

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynparza 50 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de olaparib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

#### Posología

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

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

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

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

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

#### *Dosis olvidada*

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

#### *Ajustes de dosis para reacciones adversas*

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

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

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

#### *Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A*

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

#### *Insuficiencia renal*

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

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes no caucásicas*

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

#### *Población pediátrica*

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

No se dispone de datos.

### Forma de administración

Lynparza se administra por vía oral.

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Toxicidad hematológica

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

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

#### Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

La incidencia de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con Lynparza en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue  $<1,5\%$  y la mayoría de los acontecimientos fueron mortales. La duración del tratamiento con olaparib en las pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de  $<6$  meses a  $>2$  años. Todas las pacientes presentaban factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido pautas de tratamiento previos de quimioterapia basada en platino. Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de las notificaciones fueron en portadoras de la mutación germinal en el gen 1 ó 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (*gBRCA1/2*). La incidencia de casos de SMD/LMA fue similar en pacientes *gBRCA1m* y *gBRCA2m* ( $1,4\%$  frente a  $1,6\%$ ). Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o de displasia de médula ósea. Si durante el tratamiento con

Lynparza, se confirma SDM y/o LMA, es recomendable que se interrumpa el tratamiento con Lynparza y que se trate a la paciente adecuadamente.

#### Neumonitis

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

#### Toxicidad embriofetal

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

#### Embarazo/anticoncepción

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

#### Interacciones

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

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacodinámicas

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

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

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Efecto de otros medicamentos sobre olaparib*

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

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la  $C_{max}$  media de olaparib un 42%

(90% IC: 33-52%) y el AUC medio un 170% (90% CI: 144-197%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (por ej. itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados de esta isoenzima (por ej. eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con Lynparza (ver sección 4.4). Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza. Se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.4). Tampoco se recomienda el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Lynparza, ya que es un de inhibidor del CYP3A.

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

#### *Efecto de olaparib sobre otros medicamentos*

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

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

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

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

#### *Combinación con anastrozol, letrozol y tamoxifeno*

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

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

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

### Embarazo

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos combinados de 1.525 pacientes con tumores sólidos tratadas con Lynparza en monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron Lynparza en monoterapia, con exposición conocida, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran en la Tabla 1 mediante la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y después por nivel de término preferido MedDRA. Dentro de cada clase, los términos preferidos se ordenan por orden decreciente de frecuencia y de gravedad. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones Adversas	
	Frecuencia de CTCAE todos los grados	Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><b>Muy frecuentes</b> Anemia<sup>a</sup>, Neutropenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Frecuentes</b> Trombocitopenia<sup>a</sup> Linfopenia<sup>a</sup></p>	<p><b>Muy frecuentes</b> Anemia<sup>a</sup></p> <p><b>Frecuentes</b> Neutropenia<sup>a</sup>, Trombocitopenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Poco frecuentes</b> Linfopenia<sup>a</sup></p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><b>Frecuentes</b> Exantema<sup>a</sup></p> <p><b>Poco frecuentes</b> Hipersensibilidad<sup>a</sup>, Dermatitis<sup>a</sup></p>	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><b>Muy frecuentes</b> Disminución del apetito</p>	<p><b>Poco frecuentes</b> Disminución del apetito</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><b>Muy frecuentes</b> Mareo, Cefalea, Disgeusia</p>	<p><b>Poco frecuentes</b> Cefalea, Mareo</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><b>Muy frecuentes</b> Tos<sup>a</sup></p>	<p><b>Poco frecuentes</b> Tos<sup>a</sup></p>
Trastornos gastrointestinales	<p><b>Muy frecuentes</b> Vómitos, Diarrea, Náuseas, Dispepsia</p> <p><b>Frecuentes</b> Estomatitis, Dolor en la parte superior del abdomen</p>	<p><b>Frecuentes</b> Vómitos, Diarrea, Náuseas</p> <p><b>Poco frecuentes</b> Estomatitis, Dolor en la parte superior del abdomen</p>
Trastornos	<p><b>Muy frecuentes</b></p>	<p><b>Frecuentes</b></p>



generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (incluyendo astenia)	Fatiga (incluyendo astenia)
Exploraciones complementarias	<b>Frecuentes</b> Aumento de creatinina en sangre <b>Poco frecuentes</b> Aumento del volumen corpuscular medio	<b>Poco frecuentes</b> Aumento de creatinina en sangre

<sup>a</sup> Anemia incluye los términos preferidos (TPs) de anemia, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos, eritropenia y disminución del hematocrito; Neutropenia incluye TPs de neutropenia, granulocitopenia, disminución del recuento de granulocitos y disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia febril, infección neutropénica y sepsis neutropénica; Trombocitopenia incluye TPs de trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas y disminución de la producción de plaquetas; Leucopenia incluye TPs de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos; Linfopenia incluye TPs de linfopenia, disminución del recuento de linfocitos y disminución del porcentaje de linfocitos; Tos incluye TPs de tos y tos productiva; Exantema incluye TPs de exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema prurítico, exantema papular, exantema exfoliativo y eritema generalizado; Hipersensibilidad incluye TPs de hipersensibilidad e hipersensibilidad al medicamento; Dermatitis incluye TPs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Toxicidad hematológica*

Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas fueron generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2). No obstante, se notificaron acontecimientos CTCAE grado 3 y superior. Anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado  $\geq 3$  notificada en ensayos clínicos. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de anemia fue aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimientos CTCAE grado  $\geq 3$ ). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (ver sección 4.2) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En el Estudio 19, la incidencia de anemia fue del 22,8% (CTCAE grado  $\geq 3$ : 7,4%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 2,9%, 5,1% y 0%, respectivamente. El 16,2% de las pacientes tratadas con olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas durante el tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las disminuciones de la hemoglobina. En ensayos clínicos con Lynparza la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado  $\geq 2$  respecto al valor inicial fue del 20% para hemoglobina, del 15% para neutrófilos absolutos, del 5% para plaquetas, del 30% para linfocitos y del 20% para leucocitos (todo porcentaje aproximado).

La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde valores inicialmente bajos o normales hasta por encima del LSN, fue aproximadamente del 55%. Los niveles parecían volver a la normalidad después de la interrupción del tratamiento y no parecían tener ninguna consecuencia clínica.

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

#### *Otros hallazgos de laboratorio*

En ensayos clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado  $\geq 2$  respecto al valor inicial de creatinina en sangre, fue aproximadamente del 15%. Los datos de un estudio controlado con placebo, doble ciego, mostraron una mediana de incremento de hasta el 23% con respecto al valor inicial, permaneciendo constante a lo largo del tiempo y volviendo al valor inicial después de la

interrupción del tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. El 90% de las pacientes tenían valores de creatinina de CTCAE grado 0 al inicio y el 10% eran de CTCAE grado 1 al inicio.

#### Náuseas y vómitos

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

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

#### Otras poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados sobre seguridad en pacientes de edad avanzada (edad  $\geq$  75 años) y en pacientes no caucásicas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos, otros fármacos antineoplásicos, código ATC: L01XX46

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSB) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR), que requiere los genes funcionales *BRC1* y 2, es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En ausencia de *BRC1* ó 2 funcionales, las DSB del ADN no se pueden reparar mediante la HRR. En su lugar, se

activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales.

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

#### Detección de la mutación *BRCA*

Las pacientes son aptas al tratamiento con Lynparza si se ha confirmado o se sospecha que presentan una mutación *BRCA* deletérea (es decir, una mutación que interrumpa el funcionamiento normal del gen) bien germinal o somática (detectada mediante un test adecuadamente validado).

#### Eficacia clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>PFS (DCO 30 de Junio de 2010)</b>	<b>N (acontecimientos /pacientes) (%)</b>	<b>Mediana de la PFS (meses)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>IC al 95%</b>	<b>Valor p* (bilateral)</b>
Olaparib 400 mg bd	26/74 (35)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74)	4,3			

TSST-una aproximación de la PFS2 (DCO de 9 de Mayo de 2016)	N	Mediana del TSST (meses)	HR <sup>a</sup>	IC al 95%	Valor p* (bilateral)
Olaparib 400 mg bd	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
OS (madurez del 73%) (DCO de 9 de Mayo de 2016)	N	Mediana de la OS (meses)	HR <sup>a</sup>	IC al 95%	Valor p* (bilateral)
Olaparib 400 mg bd	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo <sup>b</sup>	50/62 (81)	30,2			

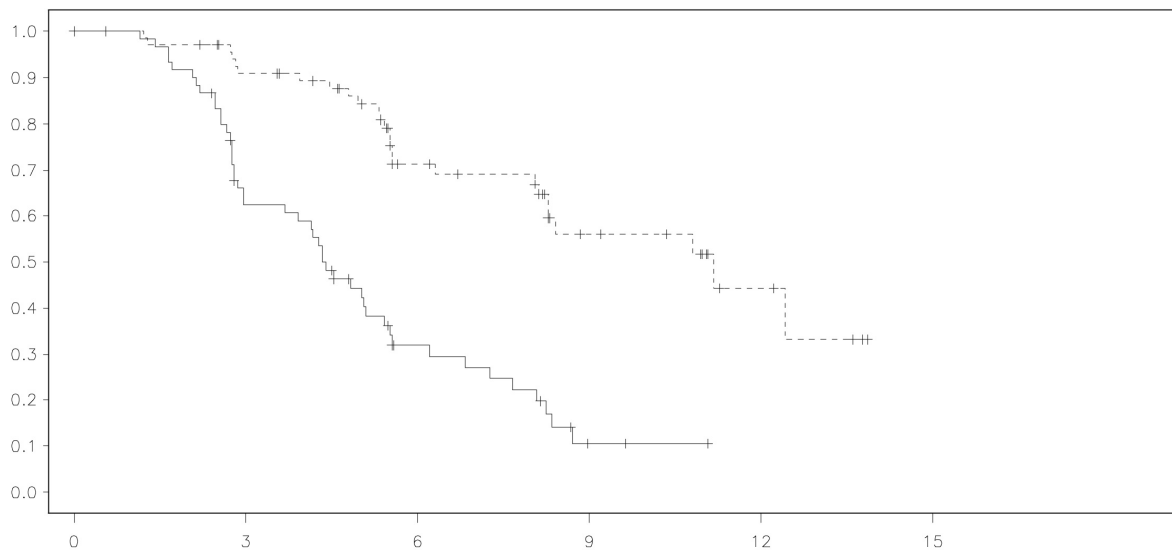
\* No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para los análisis de subgrupos.

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

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

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

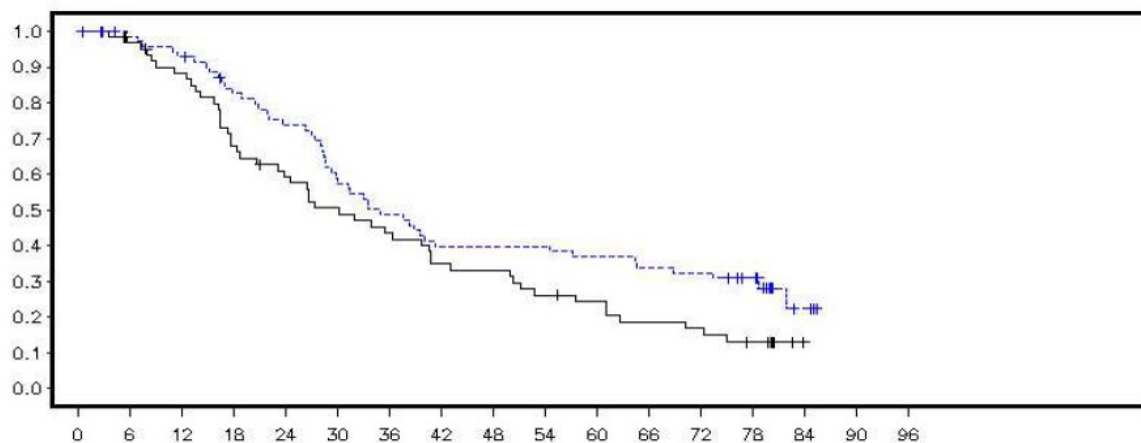
Figura 1 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la PFS en pacientes *BRCA*-mutadas (madurez del 53%-evaluación del investigador)



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

----olaparib 400 mg, dos veces al día, \_\_\_\_\_ placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=PFS (supervivencia libre de progresión), n-olaparib= número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

Figura 2 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la OS en pacientes *BRCA*-mutadas (madurez del 73%)



meses	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
n-olaparib	74	69	65	56	50	39	33	27	27	27	25	23	22	16	3	0	0
n-placebo	62	58	52	40	34	29	25	20	19	15	13	10	9	6	0	0	0

----olaparib 400 mg, dos veces al día \_\_\_\_\_ placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=OS (supervivencia global), n-olaparib= número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

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

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

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

### Población pediátrica

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

#### Absorción

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

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

#### Distribución

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

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

#### Biotransformación

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

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

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

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

#### Eliminación

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

### Poblaciones especiales

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

### Insuficiencia renal

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

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

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

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15% y la  $C_{max}$  un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la  $C_{max}$  disminuyó un 13%, comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh).

### Población pediátrica

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Genotoxicidad

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

### Toxicidad a dosis repetidas

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

### Toxicología reproductiva

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

En estudios de desarrollo embrionario en rata, y a niveles de dosis que no indujeron toxicidad materna significativa, olaparib causó una reducción de esta supervivencia embrionaria, menor peso fetal y



anormalidades en el desarrollo fetal, incluyendo importantes malformaciones oculares (por ej., anoftalmia, microftalmia), malformación de vertebras/costillas, y anormalidades viscerales y esqueléticas.

#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Lauril macrogol-32 glicéridos

#### Cubierta de la cápsula

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Goma gellan (E418)

Acetato de potasio

#### Tinta de impresión

Shellac

Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

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

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Suecia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/001

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

Fecha de la primera autorización: 16 de diciembre de 2014

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de olaparib.

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de olaparib.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene 0,24 mg de sodio en cada comprimido de 100 mg y 0,35 mg de sodio en cada comprimido de 150 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color amarillo a amarillo oscuro, ovalado, biconvexo, marcado con 'OP100' por un lado y liso por el otro lado.

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color verde a gris verdoso, ovalado, biconvexo, marcado con 'OP150' por un lado y liso por el otro lado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de ovario

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

Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tiene mutaciones germinales en *BRCA1/2*. Los

pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptos para estos tratamientos (ver sección 5.1).

Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endocrina.

## 4.2 Posología y forma de administración

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

Para el cáncer de mama metastático con mutación germinal de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (gBRCA1/2), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) negativo, los pacientes deben tener confirmación de una mutación gBRCA1/2 dañina o con indicios de serlo, antes de comenzar el tratamiento con Lynparza. El estado de la mutación de gBRCA debe determinarse por un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado. Actualmente no hay datos de validación clínica del test BRCA1/2 en tumor.

Si se determina el estado de la mutación BRCA1/2 en pacientes con cáncer de ovario, la determinación deberá realizarse por un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado.

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

### Posología

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

La dosis recomendada de Lynparza es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Los comprimidos de 100 mg están disponibles para la reducción de dosis.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con recaída platino-sensible (PSR), que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino deben iniciar el tratamiento con Lynparza no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de su última dosis de la pauta de tratamiento que contiene platino.

No hay datos de retratamiento con Lynparza tras la recaída siguiente.

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

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

### *Dosis olvidada*

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

### *Ajustes de dosis para reacciones adversas*

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

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

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

#### *Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A*

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 150 mg (un 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

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

##### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada de Lynparza en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total de 400 mg al día) (ver sección 5.2).

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

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

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *Pacientes no caucásicas*

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

##### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Lynparza se administra por vía oral.

Los comprimidos de Lynparza se deben tragar enteros y no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse. Los comprimidos de Lynparza se pueden tomar con independencia de las comidas.

### 4.3 **Contraindicaciones**

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

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Toxicidad hematológica

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

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

#### Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

La incidencia de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con Lynparza en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue  $<1,5\%$  y la mayoría de los acontecimientos fueron mortales. La duración del tratamiento con olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de  $<6$  meses a  $>2$  años; los datos con más duración de exposición son limitados. Todas las pacientes presentaban factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido regímenes previos de quimioterapia basada en platino. Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de las notificaciones fueron en portadoras de la mutación germinal en el gen 1 ó 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (gBRCA1/2). La incidencia de casos de SMD/LMA fue similar en pacientes gBRCA1m y gBRCA2m (1,4% versus 1,6%). Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o de displasia de médula ósea. Si durante el tratamiento con Lynparza se confirma SMD y/o LMA, es recomendable que se interrumpa el tratamiento con Lynparza y que se trate a la paciente adecuadamente.

#### Neumonitis

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

#### Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos

adversos en la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada en humanos de 300 mg dos veces al día.

#### Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza (ver sección 4.6).

#### Interacciones

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

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones farmacodinámicas

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

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

#### Interacciones farmacocinéticas

##### *Efecto de otros medicamentos sobre olaparib*

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

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la  $C_{max}$  media de olaparib un 42% (90% IC: 33-52%) y el AUC medio un 170% (90% IC: 144-197%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (p. ej., itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados (p. ej., eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) de esta isoenzima con Lynparza (ver sección 4.4). Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A4, se debe reducir la dosis de Lynparza. Se recomienda reducir la dosis de Lynparza a 100 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 150 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A4 (ver sección 4.2 y 4.4). Tampoco se recomienda el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Lynparza, ya que es un inhibidor del CYP3A.

Un estudio clínico para evaluar el impacto de rifampicina, un inductor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib disminuye la  $C_{max}$  media de olaparib un 71% (90% IC: 76-67%) y el AUC medio un 87% (90% CI: 89-84%). Por lo tanto, se recomienda evitar la

administración de inductores potentes conocidos de esta isoenzima (p. ej., fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, hierba de San Juan) con Lynparza, ya que es posible que la eficacia de Lynparza pueda reducirse sustancialmente. No se ha establecido la magnitud del efecto de los inductores de moderados a potentes (p.ej., efavirenz, rifabutina) sobre la exposición a olaparib, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Lynparza con estos medicamentos (ver sección 4.4).

#### *Efecto de olaparib sobre otros medicamentos*

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

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

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

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

#### *Combinación con anastrozol, letrozol y tamoxifeno*

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

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

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



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

#### Anticoncepción en hombres

No se conoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles (ver sección 4.4). Los pacientes masculinos no deben donar esperma durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Embarazo

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

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos combinados de 1.525 pacientes con tumores sólidos tratadas con Lynparza en monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron Lynparza en monoterapia, con exposición conocida, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran en la Tabla 1 mediante la Clasificación de Órganos y del Sistema (COS) MedDRA y después por el nivel de término preferido MedDRA. Dentro de cada COS, los términos preferidos se ordenan por orden decreciente de frecuencia y de gravedad. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones Adversas	
	Frecuencia de CTCAE todos los grados	Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	<p><b>Muy frecuentes</b> Anemia<sup>a</sup>, Neutropenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Frecuentes</b> Trombocitopenia<sup>a</sup>, Linfopenia<sup>a</sup></p>	<p><b>Muy frecuentes</b> Anemia<sup>a</sup></p> <p><b>Frecuentes</b> Neutropenia<sup>a</sup>, Trombocitopenia<sup>a</sup>, Leucopenia<sup>a</sup></p> <p><b>Poco frecuentes</b> Linfopenia<sup>a</sup></p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><b>Frecuentes</b> Exantema<sup>a</sup></p> <p><b>Poco frecuentes</b> Hipersensibilidad<sup>a</sup>, Dermatitis<sup>a</sup></p>	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><b>Muy frecuentes</b> Disminución del apetito</p>	<p><b>Poco frecuentes</b> Disminución del apetito</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><b>Muy frecuentes</b> Mareo, Cefalea, Disgeusia</p>	<p><b>Poco frecuentes</b> Mareo, Cefalea</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<p><b>Muy frecuentes</b> Tos<sup>a</sup></p>	<p><b>Poco frecuentes</b> Tos<sup>a</sup></p>
Trastornos gastrointestinales	<p><b>Muy frecuentes</b> Vómitos, Diarrea, Náuseas, Dispepsia</p> <p><b>Frecuentes</b> Estomatitis, Dolor en la parte superior del abdomen</p>	<p><b>Frecuentes</b> Vómitos, Diarrea, Náuseas</p> <p><b>Poco frecuentes</b> Estomatitis, Dolor en la parte superior del abdomen</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><b>Muy frecuentes</b> Fatiga (incluyendo astenia)</p>	<p><b>Frecuentes</b> Fatiga (incluyendo astenia)</p>

Exploraciones complementarias	<b>Frecuentes</b> Aumento de creatinina en sangre	<b>Poco frecuentes</b> Aumento de creatinina en sangre
	<b>Poco Frecuentes</b> Elevación del volumen corpuscular medio	

<sup>a</sup> Anemia incluye los términos preferidos (TPs) de anemia, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos, eritropenia y disminución del hematocrito; Neutropenia incluye TPs de neutropenia, granulocitopenia, disminución del recuento de granulocitos y disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia febril, infección neutropénica y sepsis neutropénica; Trombocitopenia incluye TPs de trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas y disminución de la producción de plaquetas; Leucopenia incluye TPs de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos; Linfopenia incluye TPs de linfopenia, disminución del recuento de linfocitos y disminución del porcentaje de linfocitos; Tos incluye TPs de tos y tos productiva; Exantema incluye TPs de exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema exfoliativo y eritema generalizado. Hipersensibilidad incluye TPs de hipersensibilidad e hipersensibilidad al medicamento. Dermatitis incluye TPs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Toxicidad hematológica*

Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas fueron generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2). No obstante, se notificaron acontecimientos CTCAE grado 3 y superior. La anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado  $\geq 3$  notificada en ensayos clínicos. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de anemia fue aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimientos CTCAE grado  $\geq 3$ ). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (ver sección 4.2) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En SOLO2, la incidencia de reacciones adversas de anemia fue del 43,6% (CTCAE grado  $\geq 3$  19,5%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 16,9%, 8,2% y 3,1%, respectivamente. El 17,9% de las pacientes tratadas con olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las disminuciones en la hemoglobina. En los ensayos clínicos con Lynparza la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado  $\geq 2$  respecto al valor inicial fue del 20% para hemoglobina, del 15% para neutrófilos absolutos, del 5% para plaquetas, del 30% para linfocitos y del 20% para leucocitos (todo porcentaje aproximado).

La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde valores inicialmente bajos o normales hasta por encima del LSN, fue aproximadamente del 55%. Los niveles parecían volver a la normalidad después de la interrupción del tratamiento y no parecían tener ninguna consecuencia clínica.

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

#### *Otros hallazgos de laboratorio*

En ensayos clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado  $\geq 2$  respecto al valor inicial de creatinina en sangre, fue aproximadamente del 15%. Los datos de un estudio controlado con placebo, doble ciego, mostraron una mediana de incremento de hasta el 23% con respecto al valor inicial, permaneciendo constante a lo largo del tiempo y volviendo al valor inicial después de la interrupción del tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. El 90% de las pacientes tenían valores de creatinina de CTCAE grado 0 al inicio y el 10% eran de CTCAE grado 1 al inicio.

#### *Náuseas y vómitos*

Generalmente se comunicaron náuseas muy temprano, con la primera aparición durante el primer mes del tratamiento con Lynparza en la mayoría de las pacientes. Se comunicaron vómitos temprano, con la

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

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

#### Otras poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados sobre seguridad en pacientes de edad avanzada (edad  $\geq 75$  años) y en pacientes no caucásicas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

La experiencia de sobredosis con olaparib es limitada. En un pequeño número de pacientes que tomaron una dosis diaria de hasta 900 mg de comprimidos de olaparib durante dos días no se notificaron reacciones adversas inesperadas. No se han establecido los síntomas de sobredosis y no hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Lynparza. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y deben tratar a la paciente sintomáticamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos, otros fármacos antineoplásicos, código ATC: L01XX46

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSBs) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR) es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En cánceres en los que hay ausencia de componentes de HRR, tales como *BRC1* ó 2 funcionales, las DSBs del ADN no se pueden reparar de forma exacta o efectiva. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a

las células normales. En ausencia de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*, la vía de la HRR puede estar comprometida por otros mecanismos, aunque la aberración causante y la penetrancia no ha sido totalmente elucidada. La ausencia de una vía HRR totalmente funcional es uno de los determinantes clave de la sensibilidad a platino en el cáncer de ovario y en otros cánceres.

En modelos *in vivo* *BRCA1/2* deficientes, la administración de olaparib tras el tratamiento con platino dio como resultado un retraso en la progresión del tumor y un aumento en la supervivencia global frente al tratamiento solo con platino que se correlacionó con el período de tratamiento de mantenimiento con olaparib.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Cáncer de ovario en recaída platino-sensible (PSR)

##### *Estudio SOLO2 (D0816C00002)*

La seguridad y la eficacia de olaparib como tratamiento de mantenimiento fueron estudiadas en un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario en recaída, sensible a platino (PSR), con mutación germinal *BRCA1/2*. El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Lynparza (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] dos veces al día) administrado hasta progresión, respecto a placebo en 295 pacientes con cáncer de ovario PSR seroso de alto grado o endometroide (aleatorización 2:1: 196 con olaparib y 99 con placebo) que estaban en respuesta (RC [respuesta completa] o RP [respuesta parcial]) después de completar la quimioterapia con platino.

Se incluyeron pacientes que han recibido dos o más pautas de tratamiento que incluyen platino y aquellas cuya enfermedad había recurrido en >6 meses tras completar la penúltima quimioterapia basada en platino. Las pacientes no podían haber recibido tratamiento previo con olaparib ni otro tratamiento con inhibidor del PARP. Las pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el tratamiento inmediatamente anterior a la aleatorización.

Todas las pacientes tenían evidencia de mutación germinal *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) al inicio. Las pacientes con mutaciones *BRCA1/2* fueron identificadas mediante análisis de sangre utilizando un test local o un análisis central Myriad o mediante análisis de una muestra del tumor utilizando un test local. En el 4,7% (14/295) de las pacientes aleatorizadas se detectaron grandes reordenamientos en los genes *BRCA1/2*.

Las características basales y demográficas estaban en general bien equilibradas entre los brazos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 56 años en ambos brazos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en >80% de las pacientes. El tipo histológico más frecuente fue el seroso (>90%), la histología endometrioide se notificó en el 6% de las pacientes. En el brazo con olaparib el 55% de las pacientes tuvieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 45% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. En el brazo con placebo, el 61% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 39% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. La mayoría de las pacientes tenían estado funcional ECOG de 0 (81%); no hay datos en pacientes con estado funcional de 2 a 4. El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y >6-12 meses en el 40%. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 47% de las pacientes y parcial en el 53%. En los brazos de olaparib y placebo, el 17% y el 20% de las pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con bevacizumab.

La variable principal fue supervivencia libre de progresión (PFS) determinada por la evaluación del investigador utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2); OS (supervivencia global), tiempo desde la aleatorización hasta la interrupción del

tratamiento o fallecimiento (TDT), tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia antineoplásica siguiente o fallecimiento (TFST), tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la segunda terapia antineoplásica siguiente o fallecimiento (TSST); y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

El estudio cumplió su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador para olaparib en comparación con placebo, con un hazard ratio (HR) de 0,30 (IC 95%: 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ; mediana de 19,1 meses para olaparib vs. 5,5 meses para placebo). La evaluación de PFS realizada por el investigador fue respaldada con una revisión radiológica central independiente ciega de PFS (HR 0,25; IC del 95%: 0,18-0,35;  $p < 0,0001$ ; mediana de 30,2 meses para olaparib y 5,5 meses para placebo). A los 2 años, el 43% de las pacientes tratadas con olaparib permanecieron libres de progresión en comparación con solo el 15% de las pacientes tratadas con placebo.

En la Tabla 2 y en la Figura 1, se presenta un resumen de los resultados de los objetivos principales para las pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCA1/2m* en el estudio SOLO2.

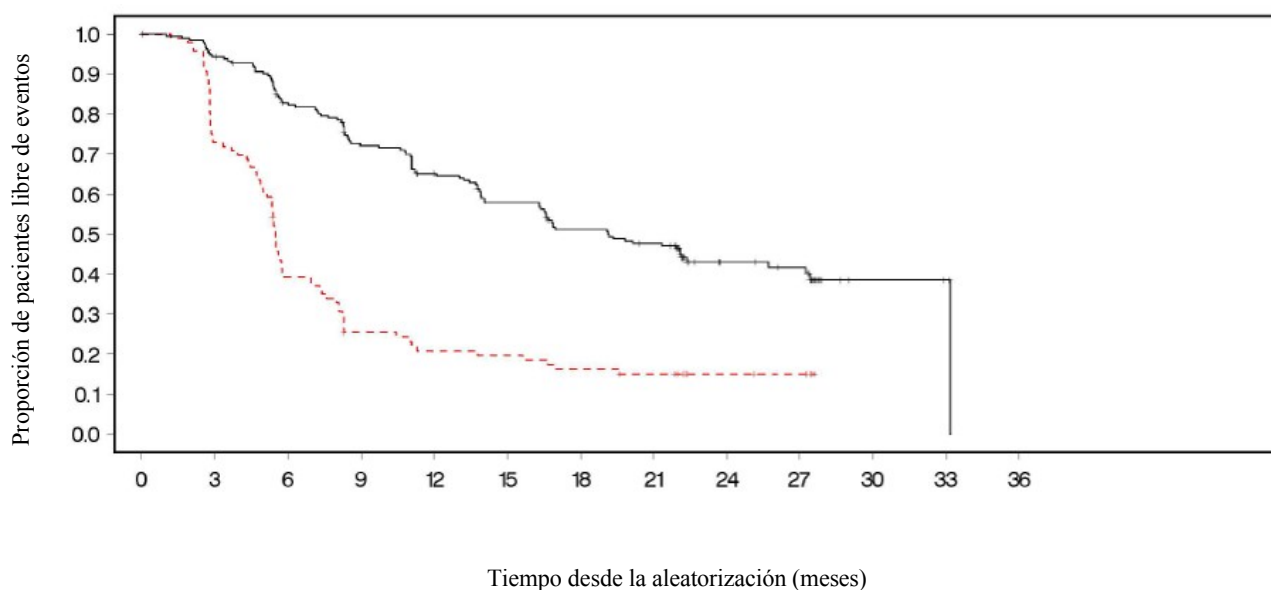
Tabla 2 Resumen de los resultados de los objetivos principales para pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCA1/2m* en el estudio SOLO2

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
<b>PFS (63% madurez)</b>		
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC 95%) <sup>a</sup>	0,30 (0,22-0,41)	
Valor p (bilateral)	$p < 0,0001$	

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio. Un valor  $< 1$  favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia basada en platino como covariables.

bd Dos veces al día; PFS supervivencia libre de progresión; IC intervalo de confianza

Figura 1 SOLO2: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con cáncer de ovario *gBRCA1/2m* PSR (63% de madurez-evaluación del investigador)



----- Placebo bd ----- Olaparib 300 mg bd

Número de pacientes en riesgo:

196	182	156	134	118	104	89	82	30	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg bd
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	0	Placebo bd

bd: dos veces al día; PFS: Supervivencia Libre de Progresión

Las variables secundarias TFST y PFS2 demostraron una mejoría persistente y estadísticamente significativa para olaparib en comparación con placebo (Tabla 3).

Tabla 3: Resumen de resultados de los objetivos secundarios clave para pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCA1/2m* en SOLO2.

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

\* No controlado para multiplicidad

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP) y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia basada en platino como covariables.

bd Dos veces al día; NR no alcanzado; IC intervalo de confianza; PFS2 Tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o fallecimiento; TFST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o fallecimiento.

De las pacientes incluidas en el ensayo con enfermedad medible (lesiones diana al inicio), el 41% alcanzó una tasa de respuesta objetiva en el brazo de Lynparza frente al 17% en el brazo de placebo. De las pacientes tratadas con Lynparza que entraron en el ensayo con evidencia de enfermedad (lesiones diana o no diana al inicio), el 15,0% experimentó respuesta completa, en comparación con el 9,1% de las pacientes en el brazo placebo.

En el momento del análisis de PFS, la mediana de la duración del tratamiento fue 19,4 meses para olaparib y 5,6 meses para placebo. La mayoría de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento con la dosis inicial de olaparib 300 mg bd. La incidencia de interrupciones, reducciones, suspensiones de la dosis debido a un acontecimiento adverso fue 45,1%, 25,1% y 10,8%, respectivamente. Las interrupciones de la dosis ocurrieron más frecuentemente dentro de los 3 primeros meses de tratamiento y las reducciones de la dosis dentro de los 3-6 primeros meses de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción o reducción de la dosis fueron anemia, náuseas y vómitos.

Los resultados informados por la paciente (PRO) indican que no hay diferencia para las pacientes tratadas con olaparib en comparación con placebo, evaluada como el cambio desde el inicio en el Índice de Resultados del Ensayo (TOI) de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Ovario (FACT-O).

*Estudio 19 (D0810C00019)*

La seguridad y la eficacia de olaparib en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario PSR, incluyendo pacientes con cáncer de trompa de Falopio o peritoneal primario, tras terapia con dos o más pautas de tratamiento previos de quimioterapia basada en platino, fue evaluada en un gran estudio Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio 19). El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con cápsulas de Lynparza (400 mg [8 x 50 mg cápsulas] dos veces al día) administrado hasta la progresión respecto a placebo en 265 (136 olaparib y 129 placebo) pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado PSR que estaban en respuesta (RC o RP) tras finalizar quimioterapia basada en platino. La variable principal fue PFS basada en la evaluación del investigador mediante los RECIST 1.0. Las variables secundarias de eficacia incluyeron OS, tasa de control de la enfermedad (DCR) definida como RC/RP + SD (enfermedad estable) confirmadas, HRQoL y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios de TFST y TSST.

Se incluyeron pacientes cuya enfermedad había recurrido >6 meses después de completar la penúltima quimioterapia basada en platino. Para la inclusión no se requería evidencia de mutación *BRCA1/2* (para algunas pacientes el estado mutacional *BRCA* fue determinado retrospectivamente). Las pacientes no podían haber recibido previamente olaparib ni otro tratamiento inhibidor del PARP. Las pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el tratamiento inmediatamente anterior a la aleatorización. El retratamiento con olaparib no se permitió tras progresión en tratamiento con olaparib.

Las pacientes con mutaciones *BRCA1/2* fueron identificadas mediante un test germinal en sangre utilizando un test local o un análisis central Myriad o mediante un test a partir de una muestra tumoral realizado por Foundation Medicine. En el 7,4% (10/136) de las pacientes aleatorizadas se detectaron grandes reordenamientos en los genes *BRCA1/2*.

Las características basales y demográficas estaban en general bien equilibradas entre los brazos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 59 años en ambos brazos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en el 86% de las pacientes. En el brazo con olaparib, el 44% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 56% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. En el brazo placebo el 49% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 51% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. La mayoría de las pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (77%); no hay datos en pacientes con estado funcional de 2 a 4. El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y >6-12 meses en el 40% de las pacientes. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 45% de las pacientes y parcial en el 55%. En los brazos de olaparib y placebo, el 6% y el 5% de las pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con bevacizumab.

El estudio alcanzó su objetivo principal demostrando mejoría estadísticamente significativa de la PFS para olaparib en comparación con placebo en la población global con un HR de 0,35 (IC 95%: 0,25-0,49;  $p < 0,00001$ ; mediana de 8,4 meses para olaparib frente a 4,8 meses para placebo). En el análisis final de OS (fecha de corte de datos [DCO] de 9 de mayo de 2016) al 79% de madurez, el hazard ratio comparando olaparib con placebo fue de 0,73 (IC 95%: 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  (no se alcanzó el nivel predefinido de significación de  $< 0,0095$ ); mediana de 29,8 meses para olaparib frente a 27,8 meses para placebo). En el grupo tratado con olaparib, el 23,5% ( $n=32/136$ ) de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante  $\geq 2$  años, comparado con el 3,9% ( $n=5/128$ ) de las pacientes con placebo. Aunque el número de pacientes era limitado, el 13,2% ( $n=18/136$ ) de las pacientes en el grupo tratado siguieron recibiendo tratamiento durante  $\geq 5$  años, comparado con el 0,8% ( $n=1/128$ ) en el grupo placebo.

El análisis de subgrupos previamente planificado identificó pacientes con cáncer de ovario *BRCA1/2*-mutadas ( $n = 136, 51.3\%$ ; incluidas 20 pacientes identificadas con mutación somática tumoral *BRCA1/2*) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib. También se observó beneficio en pacientes con *BRCA1/2* wild-type/variantes de significado incierto (*BRCA1/2 wt/VUS*), aunque de menor magnitud. No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupos.



En la Tabla 4 y en la Figura 2 se presenta un resumen de los resultados de los objetivos principales para las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCAl/2*-mutadas y *BRCAl/2 wt/VUS* y para todas las pacientes en el Estudio 19.

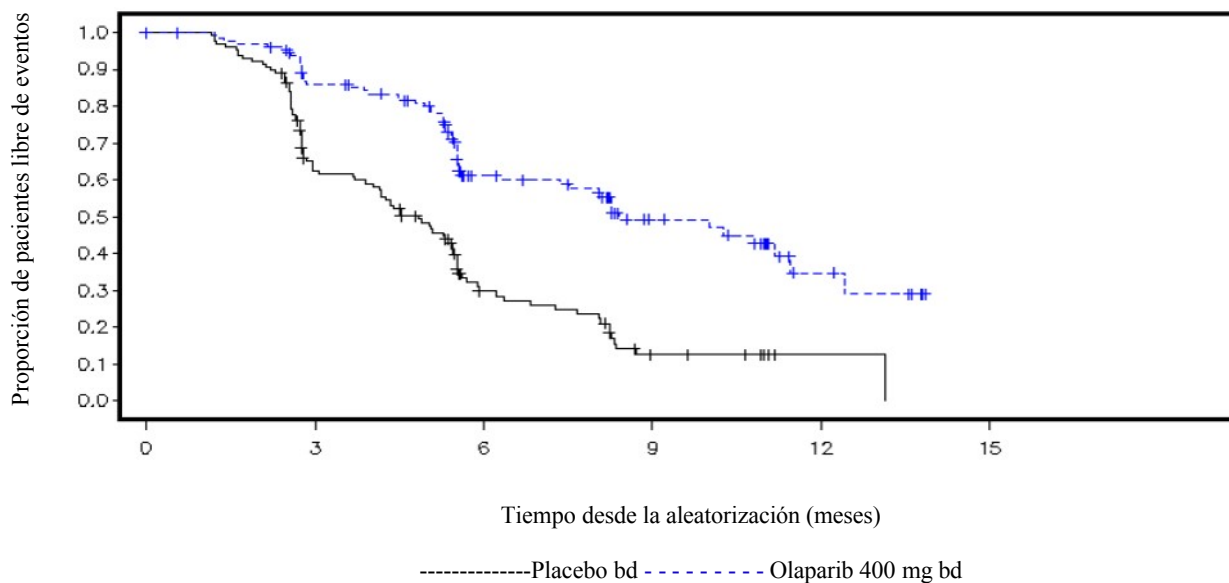
Tabla 4 Resumen de los resultados de los objetivos principales para todas las pacientes con cáncer de ovario PSR y para las pacientes *BRCAl/2*-mutadas y *BRCAl/2 wt/VUS* en el estudio 19

	Todas las pacientes <sup>a</sup>		<i>BRCAl/2</i> -mutadas		<i>BRCAl/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo
<b>PFS – DCO 30 Junio 2010</b>						
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (CI 95%) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Valor p (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

<sup>a</sup> Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: *BRCAl/2* mutadas, *BRCAl/2 wt/VUS* y estatus *BRCAl/2* desconocido (11 pacientes con estatus desconocido, no mostrados como un subgrupo separado en la tabla).

<sup>b</sup> HR = Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con factores para tratamiento, origen étnico, sensibilidad a platino y respuesta al último tratamiento con platino.  
bd Dos veces al día; PFS supervivencia libre de progresión; DCO fecha de corte de los datos; IC intervalo de confianza;

Figura 2 Estudio 19: Curva de Kaplan Meier de PFS en el FAS (58% de madurez-evaluación del investigador) DCO 30 de junio de 2010



Número de pacientes en riesgo:

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

bd Dos veces al día; DCO Fecha de Corte de los Datos; FAS Grupo Completo de Análisis; PFS Supervivencia Libre de Progresión

En la Tabla 5 y en la Figura 3 se presenta un resumen de los resultados de los objetivos secundarios clave para las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 wt/VUS* y para todas las pacientes en el Estudio 19.

Tabla 5: Resumen de los resultados de los objetivos secundarios clave para todas las pacientes con cáncer de ovario PSR y para las pacientes *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 wt/VUS* en el estudio 19

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

\* No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupos o para todas las pacientes TFST.

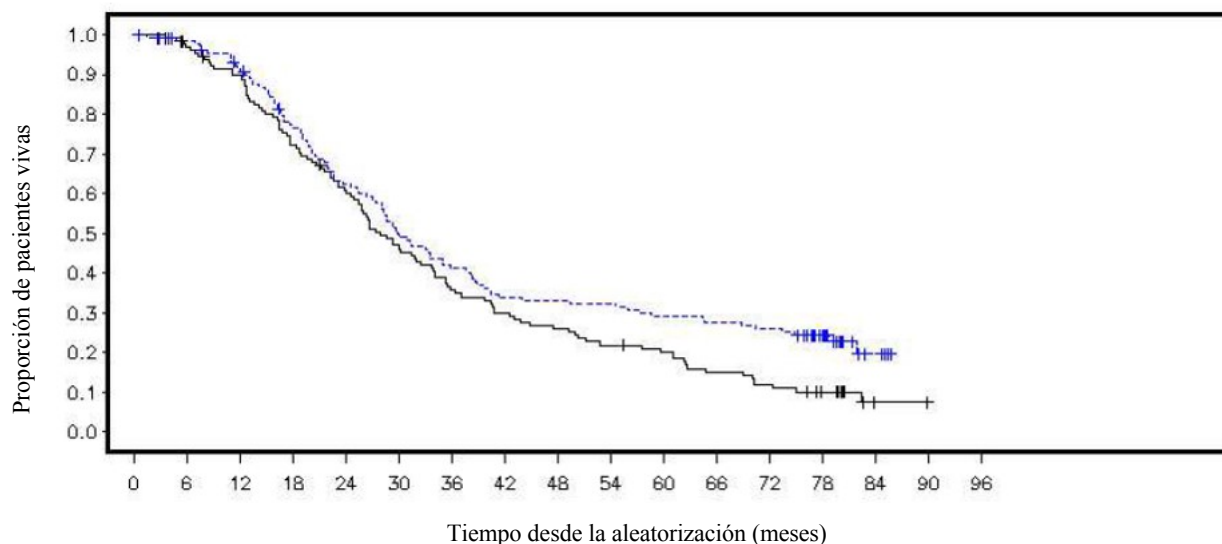
<sup>a</sup> Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: *BRCA1/2* mutadas, *BRCA1/2 wt/VUS* y estado *BRCA1/2* desconocido (11 pacientes con estado desconocido, no mostrado como un subgrupo separado en la tabla).

<sup>b</sup> HR = Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con factores para tratamiento, origen étnico, sensibilidad a platino y respuesta al último tratamiento con platino.

<sup>c</sup> Aproximadamente una cuarta parte de las pacientes tratadas con placebo en el subgrupo *BRCA* mutado (14/62; 22,6%) recibieron posteriormente un inhibidor de PARP.

bd Dos veces al día; OS supervivencia global; DCO fecha de corte de los datos; IC intervalo de confianza; TFST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la segunda terapia siguiente o fallecimiento.

Figura 3 Estudio 19: Gráfico de Kaplan Meier de OS en el FAS (79% de madurez) DCO 09 de mayo de 2016



Número de pacientes en riesgo:

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparib 400 mg bd
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

bd Dos veces al día; DCO Fecha de Corte de Datos; FAS Grupo Completo de Análisis; OS Supervivencia Global

En el momento de análisis de PFS, la mediana de la duración del tratamiento fue 8 meses para olaparib y 4 meses para placebo. La mayoría de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento con la dosis inicial de olaparib de 400 mg bd. La incidencia de interrupciones, reducciones, suspensiones debido a un acontecimiento adverso fue 36,4%, 25,7% y 5,9%, respectivamente. Las interrupciones y reducciones de dosis ocurrieron más frecuentemente dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción o reducción de la dosis fueron náuseas, anemia, vómitos, neutropenia y fatiga. La incidencia de la reacción adversa de anemia fue del 22,8% (CTCAE grado $\geq$ 3: 7,4%).

Los resultados informados por la paciente (PRO) indican que no hay diferencia para las pacientes tratadas con olaparib en comparación con placebo, medibles por las tasas de mejora y empeoramiento en el Índice de Resultados del Ensayo (TOI) y el Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-puntuación total cuestionario sobre el cáncer de ovario (total FACT-O).

Cáncer de mama metastático HER2 negativo con mutación en gBRCA1/2  
Estudio OlympiAD (D0819C00003)

La seguridad y eficacia de olaparib fueron estudiadas en un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, abierto y controlado (OlympiAD), en pacientes que tenían cáncer de mama metastático, HER2 negativo, con mutaciones gBRCA1/2. En este estudio 302 pacientes con mutación gBRCA documentada dañina o con indicios de serlo, fueron aleatorizados 2:1 para recibir Lynparza (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] dos veces al día) o quimioterapia a elección del investigador (capecitabina el 42%, eribulina el 35% o vinorelbina el 17%) hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes con mutaciones BRCA1/2 fueron identificados mediante un test germinal en sangre utilizando un test local o un análisis central Myriad. Los pacientes fueron estratificados en base a: haber recibido tratamiento previo con quimioterapia para el cáncer de mama metastático (sí/no), receptor hormonal (HR) positivo frente a triple negativo (TNBC), tratamiento previo con platino para el cáncer de mama (sí/no). La variable principal fue la PFS basada en la revisión central independiente ciega (BICR) usando RECIST 1.1. Las variables secundarias incluyeron PFS2, OS, tasa de respuesta objetiva (ORR) y HRQoL.

Los pacientes debían haber recibido tratamiento con una antraciclina, salvo contraindicación, y un taxano bien en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica. Los pacientes con tumores HR+ (ER y/o PgR positivo) debían haber recibido y progresado al menos a una terapia endocrina (adyuvante o metastásica) o haber presentado una enfermedad para la que no se considera apropiado el tratamiento endocrino, a criterio médico. Se permitió la terapia previa con platino para el tratamiento metastásico, siempre y cuando no hubiese evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino, y para el tratamiento (neo)adyuvante, si la última dosis fue recibida al menos 12 meses antes de la aleatorización. No se permitió tratamiento previo con un inhibidor PARP, incluido olaparib.

Las características demográficas y basales estaban en general bien equilibradas entre el brazo de olaparib y el comparador (ver Tabla 6).

Tabla 6 Características demográficas y basales de los pacientes en OlympiAD

	<b>Olaparib 300 mg bd n=205</b>	<b>Quimioterapia n=97</b>
<b>Edad - años (mediana)</b>	44	45
<b>Género (%)</b>		
Femenino	200 (98)	95 (98)
Masculino	5 (2)	2 (2)
<b>Raza (%)</b>		
Blanca	134 (65)	63 (65)
Asiática	66 (32)	28 (29)
Otra	5 (2)	6 (6)
<b>Estado funcional ECOG (%)</b>		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
<b>Clasificación global de la enfermedad</b>		
Metastásica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzada	0	0
<b>Cáncer de mama metastásico de novo (%)</b>	26 (13)	12 (12)
<b>Estado de receptores hormonales (%)</b>		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
<b>Tipo de mutación gBRCA (%)</b>		
<i>gBRCA1</i>	117 (57)	51 (53)
<i>gBRCA2</i>	84 (41)	46 (47)
<i>gBRCA1</i> y <i>gBRCA2</i>	4 (2)	0
<b>≥2 Sitios con metástasis (%)</b>	159 (78)	72 (74)
<b>Localización de la metástasis (%)</b>		
Solo ósea	16 (8)	6 (6)
Otra	189 (92)	91 (94)

<b>Enfermedad medible (%)</b>	167 (82)	66 (68)
<b>Enfermedad con progresión en el momento de la aleatorización (%)</b>	159 (78)	73 (75)
<b>Clasificación global de la enfermedad</b>		
Metastásica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzada	0	0
<b>Grado del tumor al diagnóstico</b>		
Bien diferenciado (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderadamente diferenciado (G2)	52 (25)	23 (24)
Poco diferenciado (G3)	108 (53)	55 (57)
No diferenciado (G4)	4 (2)	0
No evaluable (GX)	27 (13)	15 (16)
Ausente	9 (4)	2 (2)
<b>Número de líneas previas de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico (%)</b>		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
<b>Terapia previa basada en platino (%)</b>		
en (neo)adyuvancia	15 (7)	7 (7)
para la enfermedad metastásica	43 (21)	14 (14)
en (neo)adyuvancia y para la enfermedad metastásica	3 (1)	1 (1)
<b>Tratamiento previo con antraciclinas</b>		
en (neo)adyuvancia	169 (82)	76 (78)
para la enfermedad metastásica	41 (20)	16 (17)
<b>Tratamiento previo con taxanos</b>		
en (neo)adyuvancia	146 (71)	66 (68)
para la enfermedad metastásica	107 (52)	41 (42)
<b>Tratamiento previo con antraciclinas y taxanos</b>		
	204 (99.5)	96 (99)

El 0,5% y el 8% de los pacientes en el brazo de tratamiento y en el comparador, respectivamente, recibieron un inhibidor del PARP como tratamiento subsecuente; el 29% y el 42% de los pacientes, respectivamente, recibieron terapia subsecuente con platino.

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS, el resultado de la variable principal, para los pacientes que recibieron tratamiento con olaparib frente a los pacientes en el brazo comparador (ver Tabla 7 y Figura 4).

Tabla 7 Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación *gBRCA1/2* en OlympiAD

	<b>Olaparib 300 mg bd</b>	<b>Quimioterapia</b>
--	---------------------------	----------------------

<b>PFS (77% madurez) – DCO 09 diciembre 2016</b>		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (IC 95%)	0,58 (0,43-0,80)	
Valor p (bilateral)	p=0,0009	
<b>PFS2 (65% madurez) – DCO 25 Septiembre 2017<sup>b</sup></b>		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (IC 95%)	0,55 (0,39-0,77)	
Valor p (bilateral)	p=0,0005	
<b>OS (64% madurez) – DCO 25 diciembre 2017</b>		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,3 (17,2-21,6) <sup>c</sup>	17,1 (13,9-21,9)
HR (IC 95%)	0,90 (0,66-1,23)	
Valor p (bilateral) <sup>a</sup>	p=0,5131	
<b>ORR confirmada - DCO 09 diciembre 2016</b>		
Número de pacientes con respuesta: Número total de pacientes con enfermedad medible (%)	87:167(52) <sup>d</sup>	15:66 (23)
IC 95%	44,2-59,9	13,3-34,7
<b>DoR – DCO 09 diciembre 2016</b>		
Mediana, meses	6,9 (4,2-10,2)	7,9 (4,5-12,2)

<sup>a</sup> Basado en un modelo de log Rank estratificado.

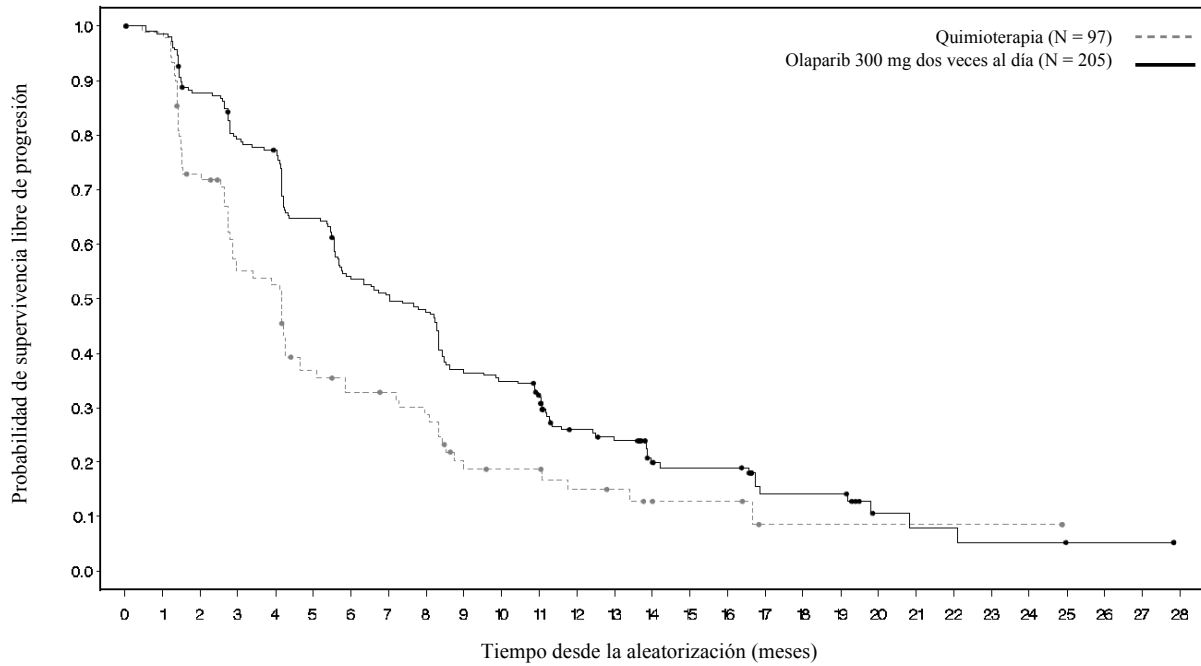
<sup>b</sup> Análisis post-hoc.

<sup>c</sup> La mediana del tiempo de seguimiento en los pacientes censurados fue 25,3 meses para olaparib frente a 26,3 meses para el comparador.

<sup>d</sup> Las respuestas confirmadas (por BICR) se definieron como respuestas registradas como RC/RP, confirmadas por imagen repetida al menos 4 semanas después de la visita en la que fue observada la respuesta por primera vez. En el brazo de olaparib el 8% de los pacientes con enfermedad medible tuvo respuesta completa frente al 1,5% en el brazo comparador; 74/167 (44%) de los pacientes en el brazo de olaparib tuvo respuesta parcial frente a 14/66 (21%) en el brazo de quimioterapia; En el subgrupo de pacientes TNBC la ORR confirmada fue del 48% (41/86) en el brazo de olaparib y del 12% (4/33) para el comparador. En el subgrupo de pacientes HR+ la ORR confirmada fue del 57% (46/81) en el brazo de olaparib y del 33% (11/33) en el brazo comparador.

bd Dos veces al día; IC Intervalo de confianza; DoR Duración de la respuesta; DCO Fecha de corte de los datos; HR Hazard ratio; HR+ Receptor hormonal positivo; ORR Tasa de respuesta objetiva; OS Supervivencia global; PFS Supervivencia libre de progresión; PFS2 Tiempo hasta la segunda progresión o fallecimiento; TNBC Cáncer de mama triple negativo.

Figura 4 OlympiAD: Curva de Kaplan-Meier BICR de PFS en pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación *gBRCA1/2* (madurez del 77%) DCO 09 diciembre 2016



Número de pacientes en riesgo

Olaparib comprimidos de 300 mg dos veces al día

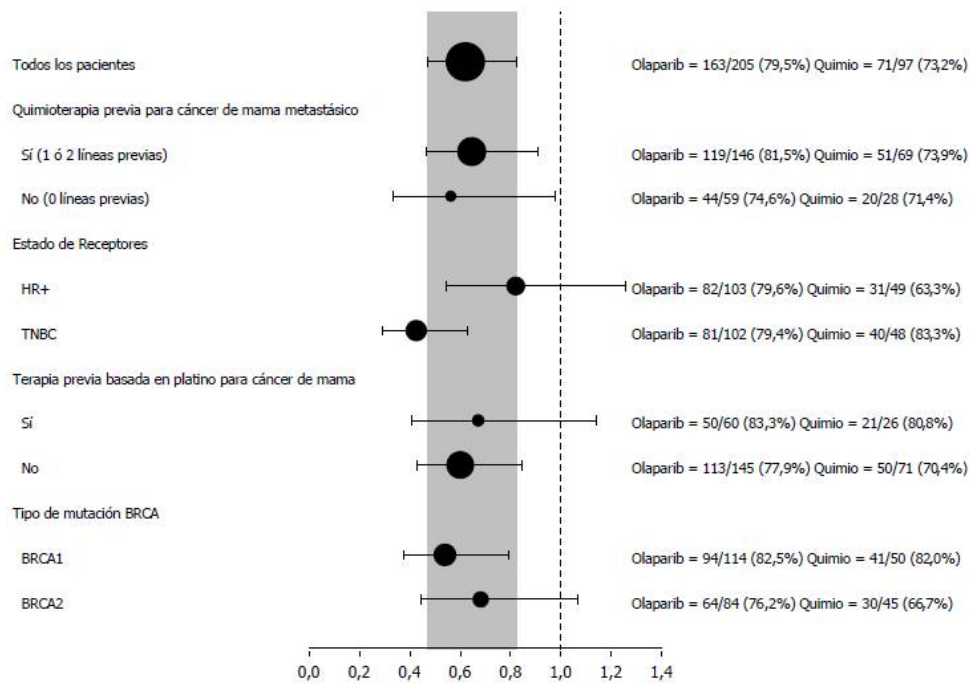
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Quimioterapia

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 1 0 0 0 0

Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes predefinidos (ver figura 5). El análisis de subgrupos indicó beneficio en PFS para olaparib frente al comparador en los subgrupos de pacientes TNBC (HR 0,43%; IC 95%:0,29-0,63, n=152) y HR+ (HR 0,82; IC 95%: 0,55-1,26, n=150).

Figura 5 PFS (BICR), Diagrama de Forest, por subgrupos predefinidos

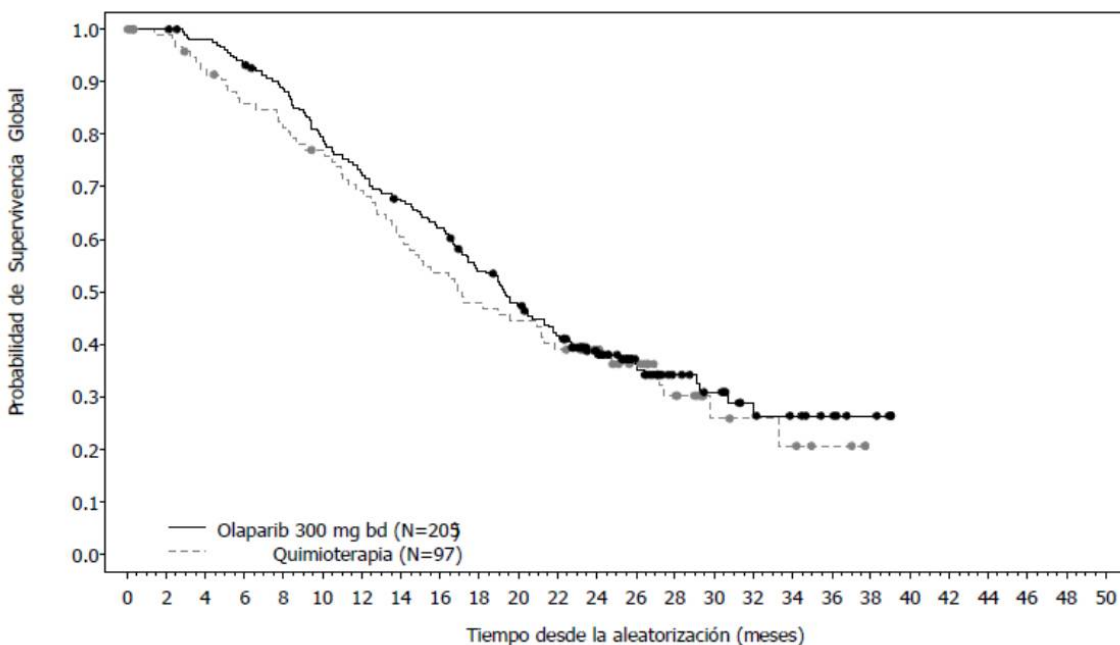


En un análisis post-hoc de subgrupos de pacientes que no habían progresado con quimioterapia distinta de platino, la mediana de PFS en el brazo de olaparib (n=22) fue de 8,3 meses (IC 95% 3,1-16,7) y 2,8 meses (IC 95% 1,4-4,2) en el brazo de quimioterapia (n=16), con un HR de 0,54 (IC 95% 0,24-1,23). Sin embargo, el número de pacientes es muy limitado para extraer conclusiones relevantes sobre la eficacia en este subgrupo.

Siete pacientes masculinos fueron aleatorizados (5 con olaparib y 2 con comparador). En el momento del análisis de PFS, 1 paciente tuvo respuesta parcial confirmada con una duración de la respuesta de 9,7 meses en el brazo de olaparib. No hubo respuestas confirmadas en el brazo comparador.

Figura 6 OlympiAD: Diagrama de Kaplan-Meier de OS en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación *gBRCA1/2* (madurez del 64%) DCO 25 Septiembre 2017





Número de pacientes en riesgo:

205	205	199	189	178	159	146	134	124	106	92	79	55	36	23	18	11	9	6	3	0	Olaparib 300 mg bd
97	92	85	78	74	69	62	54	48	43	40	35	30	23	15	6	5	4	2	0	0	Quimioterapia

El análisis de OS en pacientes sin quimioterapia previa para el cáncer de mama metastásico indicó beneficio en estos pacientes con un HR de 0,45% (IC 95% 0,27-0,77), mientras que para las líneas tratamiento posteriores el HR excedió de 1.

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de olaparib, a la dosis de 300 mg en comprimidos, se caracteriza por un aclaramiento plasmático aparente de ~7 L/h, un volumen de distribución aparente de ~158 L y una semivida terminal de 15 horas. En dosis múltiples, se observó una tasa de acumulación del AUC de 1,8 y la PK pareció ser dependiente del tiempo en pequeña medida.

### Absorción

Tras la administración oral de olaparib mediante la formulación en comprimidos (2 x 150 mg), la absorción es rápida alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas normalmente 1,5 horas después de la administración.

La administración concomitante con alimentos ralentizó la tasa ( $t_{\text{máx}}$  retrasada 2,5 horas y  $C_{\text{max}}$  reducida aproximadamente un 21%) pero no afectó significativamente a la extensión de la absorción de olaparib (AUC aumentado en un 8%). Consecuentemente, Lynparza puede tomarse con independencia de las comidas (ver sección 4.2).

### Distribución

La unión a proteínas *in vitro* de olaparib es aproximadamente del 82% a 10 µg/mL, que es aproximadamente la  $C_{max}$ .

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

### Biotransformación

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

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

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

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

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales

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

#### *Insuficiencia renal*

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

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15% y la  $C_{max}$  un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la  $C_{max}$  disminuyó un 13%, comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de Lynparza en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh).

#### *Población pediátrica*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Genotoxicidad

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

#### Toxicidad a dosis repetidas

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

#### Toxicología reproductiva

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

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

#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido del comprimido

Copovidona  
Sílice coloidal anhidra  
Manitol

Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro Negro (E172) (comprimidos de 150 mg solamente)

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

4 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su almacenamiento.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster no perforado Alu/Alu que contiene 8 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envase:

56 comprimidos recubiertos con película (7 blísteres).

Envase múltiple que contiene 112 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 56).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB

S-151 85 Södertälje

Suecia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

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

Fecha de la primera autorización: 16 de diciembre de 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

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

El prospecto impreso del medicamento debe incluir el nombre y dirección del Responsable de la fabricación de ese lote.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá completar, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
<p>PAES: Con el fin de confirmar la eficacia de olaparib en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, con mutación <i>BRCA</i>, sensible a platino, en recaída, el TAC debe presentar los resultados del estudio D0816C00002, fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.</p> <p>El informe del ensayo clínico debe ser presentado en:</p>	<p>Junio 2020</p>
<p>PAES: Con el fin de definir de forma adicional la eficacia de olaparib en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado, con mutación <i>BRCA</i> somática, en recaída, sensible a platino, el TAC debe realizar y presentar los resultados del estudio de fase IV, abierto, brazo único, no aleatorizado, multicéntrico en pacientes con cáncer de ovario sensible a platino, en recaída, que están en respuesta completa o parcial después de quimioterapia basada en platino y que conlleva la pérdida de la función de la(s) mutación(es) <i>BRCA</i> germinal(es) o somática(s).</p> <p>El informe del ensayo clínico debe ser presentado en:</p>	<p>Septiembre 2018</p>
<p>PAES: Con el fin de caracterizar de forma adicional la eficacia de olaparib en pacientes con cáncer de ovario de alto grado, en recaída, sensible a platino (PSR) con mutación <i>BRCA</i> no germinal, como tratamiento de mantenimiento e investigar biomarcadores predictivos dentro de este grupo de pacientes, el TAC debe presentar los resultados del estudio D0816C00020 (OPINION), un estudio fase IIIb multicéntrico, abierto, de un solo brazo, del tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario PSR con mutación <i>BRCA</i> no germinal que están en respuesta completa o parcial tras quimioterapia basada en platino.</p> <p>El informe del ensayo clínico debe ser presentado en:</p>	<p>Junio 2021</p>



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 50 mg cápsulas duras  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura  
448 cápsulas (4 frascos de 112 cápsulas)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar las cápsulas por comprimidos de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

lynparza 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**FRASCO/ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 50 mg cápsulas duras  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura  
112 cápsulas

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar las cápsulas por comprimidos de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar los comprimidos por cápsulas de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar los comprimidos por cápsulas de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN EXTERIOR del ENVASE MÚLTIPLE – incluye blue box**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar los comprimidos por cápsulas de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTÓN EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE - incluye blue box**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar los comprimidos por cápsulas de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CARTÓN INTERIOR – sin blue box**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar los comprimidos por cápsulas de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

lynparza 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CARTÓN INTERIOR – sin blue box**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película  
olaparib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de olaparib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No cambiar los comprimidos por cápsulas de Lynparza a menos que se lo indique su médico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/959/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

lynparza 150 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN EL BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 100 mg comprimidos  
olaparib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN EL BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lynparza 150 mg comprimidos  
olaparib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Lynparza 50 mg cápsulas duras olaparib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Lynparza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lynparza
3. Cómo tomar Lynparza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lynparza
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Lynparza y para qué se utiliza**

##### **Qué es Lynparza y cómo actúa**

Lynparza contiene el principio activo olaparib. Olaparib es un tipo de medicamento para el cáncer, denominado inhibidor del PARP (inhibidor de la polimerasa poli [adenosina difosfato-ribosa]).

En pacientes con mutaciones (cambios) en ciertos genes llamados *BRCA* (gen del cáncer de mama), las cuales presentan riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, los inhibidores del PARP son capaces de desencadenar la muerte de células cancerosas bloqueando una enzima que ayuda a reparar el ADN.

##### **Para qué se utiliza Lynparza**

Lynparza se utiliza para el tratamiento de un tipo de cáncer de ovario denominado “cáncer de ovario *BRCA* mutado”. Se emplea después de que el cáncer haya respondido al tratamiento previo con quimioterapia estándar basada en platino. Se realiza una prueba para determinar si usted padece un cáncer *BRCA* mutado.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lynparza**

##### **No tome Lynparza**

- si es alérgica a olaparib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si está en periodo de lactancia (consulte la sección 2 de este prospecto para obtener más información).

No tome Lynparza si algo de lo anterior es aplicable a usted. Si no está segura, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Lynparza.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar o durante el tratamiento con Lynparza:

- si usted tiene un recuento sanguíneo bajo en los análisis. Estos pueden ser recuentos bajos de glóbulos rojos o de glóbulos blancos, o bajo recuento de plaquetas. Ver sección 4 para más información sobre estos efectos adversos, incluyendo los signos y síntomas a los que usted necesita prestar atención (por ejemplo, fiebre o infección, hematomas o sangrado). Raramente, estos pueden ser un signo de un problema más grave de la médula ósea tal como “Síndrome Mielodisplásico” (SMD) o “Leucemia Mieloide Aguda” (LMA).
- si usted nota cualquier nuevo síntoma o empeoramiento en la dificultad para respirar, tos o sibilancia (sonido silbante que se produce al respirar). Un pequeño número de pacientes tratadas con Lynparza comunicaron inflamación de los pulmones (neumonitis). La neumonitis es una enfermedad grave que a menudo puede requerir tratamiento en el hospital.

Si usted piensa que algo de esto podría aplicarle a usted, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes o durante el tratamiento con Lynparza.

### **Pruebas y controles**

Su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Lynparza.

Usted tendrá un análisis de sangre:

- antes de empezar el tratamiento
- cada mes, durante el primer año de tratamiento
- a intervalos regulares, decididos por su médico, tras el primer año de tratamiento.

Si su recuento sanguíneo desciende a un nivel bajo, usted podría necesitar una transfusión sanguínea (en la que le administrarán sangre nueva o hemoderivados de un donante).

### **Otros medicamentos y Lynparza**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y medicamentos a base de plantas. Esto es porque Lynparza puede afectar a la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre Lynparza.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando o pudiera que tomar cualquiera de los siguientes medicamentos:

- cualquier otro medicamento contra el cáncer
- una vacuna o un medicamento que suprime el sistema inmunitario, ya que es posible que deba ser vigilado estrechamente
- itraconazol, fluconazol - utilizado para las infecciones por hongos
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - utilizados para las infecciones bacterianas
- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapina, efavirenz - utilizados para las infecciones víricas, incluyendo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - utilizados para las infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis (TB)

- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - utilizados como sedantes o para tratar crisis (convulsiones) y epilepsia
- remedios a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - utilizado principalmente para la depresión
- digoxina, diltiazem, furosemida, verapamilo, valsartán – utilizados para tratar enfermedades del corazón o hipertensión arterial
- bosentan – utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar
- estatinas, por ejemplo simvastatina, pravastatina, rosuvastatina – utilizadas para disminuir los niveles de colesterol en la sangre
- dabigatran – utilizado para diluir la sangre
- glibenclamida, metformina, repaglinida – utilizados para tratar la diabetes
- alcaloides ergotamínicos – utilizados para tratar migrañas y dolores de cabeza
- fentanilo – utilizado para tratar el dolor producido por el cáncer
- pimizida, quetiapina – utilizada para tratar los problemas de salud mentales
- cisaprida – utilizada para tratar problemas de estómago
- colchicina – utilizada para tratar la gota
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus – utilizados para suprimir el sistema inmune
- metotrexato – utilizado para tratar el cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando cualquiera de los medicamentos anteriores o cualquier otro medicamento. Los medicamentos enumerados anteriormente pueden no ser los únicos que podrían afectar a Lynparza.

### **Toma de Lynparza con bebidas**

No beba zumo de pomelo mientras está en tratamiento con Lynparza. Esto puede afectar a la forma en que funciona el medicamento.

### **Anticoncepción, embarazo y lactancia**

- No debe tomar Lynparza si está embarazada o cree que pudiera estarlo, pues podría dañar al feto.
- No debe quedarse embarazada mientras toma este medicamento. Si usted mantiene relaciones sexuales debe emplear dos métodos anticonceptivos eficaces mientras toma este medicamento y durante 1 mes después de tomar la última dosis de Lynparza. Se desconoce si Lynparza puede afectar a la eficacia de algunos anticonceptivos hormonales. Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo hormonal, ya que su médico podría recomendarle también la adición de un método anticonceptivo no hormonal.
- Se debe realizar una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Lynparza y a intervalos regulares durante el tratamiento y 1 mes después de tomar la última dosis de Lynparza. Si se queda embarazada durante este periodo, consulte inmediatamente a su médico.
- Se desconoce si Lynparza pasa a la leche materna. No debe dar el pecho si está tomando Lynparza, ni durante 1 mes después de tomar la última dosis de este medicamento. Si tiene previsto dar el pecho, informe a su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

Lynparza puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si siente mareo, debilidad o cansancio mientras toma Lynparza, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

## **3. Cómo tomar Lynparza**

Su médico le ha recetado **cápsulas** de Lynparza. Tenga en cuenta que Lynparza también está disponible en **comprimidos** de 100 mg y 150 mg.

- Las dosis de las cápsulas y comprimidos de Lynparza no son las mismas.



- Tomar la dosis incorrecta o un comprimido en lugar de una cápsula podría hacer que Lynparza no funcione correctamente o que tenga más efectos adversos.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Cómo tomar**

- Tome una dosis (8 cápsulas) de Lynparza por vía oral con agua, una vez por la mañana y una vez por la noche.
- Tome Lynparza al menos una hora después de tomar alimentos. Preferiblemente no coma hasta pasadas 2 horas después de tomar Lynparza.

#### **Qué cantidad debe tomar**

- Su médico le indicará cuántas cápsulas de Lynparza debe tomar. Es importante que tome la dosis total recomendada cada día. Siga haciéndolo mientras su médico, farmacéutico o enfermero se lo indique.
- La dosis habitual recomendada es de 8 cápsulas (400 mg) tomadas por vía oral, dos veces al día (un total de 16 cápsulas cada día).

#### **Su médico puede recetarle una dosis diferente si:**

- tiene problemas con sus riñones Se le indicará que tome 6 cápsulas (300 mg) dos veces al día - un total de 12 cápsulas al día.
- usted está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar a Lynparza (ver sección 2).
- tiene ciertos efectos adversos mientras toma Lynparza (ver sección 4). Su médico puede reducir su dosis o suspender el tratamiento, ya sea por un tiempo corto o de manera permanente.

#### **Si toma más Lynparza del que debe**

Si toma más Lynparza de su dosis habitual, consulte con un médico o vaya a un hospital inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Lynparza**

Si olvida tomar Lynparza, debe tomar la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis a la misma hora) para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Informe inmediatamente a su médico si nota algo de lo siguiente:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Sensación de falta de aliento, sensación de mucho cansancio, piel pálida o latido cardiaco acelerado - estos pueden ser síntomas de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia).

**Poco Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas (p.ej., urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo, que son signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad).

**Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- vómitos
- sentirse cansado o débil
- indigestión o acidez (dispepsia)
- pérdida de apetito
- dolor de cabeza
- cambios en el sabor de los alimentos (disgeusia)
- sentirse mareado
- tos
- diarrea - si se vuelve grave, informe a su médico de inmediato.

Efectos adversos **muy frecuentes** que pueden encontrarse en los resultados de un análisis de sangre:

- recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia y neutropenia), que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- sarpullido o sarpullido con picazón sobre la piel hinchada y enrojecida (dermatitis)
- dolor en la boca (estomatitis)
- dolor en la zona del estómago bajo las costillas (dolor abdominal superior)

Efectos adversos **frecuentes** que pueden encontrarse en los resultados de un análisis de sangre:

- disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) - puede notar los siguientes síntomas:
  - moretones o sangrado durante más tiempo de lo normal si se lesiona
- recuento bajo de glóbulos blancos (linfopenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre
- aumento de la creatinina en sangre - esta prueba se usa para verificar el funcionamiento de los riñones.

Efectos adversos **poco frecuentes** que pueden encontrarse en los resultados de un análisis de sangre:

- aumento en el tamaño de los glóbulos rojos (no asociado con ningún síntoma).

Su médico le realizará un análisis de sangre todos los meses durante el primer año de tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Su médico le indicará si hay algún cambio en su análisis de sangre que pueda necesitar tratamiento.

Si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese con su médico de inmediato.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Lynparza**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar. Tirar cualquier cápsula de Lynparza que se haya congelado.

Si lo prefiere, puede conservar las cápsulas de Lynparza fuera de la nevera (por debajo de 30°C) hasta 3 meses. Después de este periodo de tiempo, tire las cápsulas que no haya usado. Se recomienda que anote la fecha en la que saca las cápsulas de la nevera y la fecha después de la cual debe tirarlas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Lynparza**

El principio activo es olaparib. Cada cápsula dura contiene 50 mg de olaparib.

Los demás componentes (excipientes) son:

- Contenido de la cápsula: lauril macrogol-32 glicéridos.
- Cubierta de la cápsula: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), goma gellan (E418), acetato de potasio.
- Tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Lynparza es una cápsula dura, blanca, opaca, marcada con “OLAPARIB 50 mg” y el logotipo de AstraZeneca en tinta negra.

Lynparza se presenta en frascos de plástico HDPE que contienen 112 cápsulas duras. Un envase contiene 448 cápsulas (4 frascos de 112 cápsulas).

### **Titular de la autorización de comercialización**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### **Responsable de la fabricación**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

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

## Prospecto: información para el paciente

### Lynparza 100 mg comprimidos recubiertos con película Lynparza 150 mg comprimidos recubiertos con película olaparib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Lynparza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lynparza
3. Cómo tomar Lynparza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lynparza
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Lynparza y para qué se utiliza**

##### **Qué es Lynparza y cómo actúa**

Lynparza contiene el principio activo olaparib. Olaparib es un tipo de medicamento para el cáncer, denominado inhibidor del PARP (inhibidor de la polimerasa poli [adenosina difosfato-ribosa]).

Los inhibidores de PARP pueden destruir células cancerosas que no son buenas reparando daños del ADN. Estas células cancerosas específicas pueden ser identificadas:

- por la respuesta a la quimioterapia con platino, o
- buscando genes reparadores del ADN que están defectuosos, como los genes *BRCA* (BReast CAncer).

##### **Para qué se utiliza Lynparza**

Lynparza se utiliza para el tratamiento de:

- **cáncer de ovario que ha vuelto a aparecer (en recaída)**. Se puede usar después de que el cáncer haya respondido al tratamiento previo con quimioterapia estándar basada en platino.
- **un cierto tipo de cáncer de mama (*BRCA*-mutado, *HER2*-negativo) que se ha extendido más allá del tumor original**. Usted debe recibir quimioterapia, bien antes o después de que el cáncer se haya extendido.

- Se utiliza un test para conocer si usted tiene un cáncer *BRCA*-mutado.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lynparza

### No tome Lynparza

- si es alérgica a olaparib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está en periodo de lactancia (consulte la sección 2 de este prospecto para obtener más información)

No tome Lynparza si algo de lo anterior es aplicable a usted. Si no está segura, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Lynparza.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar o durante el tratamiento con Lynparza:

- si usted tiene un recuento sanguíneo bajo en los análisis. Estos pueden ser recuentos bajos de glóbulos rojos o de glóbulos blancos, o bajo recuento de plaquetas. Ver sección 4 para más información sobre estos efectos adversos, incluyendo los signos y síntomas a los que usted necesita prestar atención (por ejemplo, fiebre o infección, hematomas o sangrado). Raramente, estos pueden ser un signo de un problema más grave de la médula ósea tal como “Síndrome Mielodisplásico” (SMD) o “Leucemia Mieloide Aguda” (LMA).
- si usted nota cualquier nuevo síntoma o empeoramiento en la dificultad para respirar, tos o sibilancia (sonido silbante que se produce al respirar). Un pequeño número de pacientes tratadas con Lynparza comunicaron inflamación de los pulmones (neumonitis). La neumonitis es una enfermedad grave que a menudo puede requerir tratamiento en el hospital.

Si usted piensa que algo de esto podría aplicarse a usted, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes durante el tratamiento con Lynparza.

### Pruebas y controles

Su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Lynparza.

Usted tendrá un análisis de sangre:

- antes de empezar el tratamiento
- cada mes, durante el primer año de tratamiento
- a intervalos regulares, decididos por su médico, tras el primer año de tratamiento.

Si su recuento sanguíneo desciende a un nivel bajo, usted podría necesitar una transfusión sanguínea (en la que le administrarán sangre nueva o hemoderivados de un donante).

### Otros medicamentos y Lynparza

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y medicamentos a base de plantas. Esto es porque Lynparza puede afectar a la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre Lynparza.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando o tuviera que tomar cualquiera de los siguientes medicamentos:

- cualquier otro medicamento contra el cáncer

- una vacuna o un medicamento que suprime el sistema inmunitario, ya que es posible que deba ser vigilado estrechamente
- itraconazol, fluconazol - utilizado para las infecciones por hongos
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - utilizados para las infecciones bacterianas
- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapina, efavirenz - utilizados para las infecciones víricas, incluyendo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutin - utilizados para las infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis (TB)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - utilizados como sedantes o para tratar crisis (convulsiones) y epilepsia
- remedios a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - utilizado principalmente para la depresión
- digoxina, diltiazem, furosemida, verapamilo, valsartán – utilizados para tratar enfermedades del corazón o hipertensión arterial
- bosentan – utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar
- estatinas, por ejemplo simvastatina, pravastina, rosuvastatina – utilizadas para disminuir los niveles de colesterol en la sangre
- dabigatran – utilizado para diluir la sangre
- glibenclamida, metformina, repaglinida – utilizados para tratar la diabetes
- alcaloides ergotamínicos – utilizados para tratar migrañas y dolores de cabeza
- fentanilo – utilizado para tratar el dolor producido por el cáncer
- pimizida, quetiapina – utilizada para tratar los problemas de salud mentales
- cisaprida – utilizada para tratar problemas de estómago
- colchicina – utilizada para tratar la gota
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus – utilizados para suprimir el sistema inmune
- metotrexato – utilizado para tratar el cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando cualquiera de los medicamentos anteriores o cualquier otro medicamento. Los medicamentos enumerados anteriormente pueden no ser los únicos que podrían afectar a Lynparza.

### **Toma de Lynparza con bebidas**

No beba zumo de pomelo mientras está en tratamiento con Lynparza. Esto puede afectar a la forma en que funciona el medicamento.

### **Anticoncepción, embarazo y lactancia**

Pacientes femeninas:

- No debe tomar Lynparza si está embarazada o cree que podría quedarse embarazada, pues podría dañar al feto.
- No debe quedarse embarazada mientras toma este medicamento. Si usted mantiene relaciones sexuales debe emplear dos métodos anticonceptivos eficaces mientras toma este medicamento y durante 1 mes después de tomar la última dosis de Lynparza. Se desconoce si Lynparza puede afectar a la eficacia de algunos anticonceptivos hormonales. Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo hormonal, ya que su médico podría recomendarle también la adición de un método anticonceptivo no hormonal.
- Se debe realizar una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Lynparza y a intervalos regulares durante el tratamiento y 1 mes después de tomar la última dosis de Lynparza. Si se queda embarazada durante este periodo, debe consultar inmediatamente a su médico.
- Se desconoce si Lynparza pasa a la leche materna. No debe dar el pecho si está tomando Lynparza, ni durante 1 mes después de tomar la última dosis de este medicamento. Si tiene previsto dar el pecho, informe a su médico.



Pacientes masculinos:

- Debe usar preservativo cuando mantenga relaciones sexuales con una pareja femenina, incluso aunque ella esté embarazada, mientras tome Lynparza y durante tres meses después de tomar la última dosis. No se sabe si Lynparza pasa al semen.
- Su compañera femenina debe usar también un método anticonceptivo eficaz.
- No debe donar esperma mientras esté tomando Lynparza ni durante tres meses después de tomar la última dosis.

### **Conducción y uso de máquinas**

Lynparza puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si siente mareo, debilidad o cansancio mientras toma Lynparza, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

**Información sobre otros ingredientes presentes en este medicamento** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada comprimido de 100 mg o de 150 mg; esto es esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Lynparza**

Su médico le ha recetado **comprimidos recubiertos con película** de Lynparza. Tenga en cuenta que Lynparza también está disponible en **cápsulas** de 50 mg.

- Las dosis de los comprimidos y de las cápsulas de Lynparza no son las mismas.
- Tomar la dosis incorrecta o una cápsula en lugar de un comprimido podría hacer que Lynparza no funcione correctamente o que produzca más efectos adversos.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Cómo tomar**

- Trague los comprimidos de Lynparza enteros, con o sin alimentos.
- Tome Lynparza una vez por la mañana y una vez por la noche.
- No mastique, triture, disuelva ni divida los comprimidos ya que esto puede afectar la rapidez con la que el medicamento ingresa a su cuerpo.

#### **Qué cantidad debe tomar**

- Su médico le indicará cuántos comprimidos de Lynparza debe tomar. Es importante que tome la dosis total recomendada cada día. Siga haciéndolo mientras su médico, farmacéutico o enfermero se lo indique.
- La dosis habitual recomendada es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día - un total de 4 comprimidos cada día.

#### **Su médico puede recetarle una dosis diferente si:**

- tiene problemas con sus riñones. Se le indicará que tome 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) dos veces al día - un total de 4 comprimidos al día.
- usted está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar a Lynparza (ver sección 2).
- tiene ciertos efectos adversos mientras toma Lynparza (ver sección 4). Su médico puede reducir su dosis o interrumpir el tratamiento, ya sea por un tiempo corto o de manera permanente.

#### **Si toma más Lynparza del que debe**

Si toma más Lynparza de su dosis habitual, consulte con un médico o vaya a un hospital inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Lynparza**

Si olvida tomar Lynparza, debe tomar la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis a la misma hora) para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe inmediatamente a su médico si nota algo de lo siguiente:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de falta de aliento, sensación de mucho cansancio, piel pálida o latido cardíaco acelerado - estos pueden ser síntomas de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia).

**Poco Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas (p.ej., urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo, que son signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad).

**Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- vómitos
- sentirse cansado o débil
- indigestión o ardor de estómago (dispepsia)
- pérdida de apetito
- dolor de cabeza
- cambios en el sabor de los alimentos (disgeusia)
- sentirse mareado
- tos
- diarrea - si se vuelve grave, informe a su médico de inmediato.

Efectos adversos **muy frecuentes** que pueden encontrarse en los resultados de un análisis de sangre:

- recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia y neutropenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- sarpullido o sarpullido con picazón sobre la piel hinchada y enrojecida (dermatitis)
- dolor en la boca (estomatitis)
- dolor en la zona del estómago bajo las costillas (dolor abdominal superior)

Efectos adversos **frecuentes** que pueden encontrarse en los resultados de un análisis de sangre:

- disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) - puede notar los siguientes síntomas:
  - moretones o sangrado durante más tiempo de lo normal si se lesiona
- recuento bajo de glóbulos blancos (linfopenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre

- aumento de la creatinina en sangre - esta prueba se usa para verificar el funcionamiento de los riñones.

Efectos adversos **poco frecuentes** que pueden encontrarse en los resultados de un análisis de sangre:

- aumento en el tamaño de los glóbulos rojos (no asociado con ningún síntoma).

Su médico le realizará un análisis de sangre todos los meses durante el primer año de tratamiento y a intervalos regulares después de este. Su médico le indicará si hay algún cambio en su análisis de sangre que pueda necesitar tratamiento.

Si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese con su médico de inmediato.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Lynparza**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conserve en el envase original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Lynparza**

El principio activo es olaparib.

- Cada comprimido recubierto con película de Lynparza 100 mg contiene 100 mg de olaparib.
- Cada comprimido recubierto con película de Lynparza 150 mg contiene 150 mg de olaparib.

Los demás componentes (excipientes) son:

- Contenido del comprimido: copovidona, sílice coloidal anhidra, manitol, estearil fumarato de sodio.
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172) (solo en los comprimidos de 150 mg).

Ver Sección 2 “Información sobre otros ingredientes presentes en este medicamento”

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos de Lynparza 100 mg son comprimidos recubiertos con película de color amarillo a amarillo oscuro, ovalados, biconvexos, marcados con "OP100" por un lado y lisos por el otro.

Los comprimidos Lynparza de 150 mg son comprimidos recubiertos con película de color verde a gris verdoso, ovalados, biconvexos, marcados con "OP150" por un lado y lisos por el otro.

Lynparza se presenta en envases que contienen 56 comprimidos recubiertos con película (7 blísteres de 8 comprimidos cada uno,) o envases múltiples que contienen 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos con película.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### **Responsable de la fabricación**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

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