

Parámetro laboratorio ^a	Tabletas de Lynparza n ^b = 205		Quimioterapia n ^b = 91	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Aumento en el volumen corpuscular medio ^c	71	-	33	-
Disminución en la hemoglobina	82	17	66	3
Disminución en los leucocitos	71	8	70	23
Disminución en los linfocitos	73	21	63	3
Disminución en el conteo absoluto de neutrófilos	46	11	65	38
Disminución en plaquetas	33	3	28	0

- a. Se permitió a los pacientes ingresar en los estudios clínicos con valores de laboratorio de CTCAE Grado 1.
- b. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
- c. Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > ULN.

Posología y modo de administración:

La dosis recomendada de Lynparza es 300 mg (dos tabletas de 150 mg) tomadas via oral dos veces al día, con o sin alimentos, para una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis (en caso sea necesario a decisión médica).

En caso de que un paciente olvide una dosis de Lynparza, instruir al paciente para que tome su próxima dosis en la siguiente hora programada.

Instruir a los pacientes para que traguen las tabletas enteras. No se deben masticar, triturar, disolver o dividir las tabletas

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con mutación de BRCA

Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad no aceptable, o culminación de los 2 años de tratamiento.

Los pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben interrumpir el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante pudiera obtener mayor beneficio de un tratamiento continuo, pueden tratarse por más de 2 años (hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable).

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.

Cáncer de ovario avanzado con mutación en línea germinal de BRCA

Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.

Cáncer de mama metastásico con mutación en línea germinal de BRCA y HER2 negativo

Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable.

Ajustes de dosis por reacciones adversas

Para manejar las reacciones adversas, considere la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis. La reducción recomendada de la dosis es 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) tomadas dos veces al día, para una dosis total diaria de 500 mg.

En caso de que se requiera una reducción adicional de la dosis, reduzca hasta 200 mg (dos tabletas de 100 mg) tomadas dos veces al día, para una dosis total diaria de 400 mg.

Modificaciones de dosis para uso con inhibidores de CYP3A

Evite el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP3A y considere agentes alternativos con una inhibición inferior de CYP3A. En caso de que deba coadministrarse un inhibidor fuerte de CYP3A, reduzca la dosis de Lynparza a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). En caso de que deba coadministrarse un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca la dosis de Lynparza a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) *[consulte]*

Modificaciones de la dosis para pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 51-80 mL/min según estimación obtenida por la ecuación de Cockcroft-Gault) no requieren un ajuste en la dosis de Lynparza. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 31-50 mL/min) la reducción recomendada de la dosis es hasta 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día, para una dosis total diaria de 400 mg. La farmacocinética de Lynparza no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase terminal (CLcr \leq 30 mL/min)

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Agentes contra el cáncer

Los estudios clínicos de Lynparza en combinación con otros agentes mielosupresores contra el cáncer, incluyendo agentes que dañan el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora.

Fármacos que pudieran aumentar las concentraciones plasmáticas de Olaparib

Olaparib se metaboliza principalmente mediante CYP3A. En pacientes (n=57), la coadministración de itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A, aumentó el ABC de olaparib en un 170%. Está previsto que un inhibidor moderado de CYP3A, fluconazol, aumente el ABC de olaparib en un 121%.

Evite el uso concomitante de los inhibidores fuertes de CYP3A tales como itraconazol, telitromicina, claritromicina, ketoconazol, voriconazol, nefazodona, posaconazol, ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir o los inhibidores moderados de CYP3A tales como amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo. En

caso de que los inhibidores fuertes o moderados de CYP3A deban ser coadministrados, reduzca la dosis de Lynparza.

Evite las toronjas, el jugo de toronja, las naranjas de Sevilla, y el jugo de naranja de Sevilla durante el tratamiento con Lynparza ya que son inhibidores de CYP3A.

Fármacos que pudieran reducir las concentraciones plasmáticas de Olaparib

En pacientes (n=22), la coadministración de rifampicina, un fuerte inductor de CYP3A, redujo el ABC de olaparib en un 87%. Está previsto que un inductor moderado de CYP3A, efavirenz, reduzca el ABC de olaparib en aproximadamente un 60%.

Evite el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A tales como fenitoína, rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan o los inductores moderados de CYP3A4 tales como bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, y nafcilina. En caso de que no pueda evitarse un inductor moderado de CYP3A, existe la posibilidad de una menor eficacia de Lynparza.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de riesgos

Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción [*consulte*, Lynparza puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre el uso de Lynparza en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al fármaco. En un estudio sobre reproducción animal, la administración de olaparib en ratas embarazadas durante el período de organogénesis ocasionó teratogenicidad y toxicidad embriofetal a exposiciones por debajo de las observadas en pacientes que recibían la dosis recomendada en seres humanos de 300 mg dos veces al día [*consulte Datos*]. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el potencial peligro para el feto y el potencial riesgo de pérdida del embarazo.

Se desconoce el riesgo hereditario estimado de defectos de nacimiento importantes y de pérdida para la población indicada. El riesgo hereditario estimado en la población general en los EE.UU. de defectos de nacimiento importantes es 2-4%; y el riesgo de aborto espontáneo es de aproximadamente 15-20% en embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró olaparib oralmente durante 14 días antes de aparearse hasta el Día 6 de embarazo, lo que resultó en un aumento en la pérdida posimplantación a un nivel de dosis de 15 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 7% de la exposición humana (ABC0-24h) bajo la dosis recomendada).

En un estudio de desarrollo embriofetal, las ratas embarazadas recibieron dosis orales de 0.05 y 0.5 mg/kg/día de olaparib durante el período de organogénesis. Una dosis de 0.5 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 0,18% de la exposición humana (ABC0-24h) bajo la dosis recomendada) ocasionó toxicidades embriofetales, incluyendo aumento de la pérdida posimplantación y malformaciones importantes en los ojos (anofthalmía, microftalmia), en las vértebras/costillas (costilla extra o centro de osificación; arcos neurales, costillas, y esternebras fusionadas o ausentes), cráneo (exoccipital fusionado) y diafragma (hernia). Entre las anomalías o variantes adicionales se incluye la osificación incompleta o ausente (vértebras/esternebras, costillas, extremidades) y otros hallazgos en las vértebras/esternebras, faja pélvica, pulmones, timo, hígado, uretra y arteria umbilical. Algunos

hallazgos señalados anteriormente en los ojos, costillas y la uretra se observaron bajo una dosis de 0.05 mg/kg/día de olaparib a una incidencia menor.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos disponibles con relación a la presencia de olaparib en la leche materna, o sobre sus efectos en los niños lactantes o sobre la producción de leche. En virtud del potencial de reacciones adversas graves derivadas de Lynparza en los niños lactantes, advierta a la mujer en lactancia que no amamante durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes luego de recibir la última dosis.

Hombres y mujeres en edad reproductiva

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar prueba de embarazo en el caso de mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Contracepción

Mujeres

Lynparza puede causar daños al feto cuando se administra en mujeres embarazadas [*consulte*]. Recomiende a las mujeres con capacidad de quedar embarazadas que usen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Lynparza y durante al menos 6 meses luego de la última dosis.

Hombres

Con base en los hallazgos en estudios de toxicidad genética y reproducción animal, recomiende a pacientes de sexo masculino con parejas femeninas con capacidad de quedar embarazadas o que estén embarazadas que usen método anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses luego de la última dosis de Lynparza. Recomiende a los pacientes de sexo masculino que no donen esperma durante la terapia y por 3 meses luego de la última dosis de Lynparza.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

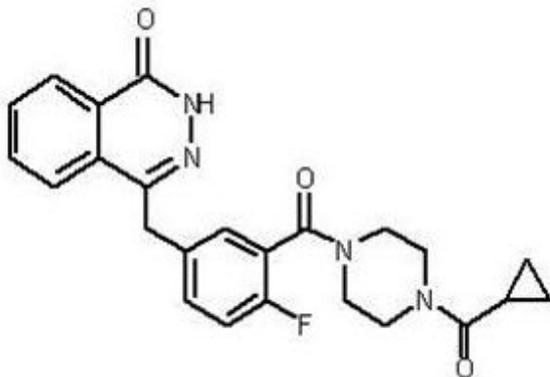
Sobredosis:

No existe tratamiento específico en caso de una sobredosis de Lynparza, y no se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas de apoyo general y tratar al paciente de forma sintomatológica.

Propiedades farmacodinámicas:

Olaparib es un inhibidor de la enzima poliadenosina 5'-difosforibosa polimerasa (PARP) en mamíferos.

El nombre químico es 4-[(3-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazina-1-il]carbonil}-4-fluorofenil)metilo]ftalazina-1(2*H*)-uno y tiene la siguiente estructura química:



La fórmula molecular empírica de Lynparza es $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ y la masa molecular relativa es 434.46.

Olaparib es un sólido cristalino, no quiral y muestra una solubilidad baja independiente del pH en todo el rango fisiológico del pH.

Las tabletas de Lynparza para la administración oral contienen 100 mg o 150 mg de olaparib. Los ingredientes inactivos en el núcleo de la tableta son copovidona, manitol, dióxido de silicona coloidal y estearil fumarato sódico. El recubrimiento de la tableta está hecho de hipromelosa, polietileno glicol 400, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo y óxido ferroso férrico (solo tableta de 150 mg).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Lynparza es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), incluyendo PARP1, PARP2, y PARP3. Las enzimas PARP están involucradas en las funciones celulares normales, tales como la transcripción y reparación del ADN. Olaparib ha demostrado inhibir el crecimiento de líneas selectas de células tumorales *in vitro* y reducir el crecimiento tumoral en modelos transgénicos en ratones del cáncer humano, tanto como monoterapia o luego de quimioterapia basada en platino. Se registró un aumento de la citotoxicidad y de la actividad antitumoral luego del tratamiento con olaparib en las líneas celulares y modelos tumorales en ratones con deficiencias en las proteínas de BRCA y las que no son del BRCA involucradas en la reparación por recombinación homóloga (HRR) del daño de ADN y correlacionado con la respuesta al platino. Los estudios *in vitro* han demostrado que la citotoxicidad inducida por olaparib pudiera involucrar la inhibición de la actividad enzimática de PARP y un aumento en la formación de complejos de PARP-ADN, lo que resulta en el daño del ADN y en la muerte de las células del cáncer.

Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

El efecto de olaparib sobre la repolarización cardíaca se analizó en 119 pacientes luego de una sola dosis de 300 mg y en 109 pacientes luego de múltiples dosis de 300 mg dos veces al día. No se observó un efecto clínicamente relevante de olaparib sobre el intervalo QT.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La biodisponibilidad oral de la formulación de la tableta es superior a la formulación de la cápsula. Los análisis farmacocinéticos de la población han demostrado que la exposición en

estado estacionario (ABC) luego de la tableta de 300 mg dos veces al día fue 77% más alta en comparación con la obtenida luego de la cápsula de 400 mg dos veces al día. La media geométrica del ABC y de C_{max} de olaparib luego de una sola dosis de tableta de 300 mg fueron 42.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (n=204) y

5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=204), respectivamente, y la media geométrica en estado estacionario del ABC y de C_{max} de olaparib luego de la tableta de 300 mg dos veces al día fueron 49.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (n=227) y 7.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=227), respectivamente. Olaparib demostró PK dependiente del tiempo que redujo la eliminación en estado estacionario en un 15% luego de múltiples dosificaciones.

Absorción

Luego de la administración oral de olaparib, la absorción es rápida siendo que la mediana de concentraciones máximas de plasma alcanzaba comúnmente 1,5 horas luego de la dosis. Se observó una razón media de acumulación del ABC de 1.8 durante estado estacionario luego de múltiples dosificaciones de tabletas de 300 mg dos veces al día.

La exposición sistémica (ABC de dosis única) a olaparib aumenta aproximadamente de forma proporcional con las dosis durante el rango de dosis entre 25 mg y 450 mg, la C_{max} aumentó ligeramente menos que proporcionalmente para el mismo rango de dosis.

La coadministración de olaparib con una comida alta en grasas redujo la tasa (se retrasó t_{max} en 2.5 horas) de absorción, pero no alteró significativamente la extensión de la absorción de olaparib (la media del ABC aumentó en aproximadamente 8%).

Distribución

Olaparib tuvo una media (\square desviación estándar) de volumen aparente de distribución de 158 \square 136 L luego de una sola dosis de 300 mg de olaparib. La fijación de la proteína *in vitro* de olaparib es de aproximadamente 82%.

Metabolismo

In vitro, CYP3A4/5 demostraron ser enzimas principalmente responsables del metabolismo de olaparib.

Luego de la dosificación oral de ^{14}C -olaparib a pacientes mujeres, olaparib sin cambios representó la mayoría de la radioactividad circulante en plasma (70%). Fue extensamente metabolizada, siendo que el fármaco sin cambios representaba el 15% y 6% de la radioactividad en la orina y las heces, respectivamente. La mayoría del metabolismo es atribuible a las reacciones de oxidación, siendo que una cantidad de los componentes producidos estuvieron sometidos a conjugación subsiguiente de glucorónido o sulfato.

Excreción

Se observe una media (\square desviación estándar) terminal de la vida media plasmática de 14.9 \square 8.2 horas y una eliminación plasmática aparente de 7.4 \square 3.9 L/h luego de una sola dosis de 300 mg de olaparib.

Luego de una sola dosis de ^{14}C -olaparib, el 86% de la radioactividad dosificada se recuperó dentro de un período de recolección de 7 días, 44% a través de la orina y el 42% a través de las heces. La mayoría del material se excretó como metabolitos.

Interacciones farmacológicas

Con base en los datos provenientes de un ensayo de interacción farmacológica (n=57), el ABC y la C_{max} de olaparib aumentaron en un 170% y 42%, respectivamente, cuando se administró olaparib en combinación con itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A. Las simulaciones

sugirieron que un inhibidor moderado de CYP3A (fluconazol) pudiera aumentar el ABC y la Cmax de olaparib en un 121% y 14%, respectivamente.

Según los datos de un ensayo de interacción de medicamentos (n = 22), el AUC y la Cmax de olaparib disminuyeron en un 87% y 71%, respectivamente, cuando se administró olaparib en combinación con rifampicina, al inductor fuerte del CYP3A. Las simulaciones sugirieron que un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) puede disminuir el AUC y la Cmax de olaparib en aproximadamente el 60% y el 31%, respectivamente.

Estudios *in vitro* han demostrado que olaparib es tanto un inhibidor como un inductor de CYP3A y un inductor de CYP2B6. Olaparib fue previsto como un inhibidor débil de CYP3A en seres humanos. Los estudios *in vitro* también indicaron que olaparib es un inhibidor de UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. *In vitro*, olaparib es un sustrato de, e inhibe, el transportador de eflujo P-gp. No se ha evaluado el potencial de olaparib para inducir P-gp.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

En un ensayo sobre insuficiencia hepática, la media de ABC aumentó en un 15% y la media de Cmax aumentó en un 13% cuando olaparib se administró en pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh; n=10) y la media del ABC aumentó en un 8% mientras que la media de Cmax se redujo en un 13% cuando se administró olaparib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child-Pugh; n=8), en comparación con pacientes con función hepática normal (n=13). La insuficiencia hepática no tuvo efecto alguno sobre la fijación de la proteína de olaparib y por lo tanto, el total de exposición plasmática fue representativo del fármaco libre. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

En un ensayo sobre insuficiencia renal, la media de ABC aumentó en un 24% y la Cmax en un 15%, cuando olaparib se administró en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr=51-80 mL/min definido por la ecuación Cockcroft-Gault; n=13) y en un 44% y 26%, respectivamente, cuando olaparib se administró en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr=31-50 mL/min; n=13), comparado con pacientes con función renal normal (CLcr ≥81 mL/min; n=12). No hubo evidencia de relación entre la extensión de la fijación a la proteína plasmática de olaparib y la depuración de creatinina. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase terminal (CLcr≤30 mL/min).

Población pediátrica

Uso pediátrico

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Lynparza en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En estudios clínicos de Lynparza que reclutaron a 687 pacientes con tumores sólidos en fase avanzada que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día como monoterapia, 146 (21%) de los pacientes con edades ≥65 años, y esto incluyó a 29 (4%) pacientes con edad ≥75 años. Ningún paciente tenía edad ≥85 años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o efectividad de Lynparza entre los pacientes más jóvenes y los de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se observó un aumento del 15% y del 8% en la media de exposición (ABC),

respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (clasificación A y B de Child-Pugh) en comparación con pacientes con función hepática normal. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, pero los pacientes deben monitorearse rigurosamente para detectar toxicidad. Se observó un aumento del 24% en la media de exposición (ABC) en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr=51-80 mL/min) en comparación con pacientes con función renal normal (CLcr >80 mL/min). Se observó un aumento del 44% en el ABC en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr=31-50 mL/min) en comparación con pacientes con función renal normal (CLcr >80 mL/min). En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada, reduzca la dosis de Lynparza a 200 mg dos veces al día. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad en fase terminal

Propiedades farmacocinéticas:

Se han caracterizado los parámetros farmacocinéticos de osimertinib en sujetos sanos y en pacientes con CPNM. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento plasmático aparente de osimertinib es 14,2 L/h, el volumen de distribución aparente es 997 L y la semivida terminal es de aproximadamente 48 horas. El AUC y la C_{máx} aumentaron proporcionalmente respecto a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 20 a 240 mg. La administración de osimertinib una vez al día conduce a una acumulación de aproximadamente 3 veces, notificándose exposiciones en estado estacionario a los 15 días de administración. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen típicamente dentro de un rango de 1,6 veces a lo largo del intervalo posológico de 24 horas.

Absorción

Después de la administración oral de TAGRISSO, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de osimertinib con una mediana (mín-máx) de t_{máx} de 6 (3-24) horas, observándose varios picos a lo largo de las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de TAGRISSO es del 70% (IC del 90% 67, 73). De acuerdo con un estudio de farmacocinética clínica realizado en pacientes a la dosis de 80 mg, los alimentos no alteran la biodisponibilidad de osimertinib en un grado clínicamente significativo. (Aumento del AUC en un 6% (IC del 90% -5, 19) y disminución de la C_{max} en un 7% (IC del 90% -19, 6)). En voluntarios sanos que recibieron un comprimido de 80 mg en los que se elevó el pH gástrico mediante la administración de omeprazol durante 5 días, la exposición a osimertinib no se vio afectada (aumento del AUC y la C_{max} en un 7% y en un 2%, respectivamente) con el IC del 90% para el cociente de la exposición dentro del límite del 80-125%.

Distribución

El volumen de distribución medio estimado en la población en estado estacionario (V_{ee}/F) de osimertinib es 997 L, lo que indica una amplia distribución en el tejido. La unión a proteínas plasmáticas no pudo ser determinada debido a la inestabilidad, pero de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas de osimertinib, es probable que esta unión a proteínas plasmáticas sea elevada.

También se ha demostrado que osimertinib se une covalentemente a proteínas plasmáticas de rata y seres humanos, a la albúmina sérica humana y a los hepatocitos de rata y seres humanos.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que osimertinib se metaboliza fundamentalmente mediante el CYP3A4 y el CYP3A5. Sin embargo, con los datos actuales disponibles, no se pueden descartar por completo vías metabólicas alternativas. De acuerdo con los estudios *in vitro*, se han identificado posteriormente 2 metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la administración oral de osimertinib; AZ7550 mostró un perfil farmacológico similar al de TAGRISSO, mientras que AZ5104 mostró una potencia superior tanto en el EGFR mutado como en el no mutado. Ambos metabolitos aparecen lentamente en el plasma tras la administración de TAGRISSO a los pacientes, con una mediana (mín-máx) de t_{max} de 24 (4-72) y 24m(6-72) horas, respectivamente. En el plasma humano, osimertinib original representó el 0,8%, y los 2 metabolitos representaron el 0,08% y el 0,07% de la radiactividad total, estando la mayor parte de la radiactividad unida covalentemente a proteínas plasmáticas. La media geométrica de la exposición tanto de AZ5104 como de AZ7550, de acuerdo con el AUC, fue de aproximadamente el 10% en cada caso de la exposición de osimertinib en el estado estacionario.

La principal vía metabólica de osimertinib fue la oxidación y la desalquilación. En seres humanos, se han observado al menos 12 componentes en las muestras de orina y heces agrupadas, suponiendo 5 de ellos >1% de la dosis, de los cuales osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550 representaron aproximadamente el 1,9%, el 6,6% y el 2,7% de la dosis, al tiempo que un aducto cisteínico (M12) y un metabolito desconocido (M25) representaron el 1,5% y el 1,9% de la dosis, respectivamente.

De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo del CYP 3A4/5 pero no de los CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib no es un inhibidor de UGT1A1 y UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes hepáticamente. Es posible la inhibición intestinal de

UGT1A1, pero el impacto clínico es desconocido.

Eliminación

Después de una dosis oral única de 20 mg, se recuperó un 67,8% de la dosis en las heces (1,2% como compuesto original) mientras que se encontró un 14,2% de la dosis administrada (0,8% como compuesto original) en la orina a los 84 días de la recogida de muestras. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% de la eliminación, localizándose el 0,8% en la orina y el 1,2% en las heces.

Interacciones con proteínas transportadoras

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib no es sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. A concentraciones clínicamente relevantes, osimertinib *in vitro* no inhibe OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 y MATE2K. No obstante, no se pueden excluir las interacciones con los sustratos MATE1 y OCT2.

Efectos de osimertinib sobre la P-gp y la BCRP

De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib es un sustrato de la glucoproteína-P y de la proteína resistente de cáncer de mama (BCRP), aunque es poco probable que dé lugar a interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con principios activos a las dosis clínicas. En base a los datos *in vitro*, osimertinib es un inhibidor de la BCRP y de la P-gp. No han sido estudiadas interacciones enzimáticas reguladas por el PXR salvo las del CYP3A4.

Poblaciones especiales

En un análisis farmacocinético basado en la población (n=1088), no se identificaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición pronosticada en el estado estacionario (AUC_{ss}) y

la edad (intervalo: 25 a 91 años), el sexo (65% mujeres), la etnia (incluyendo pacientes blancos, asiáticos, japoneses, chinos y ni asiáticos ni blancos) y el estado de tabaquismo de los pacientes (n=27 fumadores actuales, n=329 exfumadores). El análisis de FC de población indicó que el peso corporal era una covariable significativa, con una variación de menos del 20% en el AUCss de osimertinib previsto en un intervalo de pesos corporales de entre 89 kg y 43 kg respectivamente (cuantiles del 95% al 5%) al compararse con el AUCss de la mediana de peso corporal de 60 kg. Teniendo en consideración los pesos corporales extremos, desde <43 Kg a >89 Kg, las proporciones para el metabolito AZ5104, oscilaron del 11,8% al 9,6%, mientras que para AZ7550 este rango fue del 12,8% al 8,1%, respectivamente. En base al análisis farmacocinético de población, se identificó la albúmina sérica como una covariable significativa con un -15% a +30% de cambio en el AUCss de osimertinib esperado a lo largo del intervalo de albúmina de 29 a 46 g/L de forma respectiva (cuantiles 95% a 5%) cuando se compara con el AUCss para la mediana de albúmina basal de 39 g/L. Estos cambios en la exposición debido a las diferencias de peso corporal o en la albúmina basal no se consideran clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática

El osimertinib se elimina fundamentalmente a través del hígado y, por tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener aumento de la exposición. No se ha realizado un ensayo farmacocinético en sujetos con insuficiencia hepática. De acuerdo con el análisis de FC de población, no hubo relación entre los marcadores de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina) y la exposición a osimertinib. La albúmina sérica, que es un marcador de insuficiencia hepática, no mostró ningún efecto sobre la FC de osimertinib. Los estudios clínicos que se realizaron excluyeron a los pacientes con AST o ALT >2,5 x límite superior de la normalidad (ULN) o si, debido a la neoplasia maligna subyacente, >5,0 x ULN o con bilirrubina total >1,5 x ULN. En base a los análisis de farmacocinética de 104 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 972 pacientes con función hepática normal, las exposiciones de osimertinib fueron similares. Se dispone de escasos datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética de población de 471 pacientes con insuficiencia renal leve (AclCr de 60 a menos de 90 ml/min), 208 pacientes con insuficiencia renal moderada (AclCr de 30 a <60 ml/min), 5 pacientes con insuficiencia renal grave (AclCr de 15 a <30 ml/min) y 402 pacientes con función renal normal (mayor o igual a 90 ml/min), las exposiciones a osimertinib fueron similares. La insuficiencia renal grave puede afectar a la eliminación de los medicamentos que se metabolizan a través del hígado. Los pacientes con un AclCr menor de 15 ml/min no fueron incluidos en los ensayos clínicos.

Información preclínica sobre la seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

Olaparib fue clastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células ováricas mamíferas de hámsteres chinos (CHO) y en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Esta clastogenicidad es consistente con la inestabilidad genómica que resulta de la farmacología primaria de olaparib e indica el potencial de genotoxicidad en seres humanos. Olaparib no fue mutagénico en una prueba de mutación reversa bacteriana (prueba de Ames).

En un estudio de fertilidad, las ratas hembras recibieron olaparib oralmente en dosis de 0.05, 0.5, y 15 mg/kg/día durante al menos 14 días antes de aparearse hasta la primera semana de embarazo. No existen efectos adversos sobre las tasas de apareamiento y fertilidad bajo

dosis de hasta 15 mg/kg/día (exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente el 7% de la exposición humana (ABC0-24h) bajo la dosis recomendada).

En un estudio de fertilidad masculina, olaparib no tuvo efecto alguno sobre el apareamiento y la fertilidad en ratas bajo dosis orales de hasta 40 mg/kg/día luego de al menos 70 días de tratamiento con olaparib (con exposiciones sistémicas de aproximadamente 5% de la exposición humana (ABC0-24h) bajo la dosis recomendada).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento de mantenimiento de primera línea de cáncer de ovario avanzado con mutación del *BRCA*

SOLO-1

SOLO-1 (NCT01844986) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico que comparó la eficacia de Lynparza vs placebo en pacientes con cáncer de ovario, trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario en estadio avanzado y mutación del *BRCA* (*BRCAm*) luego de quimioterapia de primera línea basada en platino en el cual 391 pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:1) para recibir tabletas de Lynparza 300 mg vía oral dos veces al día (n=260) o placebo (n=131). El tratamiento continuó hasta por 2 años o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no aceptable; sin embargo, los pacientes con evidencia de la enfermedad a los 2 años, que en la opinión del médico tratante pudiera generar un beneficio adicional del tratamiento continuo, pudieran recibir tratamiento más allá de los 2 años. La aleatorización se estratificó mediante respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platino (respuesta completa o parcial). El desenlace mayor de eficacia fue la supervivencia libre de progresión analizada por investigador (SLP) analizada de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1.

La mediana de edad de las pacientes tratadas con Lynparza fue de 53 años (rango: 29 a 82) y de 53 años (rango: 31 a 84) de las pacientes con placebo. El puntaje de desempeño de ECOG fue 0 en el 77% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 80% de los pacientes que recibían placebo. De todos los pacientes, el 82% eran Caucásicos, el 36% fueron reclutados en los EE.UU. o Canadá, y el 82% tuvieron respuesta completa a su régimen basado en platino más reciente. La mayoría de los pacientes (n=389) tuvo una mutación de línea germinal del *BRCA* (*gBRCAm*), y 2 pacientes tuvieron una mutación somática del *BRCA* (*sBRCAm*).

De los 391 pacientes asignados aleatoriamente en el estudio SOLO-1, 386 fueron sometidos a pruebas de forma retrospectiva o prospectiva con la prueba BRCAAnalysis y se confirmó que 383 pacientes tenían estatus de mutación deletérea o presuntamente deletérea de línea germinal del *BRCA*; 253 fueron asignados aleatoriamente al brazo de Lynparza y 130 al brazo con placebo. Se confirmó que dos de los 391 pacientes asignados aleatoriamente en SOLO-1 tenían mutación somática del *BRCA* únicamente con base en un ensayo investigativo sobre el tejido.

SOLO-1 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP analizada por investigador para Lynparza en comparación con placebo. Los resultados provenientes de una revisión independiente con cegamiento fueron consistentes. Para el momento del análisis de la SLP, los datos de supervivencia global (SG) no tenían madurez (21% de los pacientes habían muerto).

Tabla 9 Resultados de eficacia – SOLO-1 (Análisis por investigador)

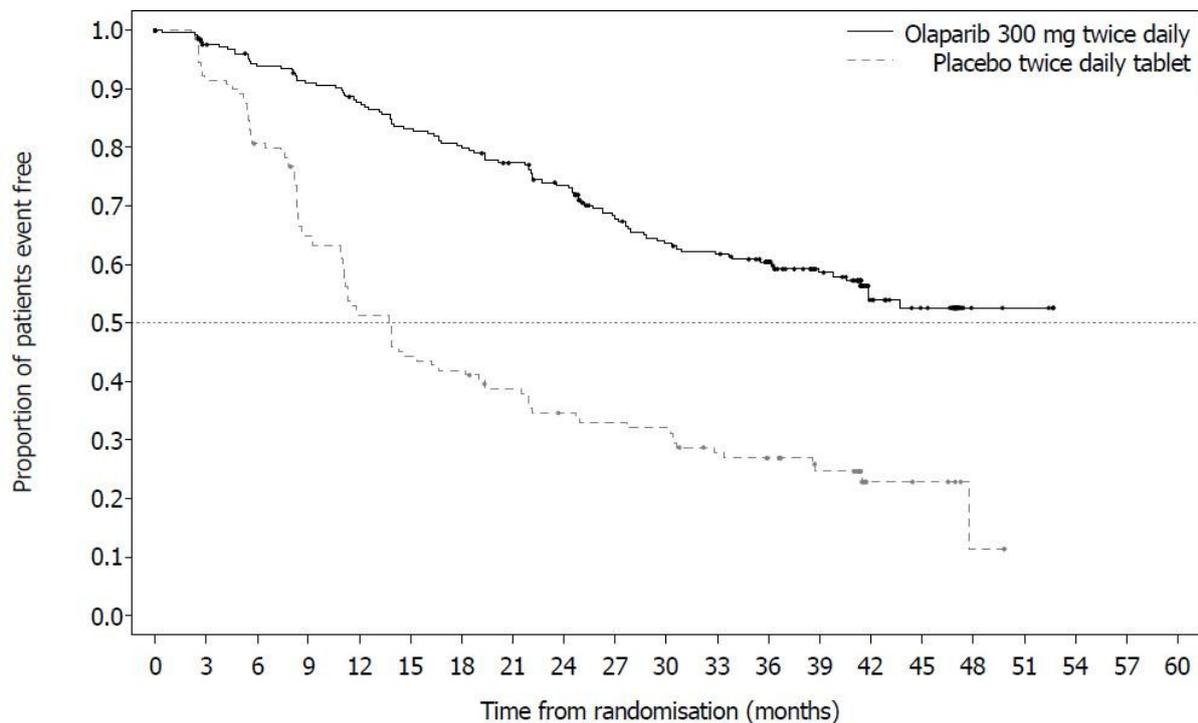
	Tabletas de Lynparza (n=260)	Placebo (n=131)
Supervivencia libre de progresión ^a		
Número de eventos (%)	102 (39%)	96 (73%)
Mediana, meses	NR	13,8
Razón de riesgo ^b (95% IC)	0,30 (0,23-0,41)	
Valor p ^c	<0,0001	

a. Mediana de seguimiento de hasta 41 meses en ambos brazos de tratamiento.

b. Un valor <1 favorece a olaparib. La razón de riesgo proveniente de un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a una quimioterapia previa con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) como una covariante.

c. El valor p se derive de una prueba estratificada de rango logarítmico. NR no alcanzado; IC intervalo de confianza.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión analizada por investigador-SOLO- 1



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg twice daily tablet

260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0

Placebo twice daily tablet

131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

La eficacia de Lynparza se investigó en dos estudios aleatorizados, controlados por placebo, doble ciego, multicéntricos en pacientes con cáncer de ovario recurrente que habían tenido respuesta a la terapia basada en platino.

SOLO-2

SOLO-2 (NCT01874353) fue un ensayo doble ciego, controlado por placebo en el cual pacientes (n=295) con cáncer de ovario, en las trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario y mutación en línea germinal del *BRCA* fueron asignados aleatoriamente (2:1) para recibir tabletas de Lynparza 300 mg oralmente dos veces al día o placebo hasta toxicidad no aceptable o enfermedad progresiva.

La aleatorización se estratificó en función de la respuesta a la última quimioterapia con platino (completa versus parcial) y al tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino antes del reclutamiento (6-12 meses versus >12 meses). Todos los pacientes recibieron al menos dos regímenes previos consecutivos de platino y se mantuvieron en respuesta (completa o parcial) a su régimen basado en platino más reciente. Todos los pacientes tuvieron una mutación deletérea o presuntamente deletérea en línea germinal del *BRCA* según se detectó bien mediante una prueba local.

n=236) o prueba centralizada Myriad CLIA (n=59), confirmada posteriormente mediante BRACAnalysis CDx®(n=286).

La medición del desenlace mayor de eficacia fue la SLP analizada por investigador analizada de acuerdo con RECIST, versión 1.1. Un criterio de valoración adicional incluía la SG.

La mediana de edad de los pacientes tratados con Lynparza fue de 56 años (rango: 28 a 83) y de 56 años (rango: 39 a 78) entre las pacientes tratadas con placebo. El puntaje de desempeño de ECOG fue 0 en el 83% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 78% de los pacientes que recibían placebo. De todos los pacientes, 89% eran Caucásicos, 17% fueron reclutados en los EE.UU. o Canadá, el 47% tenían respuesta completa a su régimen basado en platino más reciente, y el 40% tuvo un intervalo libre de progresión de 6-12 meses desde su penúltimo régimen con platino. Se reportó una terapia previa con bevacizumab para el 17% de los pacientes tratados con Lynparza y para el 20% de los que recibían placebo. Aproximadamente el 44% de los pacientes bajo el brazo con Lynparza y el 37% bajo placebo habían recibido tres o más líneas de tratamiento basado en platino.

SOLO-2 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP analizada por investigador en pacientes asignados aleatoriamente a Lynparza en comparación con placebo (Tabla 12 y Figura 2). Los resultados provenientes de una revisión independiente con cegamiento fueron consistentes. Para el momento del análisis de SLP, los datos de SG no tenían madurez con 24% de los eventos.

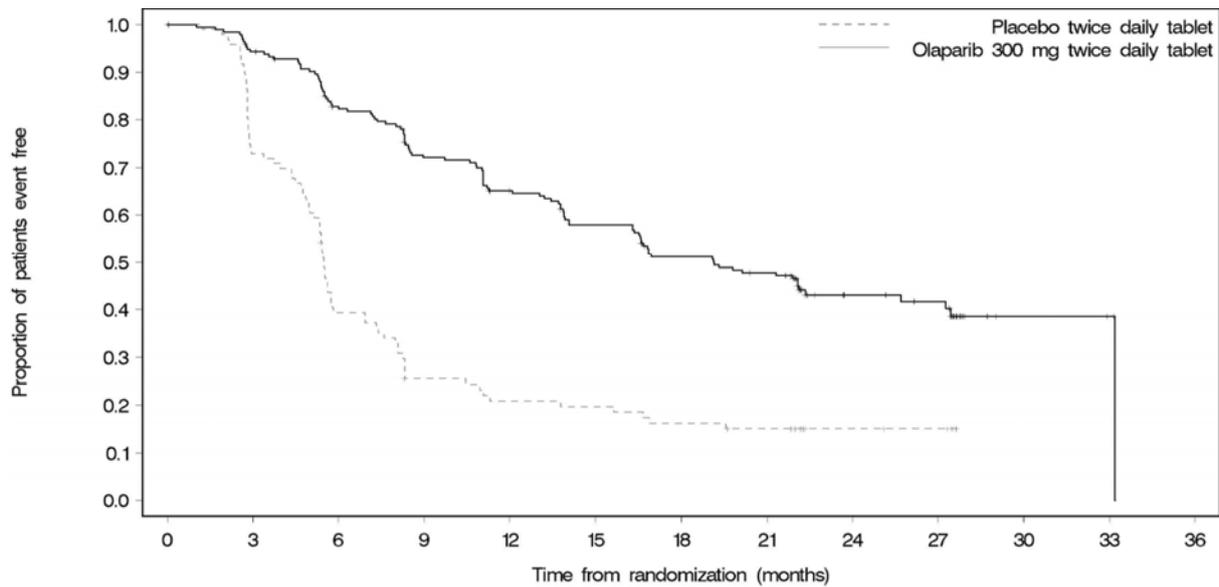
Tabla 10 resultados de eficacia – SOLO-2 (Análisis de investigador)

	Tabletas de Lynparza (n=196)	Placebo (n=99)
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	107 (54,6%)	80 (80,8%)
Mediana, meses	19,1	5,5
Razón de riesgo ^a (95% IC)	0,30 (0,22, 0,41)	
Valor p ^b	<0,0001	

a. La razón de riesgo proveniente de un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino antes del reclutamiento (6-12 meses versus >12 meses) como covariantes.

b. El valor p se derivan de una prueba estratificada de rango logarítmico.

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión analizada por investigador – SOLO-2



Number of patients at risk:

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

Estudio 19

El Estudio 19 (NCT00753545) fue un ensayo doble ciego, controlado por placebo en el cual pacientes (n=265) con cáncer de ovario sensible al platino que habían recibido 2 o más regímenes previos con platino fueron asignadas aleatoriamente (1:1) para recibir cápsulas de Lynparza de 50mg – (total 400 mg) oralmente dos veces al día o placebo hasta toxicidad no aceptable o enfermedad progresiva. La aleatorización se estratificó en función de la respuesta a la última quimioterapia con platino (CR versus PR), tiempo hasta progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino (6-12 meses versus >12 meses), y descendencia (hebreo versus no hebreo). La medición del desenlace mayor de eficacia del estudio fue la SLP analizada por investigador evaluada de acuerdo con RECIST, versión 1.0.

La mediana de edad de los pacientes tratados con Lynparza (n=136) fue de 58 años (rango: 21 a 89) y 59 años (rango 33 a 84) entre las pacientes tratadas con placebo (n=129). El estatus de desempeño de ECOG fue 0 en 81% de los pacientes que recibían Lynparza y en 74% de los pacientes que recibían placebo. De todos los pacientes, 97% eran Caucásicos, 19% fueron reclutados en los EE.UU. o Canadá, 45% tuvieron respuesta completa luego de su régimen de quimioterapia con platino más reciente, y el 40% tuvo un intervalo libre de progresión de 6-12 meses desde su penúltimo régimen con platino. Se reportó terapia previa con bevacizumab en el caso de 13% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 16% de los pacientes que recibían placebo. Un análisis retrospectivo sobre el estatus de mutación de línea germinal del *BRCA*, en algunos casos realizado usando la prueba Myriad, indicó que el 36% (n=96) de los pacientes de la población con ITT tuvo una mutación deletérea en línea germinal del *BRCA*, incluyendo 39% (n=53) de los pacientes bajo Lynparza y 33% (n=43) de los pacientes bajo placebo.

El Estudio 19 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP analizada por investigador en pacientes tratados con Lynparza versus placebo (sin importar el status del BRCA) (Tabla 13 y Figura 3).

Tabla 11 Resultados de eficacia - Estudio 19 (Análisis de investigador)

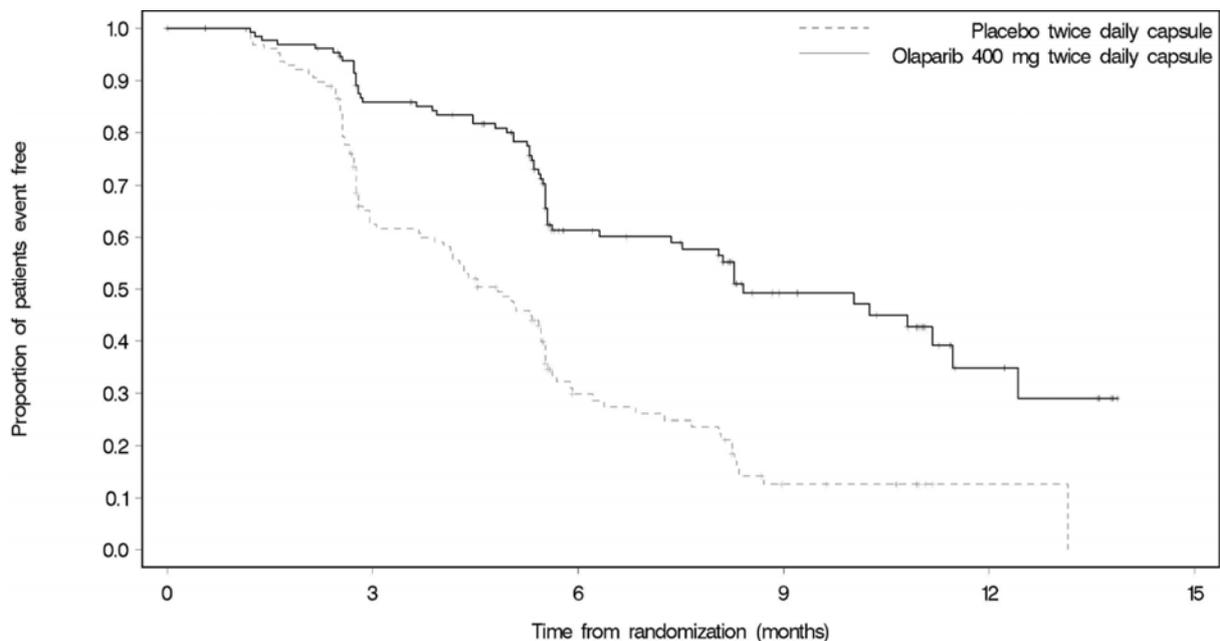
	Cápsulas de Lynparza (n=136)	Placebo (n=129)
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	60 (44%)	94 (73%)
Mediana, meses	8,4	4,8
Razón de riesgo ^a (95% IC)	0,35 (0,25, 0,49)	
Valor p ^b	<0,0001	
Supervivencia global ^c		
Número de eventos (%)	98 (72%)	112 (87%)
Mediana, meses	29,8	27,8
Razón de riesgo (95% IC)	0,73 (0,55, 0,95)	

a. La razón de riesgo proveniente de un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino (6-12 meses versus >12 meses), y ascendencia hebrea (sí versus no) como covariantes.

b. El valor p se deriva de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

c. Sin ajustar para múltiples análisis.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión analizada por investigador – Estudio 19



Number of patients at risk:

Olaparib 400 mg twice daily capsule	136	106	53	24	7	0
Placebo twice daily capsule	129	72	24	7	1	0

Tratamiento del cáncer de mama metastásico con mutación en línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo

OlympiAD

OlympiAD (NCT02000622) fue un estudio abierto en el cual pacientes (n=302) con cáncer de mama metastásico y mutación en línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo fueron asignadas aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir Lynparza en tabletas de 300 mg o la opción de quimioterapia seleccionada por el médico tratante (capecitabina, eribulina, o vinorelbina, bajo las dosis estándar) hasta progresión o toxicidad no aceptable. La aleatorización se estratificó en función del uso previo de quimioterapia para enfermedad metastásica (sí vs. no), estatus de receptor hormonal (receptor hormonal positivo vs. triple negativo), y uso previo de quimioterapia basada en platino (sí vs. no). Los pacientes debían haber recibido tratamiento con una antraciclina (salvo que esté contraindicado) y un taxano, en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con enfermedad con receptor hormonal positivo debían haber progresado bajo al menos 1 terapia endocrina (adyuvantes o metastásicos), o tener una enfermedad que el médico tratante considerare inapropiada para la terapia endocrina. Los pacientes con terapia previa con platino no debían tener evidencia de progreso de la enfermedad durante el tratamiento con platino. No se permitió tratamiento previo con un inhibidor de PARP. De los 302 pacientes asignados aleatoriamente dentro del OlympiAD, 299 fueron examinados con la prueba BRCAAnalysis CDx™ y se confirmó que 297 tenían estatus de mutación deletérea o presuntamente deletérea en línea germinal del *BRCA*; 202 fueron asignadas aleatoriamente al brazo con Lynparza mientras que 95 se asignaron al brazo con opción de quimioterapia seleccionada por el médico tratante.

Entre las 205 pacientes tratadas con Lynparza, la mediana de edad fue de 44 años (rango: 22 a 76), 65% eran Caucásicas, 4% eran hombres y todos los pacientes tenían un PS ECOG de 0 o 1. Aproximadamente el 50% de los pacientes tenían tumores triple negativos y el 50% tenían tumores con receptor de estrógeno y/o progesterona positivo y las proporciones eran balanceadas entre los brazos de tratamiento. Los pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido una mediana de 1 régimen de quimioterapia previa para enfermedad metastásica; aproximadamente el 30% no había recibido un régimen de quimioterapia previa para el cáncer de mama metastásico. El 21% de los pacientes en el brazo con Lynparza y el 14% en el brazo con quimioterapia habían recibido terapia con platino para enfermedad metastásica. 7% de los pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido terapia con platino para enfermedad localizada.

La medición del desenlace mayor de eficacia fue la SLP analizada por revisión centralizada independiente con cegamiento (BICR) usando RECIST versión 1.1. Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para el brazo con Lynparza en comparación con el brazo con quimioterapia. Los datos de eficacia para OlympiAD se muestran en la Tabla 15 y en la Figura 4. Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes definidos en función de factores de estratificación del estudio. Un análisis exploratorio de la SLP analizada por investigador fue consistente con los resultados de SLP analizados por BICR.

Tabla 12 Resultados de eficacia - OlympiAD (analizado por BICR)

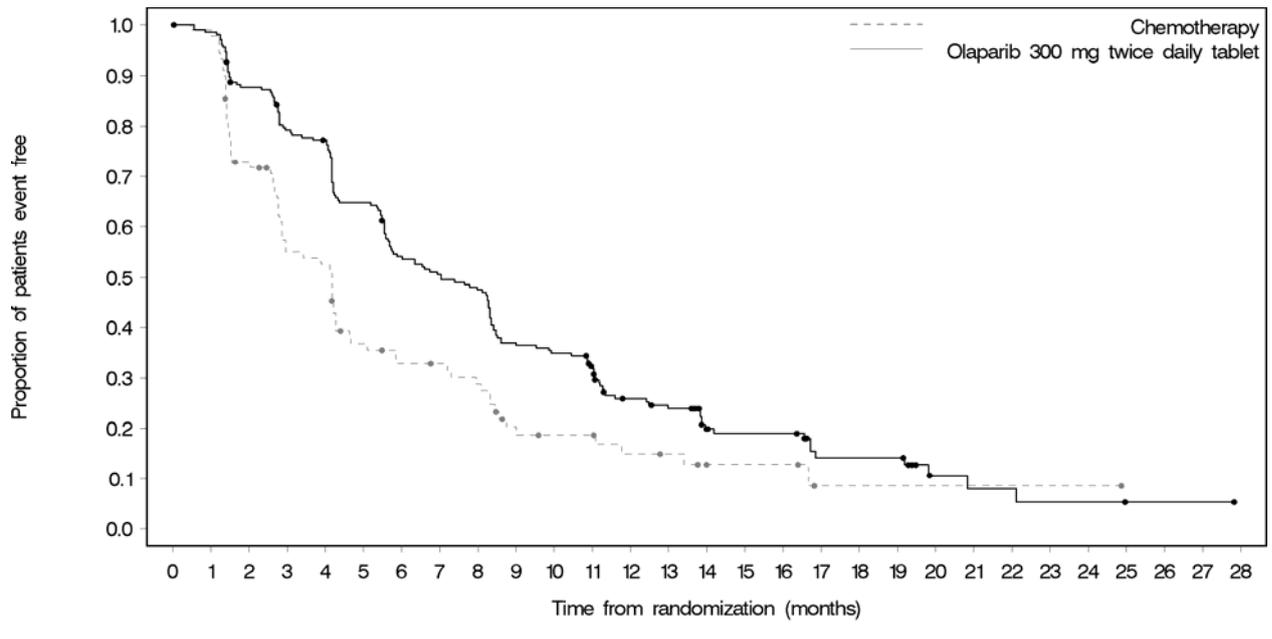
	Tabletas de Lynparza (n=205)	Quimioterapia (n=97)
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	163 (80%)	71 (73%)
Mediana, meses	7,0	4,2
Razón de riesgo (95% IC) ^a	0,58 (0,43, 0,80)	
Valor p ^b	0,0009	
Pacientes con enfermedad medible	n=167	n=66
Tasa de respuesta objetiva (95% IC) ^c	52% (44, 60)	23% (13, 35)

a. La razón de riesgo deriva de una prueba estratificada de rango logarítmico, estratificada en función de la ER, PgR negativo versus ER y o PgR positivo y quimioterapia previa (sí versus no).

b. En cuanto a la SLP, el valor p (bilateral) se comparó con 0.05.

C. La respuesta se basó en repuestas confirmadas. La tasa de respuesta complete confirmada fue de 7,8% para Lynparza en comparación con 1,5% para el brazo con quimioterapia.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – OlympiAD



Number of patients at risk:

Olaparib 300 mg twice daily tablet

205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Chemotherapy

97 88 63 46 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 7 de noviembre de 2019.