FICHA TÉCNICA

▼ 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 g*BRCA* 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 ≤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 SDM/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 (g*BRCA1/2*). 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 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 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 (IC50=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 embriofetal 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 embriofetal (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 (≥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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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

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

alteraciones en el lugar de administración		
Exploraciones complementarias	**Frecuentes** Aumento de creatinina en sangre **Poco Frecuentes** Elevación del volumen corpuscular medio	**Poco frecuentes** Aumento de creatinina en sangre

[a] 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 ≥3 notificada en ensayos clínicos. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de anemia fue aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimientos CTCAE grado≥3). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (ver sección 4.2) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En SOLO2, la incidencia de reacciones adversas de anemia fue del 43,6% (CTCAE grado ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es/

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 *BRCA*1 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 *BRCA*1 o *BRCA*2, 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* (g*BRCA1/2m*) 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 *gRCA1/2m* en el estudio SOLO2.

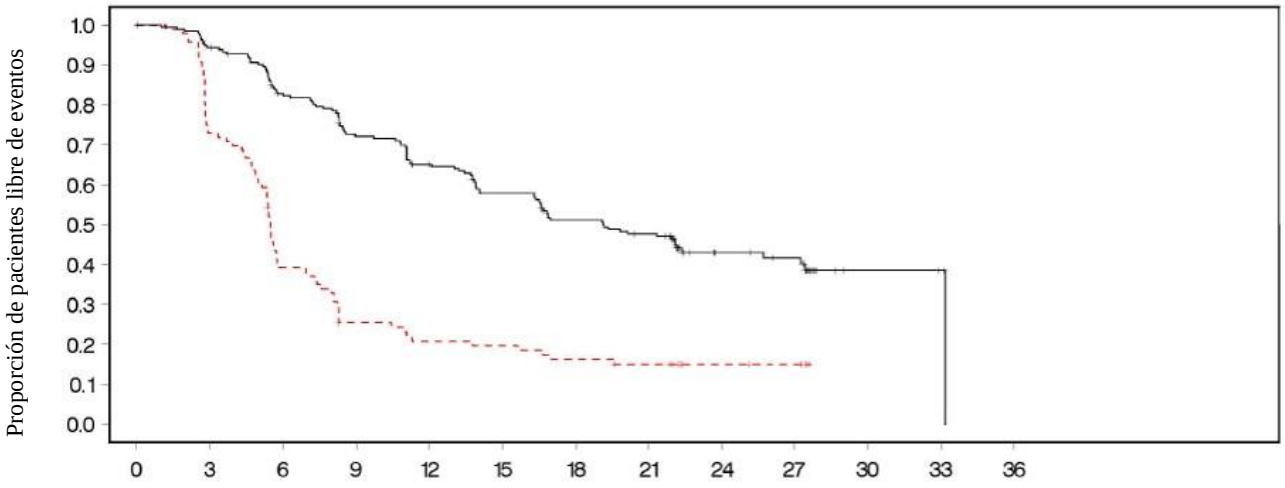
Tabla 2 Resumen de los resultados de los objetivos principales para pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCA1/2m* en el estudio SOLO2

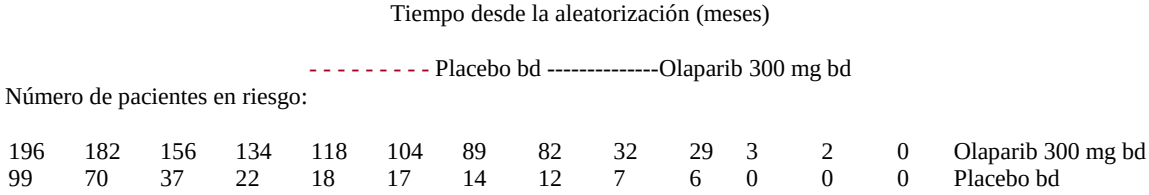
	Olaparib 300 mg comprimidos bd	**Placebo**
PFS (63% madurez)		
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC 95%)[a]	0,30 (0,22-0,41)	
Valor p (bilateral)	p<0,0001	

[a] 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 g*BRCA1/2m* PSR (63% de madurez-evaluación del investigador)





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).

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

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	**Placebo**
TFST		
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%)[a]	0,28 (0,21-0,38)	
Valor p* (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (40% madurez)		
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%)[a]	0,50 (0,34-0,72)	
Valor p (bilateral)	p=0,0002	

* No controlado para multiplicidad

[a] 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. 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 27,8 meses para placebo). En el grupo tratado con olaparib, el 23,5% (n=32/136) de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante ≥ 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 ≥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 *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 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 *BRCA1/2-mutadas* y *BRCA1/2 wt/VUS* en el estudio 19

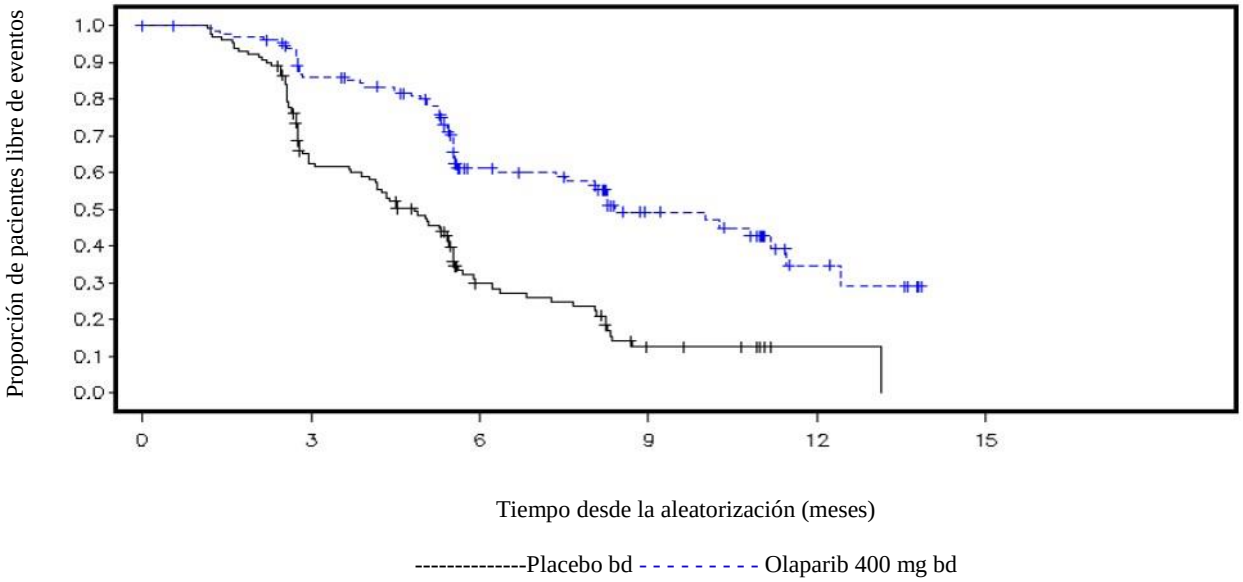
	Todas las pacientes[a]		***BRCA1/2*-mutadas**		***BRCA1/2* wt/VUS**	
	Olaparib 400 mg cápsulas bd	**Placebo**	**Olaparib 400 mg cápsulas bd**	**Placebo**	**Olaparib 400 mg cápsulas bd**	**Placebo**
PFS – DCO 30 Junio 2010						
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	60:136 (44)	94:129 (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%)[b]	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	

[a] Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: *BRCA1/2* mutadas, *BRCA1/2 wt*/VUS y estatus *BRCA1/2* desconocido (11 pacientes con estatus desconocido, no mostrados como un subgrupo separado en la tabla).

[b] 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



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[a]		***BRCA1/2*-mutadas**		***BRCA1/2* wt/VUS**	
	Olaparib 400 mg cápsulas bd	**Placebo**	**Olaparib 400 mg cápsulas bd**	**Placebo**	**Olaparib 400 mg cápsulas bd**	**Placebo**
OS - DCO 09 Mayo 2016						
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	98:136 (72)	112:129 (87)	49:74 (66)	50:62 (81) [c]	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)[b]	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	
TFST – DCO 09 May 2016						
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)[b]	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.

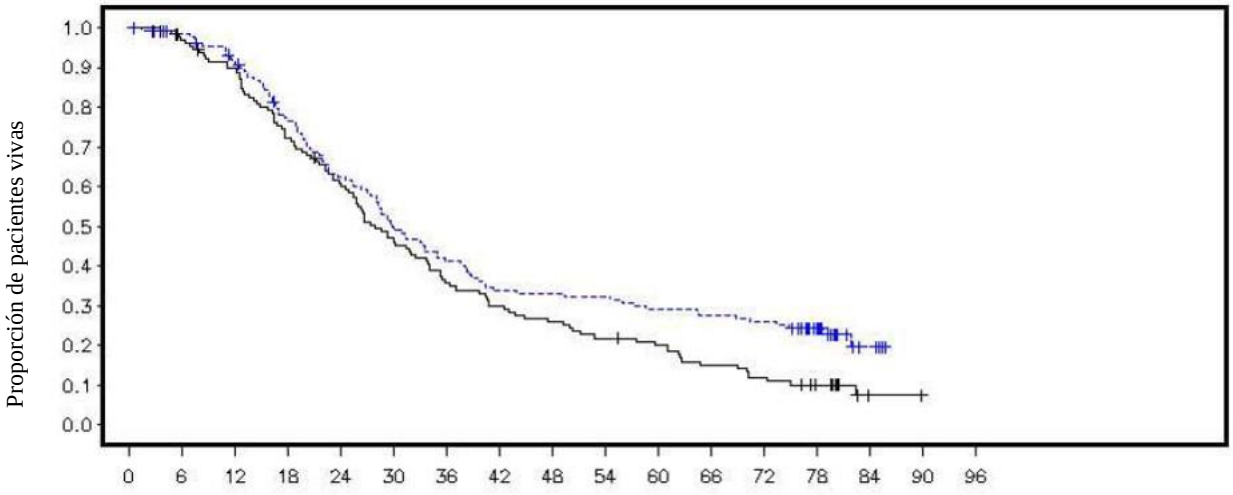
[a] Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: *BRCA1/2* mutadas, *BRCA1/2 wt*/VUS y estado *BRCA1/2* desconocido (11 pacientes con estado desconocido, no mostrado como un subgrupo separado en la tabla).

[b] 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.

[c] 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



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≥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 metastásico (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 metastática) 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

	Olaparib 300 mg bd n=205	**Quimioterapia n=97**
Edad - años (mediana)	44	45
Género (%)		
Femenino	200 (98)	95 (98)
Masculino	5 (2)	2 (2)
Raza (%)		
Blanca	134 (65)	63 (65)
Asiática	66 (32)	28 (29)
Otra	5 (2)	6 (6)
Estado funcional ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Clasificación global de la enfermedad		
Metastásica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzada	0	0
Cáncer de mama metastásico de novo (%)	26 (13)	12 (12)
Estado de receptores hormonales (%)		
HR+	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
Tipo de mutación gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 y g*BRCA2*	4 (2)	0
≥2 Sitios con metástasis (%)	159 (78)	72 (74)
Localización de la metástasis (%)		
Solo ósea	16 (8)	6 (6)
Otra	189 (92)	91 (94)

Enfermedad medible (%)	167 (82)	66 (68)
Enfermedad con progresión en el momento de la aleatorización (%)	159 (78)	73 (75)
Clasificación global de la enfermedad		
Metastásica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzada	0	0
Grado del tumor al diagnóstico		
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)
Número de líneas previas de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Terapia previa basada en platino (%)	60 (29)	26 (27)
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)
Tratamiento previo con antraciclinas		
en (neo)adyuvancia	169 (82)	76 (78)
para la enfermedad metastásica	41 (20)	16 (17)
Tratamiento previo con taxanos		
en (neo)adyuvancia	146 (71)	66 (68)
para la enfermedad metastásica	107 (52)	41 (42)
Tratamiento previo con antraciclinas y taxanos	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 metastático, HER2 negativo, con mutación *gBRCA1/2* en OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd	**Quimioterapia**

PFS (77% madurez) – DCO 09 diciembre 2016		
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	
PFS2 (65% madurez) – DCO 25 Septiembre 2017[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	
OS (64% madurez) – DCO 25 diciembre 2017		
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)[c]	17,1 (13,9-21,9)
HR (IC 95%)	0,90 (0,66-1,23)	
Valor p (bilateral)[a]	p=0,5131	
ORR confirmada - DCO 09 diciembre 2016		
Número de pacientes con respuesta: Número total de pacientes con enfermedad medible (%)	87:167(52)[d]	15:66 (23)
IC 95%	44,2-59,9	13,3-34,7
DoR – DCO 09 diciembre 2016		
Mediana, meses	6,9 (4,2-10,2)	7,9 (4,5-12,2)

[a] Basado en un modelo de log Rank estratificado.

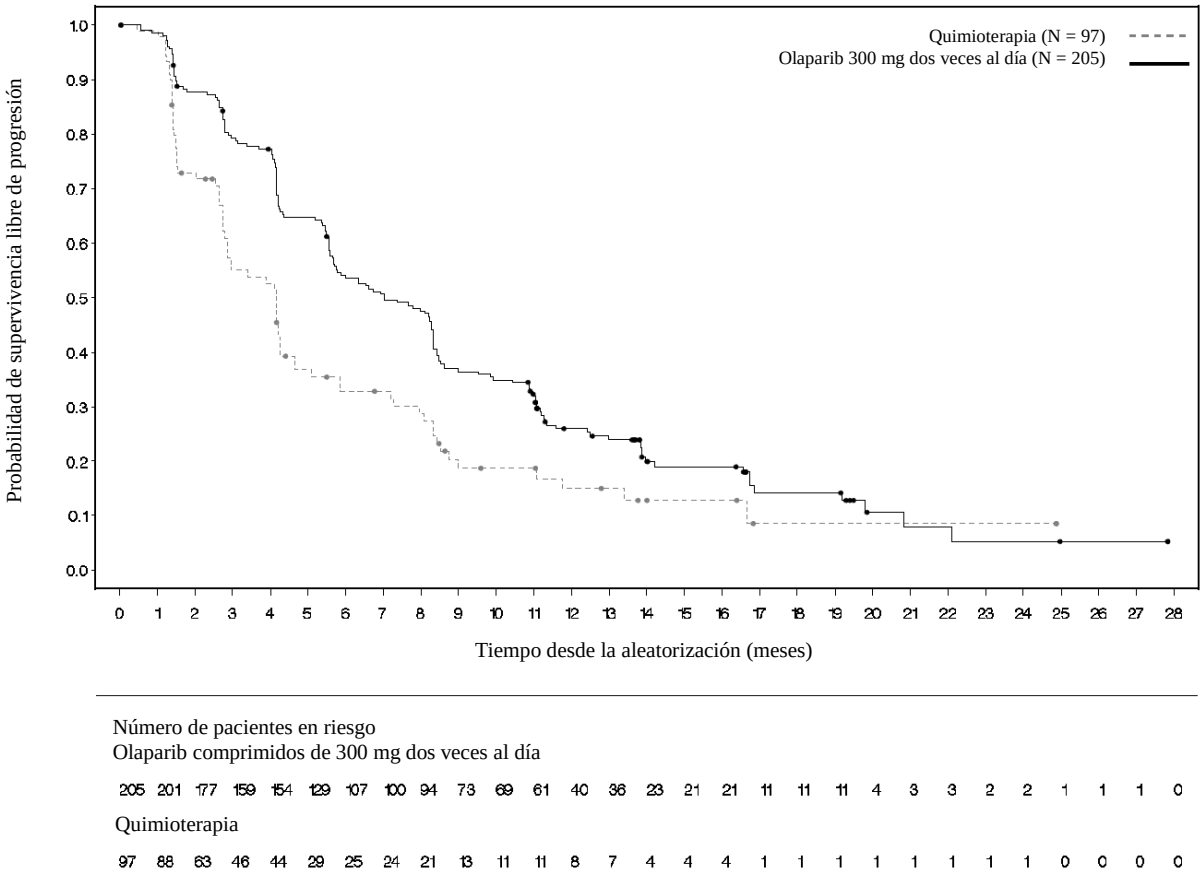
[b] Análisis post-hoc.

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

[d] 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.

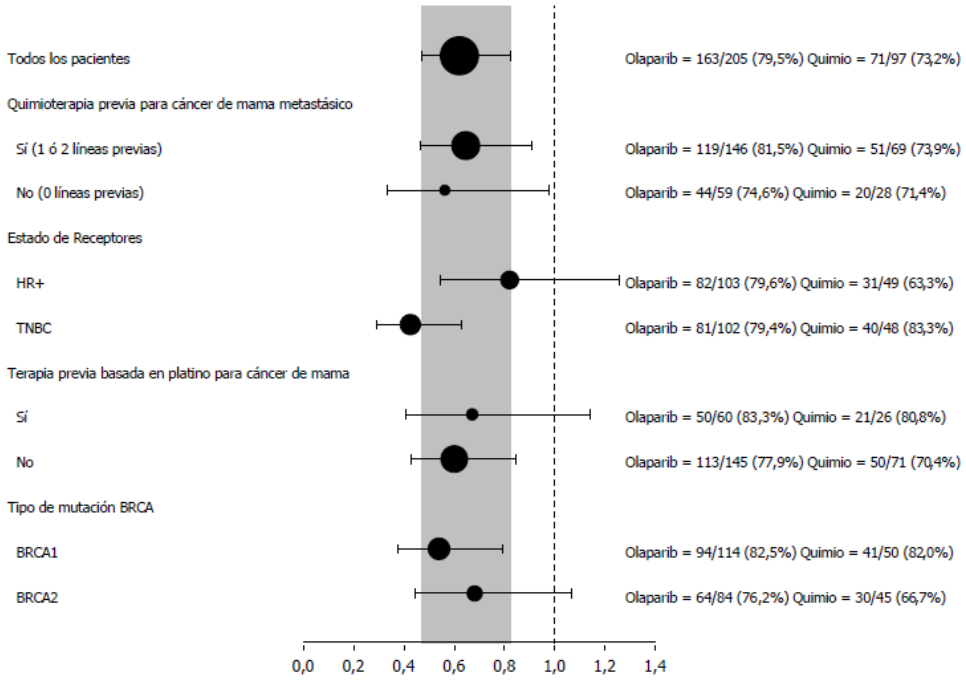
bd Dos veces al día; IC Intervalo de confianza; DoR Duración de la respuesta; DCO Fecha de corte de los datos; HR Hazard ratio; HR+ Receptor hormonal positivo; ORR Tasa de respuesta objetiva; OS Supervivencia global; PFS Supervivencia libre de progresión; PFS2 Tiempo hasta la segunda progresión o fallecimiento;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



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).

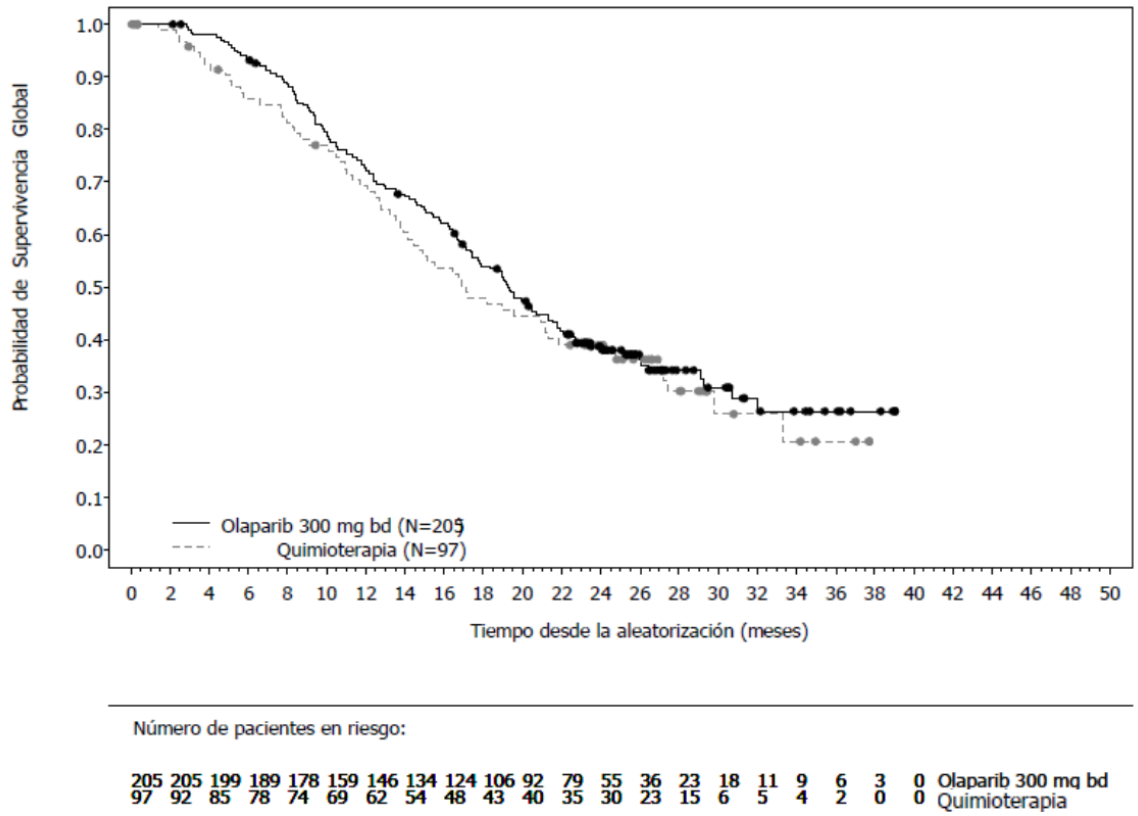
Figura 5 PFS (BICR), Diagrama de Forest, por subgrupos predefinidos



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 g*BRCA1/2* (madurez del 64%) DCO 25 Septiembre 2017



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 rabdomiosarcoma 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 ($t_{máx}$ retrasada 2,5 horas y C_{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-^{14}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 piperacin-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-^{14}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 anormalidades en el desarrollo fetal, incluyendo importantes malformaciones oculares (p. 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 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

3 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 enveses.

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

Abril 2019

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

08.04.2019/OlympiAD+Brexit