

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

OLAPATER® Comprimidos OLAPARIB 100 mg y 150 mg

Comprimidos recubiertos Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **OLAPATER® comprimidos 100 mg** contiene: Olaparib 100 mg. Excipientes: sodio lauril sulfato, manitol, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, povidona, magnesio estearato, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco. Cada comprimido recubierto de **OLAPATER® comprimidos 150 mg** contiene: Olaparib 150 mg. Excipientes: sodio lauril sulfato, manitol, croscarmelosa sódica, polisorbato 80, povidona, magnesio estearato, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01XX46

INDICACIONES

Tratamiento de mantenimiento de Cáncer de Ovario recurrente

OLAPATER® comprimidos está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con Cáncer de Ovario epitelial recurrente, trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta total o parcial a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de Ovario avanzado con mutación gBRCA después de 3 o más líneas de quimioterapia

OLAPATER® comprimidos está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con Cáncer de Ovario avanzado con mutación del *BRCA* germinal deletérea o posiblemente deletérea (*gBRCAm*) que han sido tratados con quimioterapia en contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con Cáncer de Mama positivo para receptor hormonal (HR) deben haber sido tratados con una terapia endócrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endócrina. (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Cáncer de Mama metastásico HER2-negativo con mutación BRCA de línea germinal

OLAPATER® comprimidos está indicado en pacientes con Cáncer de Mama metastásico, HER2 negativo, con mutación del *BRCA* germinal deletérea o posiblemente deletérea (*gBRCAm*), que han sido tratados con quimioterapia en contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con Cáncer de Mama positivo para receptor hormonal (HR) deben haber sido tratados con una terapia endócrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endócrina. (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

NO deben sustituirse los comprimidos de **OLAPATER® comprimidos** (100 mg y 150 mg) por cápsulas de 50 mg en una base de miligramo a miligramo debido a diferencias en la dosificación y la biodisponibilidad de cada formulación.

La dosis recomendada de **OLAPATER® comprimidos** es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) por vía oral dos veces al día, con o sin alimentos, equivalente a una dosis diaria total de 600 mg. El comprimido de 100 mg está disponible para la reducción de la dosis.

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

Dosis olvidada

Si un paciente olvida una dosis de **OLAPATER® comprimidos**, debe tomar la siguiente en el momento programado.

Selección de pacientes para el tratamiento de Cáncer de Ovario avanzado con mutación gBRCA

Se deben seleccionar las pacientes para el tratamiento de Cáncer de Ovario avanzado con **OLAPATER® comprimidos** en función de la presencia de mutaciones de *BRCA* deletéreas o posiblemente deletéreas.

Selección de pacientes para el tratamiento de Cáncer de Mama metastásico HER2-negativo con mutación gBRCA

Se deben seleccionar los pacientes para el tratamiento del Cáncer de Mama metastásico HER2 negativo con **OLAPATER® comprimidos** en función de la presencia de mutaciones de *gBRCA* deletéreas o posiblemente deletéreas.

Ajustes de dosis para reacciones adversas

El tratamiento puede ser interrumpido para tratar reacciones adversas y se puede considerar una reducción de la dosis. La reducción de dosis recomendada es de 250 mg (1 comprimido de 150 mg y 1 comprimido de 100 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 500 mg.

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

Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A, y se deben considerar agentes alternativos. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente de CYP3A, se debe reducir la dosis de **OLAPATER® comprimidos** a 100 mg (1 comprimido de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 200 mg). Si se debe administrar de manera concomitante un inhibidor moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de **OLAPATER® comprimidos** a 150 mg (1 comprimido de 150 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg) (ver **PRECAUCIONES - Interacciones con otros medicamentos**).

Ajustes de dosis para la administración en pacientes con deterioro de la función renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 51-80 ml/min según la ecuación de Cockcroft-Gault) no requieren ajuste de dosis de **OLAPATER® comprimidos**. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 31-50 ml / min), la reducción de dosis recomendada es de 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 400 mg. La farmacocinética de Olaparib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (Clcr ≤30 ml/min).

Pacientes de edad avanzada

En estudios clínicos de Olaparib en 687 pacientes que presentaban tumores sólidos avanzados y que recibieron 300 mg de Olaparib en comprimidos dos veces al día como monoterapia, 146 (21%) tenían ≥ 65 años, y de estos 29 (4%) tenían ≥ 75 años. No hubo pacientes ≥85 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de Olaparib entre pacientes más jóvenes y mayores.

Insuficiencia renal

Ver FARMACOCINÉTICA y “Ajustes de dosis para la administración en pacientes con deterioro de la función renal”

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se observó un aumento del 15% del AUC en pacientes con insuficiencia hepática leve (según clasificación A de Child-Pugh) en comparación con pacientes con función hepática normal. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

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

Forma de administración

OLAPATER® comprimidos se administra por vía oral. Se deben tragar los comprimidos enteros. No masticar, triturar, disolver ni partir los comprimidos.

CONTRAINDICACIONES

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

Lactancia durante el tratamiento y un mes después de la última dosis (ver **PRECAUCIONES-Fertilidad, embarazo y lactancia**).

ADVERTENCIAS

Toxicidad hematológica

Se ha notificado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Olaparib, incluyendo el diagnóstico clínico y/o los hallazgos de laboratorio de anemia generalmente leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2), neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con Olaparib hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia antineoplásica previa (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben estar dentro del rango normal o CTCAE grado 1). Se recomienda realizar pruebas al inicio, seguidas de recuentos sanguíneos completos mensuales durante los primeros 12 meses de tratamiento, y de forma periódica a partir de este momento, para monitorear loscambios clínicamente significativos en cualquier parámetro.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica grave o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Olaparib y realizar seguimiento con hemogramas seriados. Si los parámetros sanguíneos continúan siendo clínicamente anormales después de 4 semanas de la interrupción de la dosis de Olaparib, es recomendable un estudio de la médula ósea y/o un análisis citogenético de sangre.

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

En un pequeño número de pacientes que recibieron Olaparib, solo o en combinación con otro medicamento antineoplásico, se han notificado casos de Síndrome Mielodisplásico (SMD)/Leucemia Mieloide Aguda (LMA), siendo la mayoría de los casos mortales. La duración de la terapia con Olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de <6 meses a >2 años. Todas las pacientes presentaban factores potenciales que contribuían al desarrollo de SDM/LMA; la mayoría de los casos fueron en portadoras de la mutación *BRCA* germinal (*gBRCA*) y algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o displasia de médula ósea. Todas habían recibido tratamientos previos de quimioterapia basada en platino y muchas habían recibido también otros agentes que dañan el ADN incluyendo radioterapia. Si durante el tratamiento con Olaparib, se confirma SDM y/o LMA, es recomendable que se trate a la paciente según las guías de tratamiento de dichas patologías. Si se recomienda una terapia antineoplásica adicional, se debe interrumpir el tratamiento con Olaparib y no administrarse en combinación con dicha terapia antineoplásica.

Neumonitis

En un pequeño número de pacientes que estaban recibiendo Olaparib se han notificado casos de neumonitis, algunos de ellos mortales. Si los pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de éstos, tales como disnea, tos y fiebre, o alteraciones radiológicas, se debe interrumpir el tratamiento con Olaparib y solicitar los estudios necesarios. Si se confirma el diagnóstico de neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento con Olaparib y tratar al paciente apropiadamente.

Toxicidad embriofetal

Olaparib puede causar daño fetal cuando se administra mujeres embarazadas según su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. En un estudio de reproducción en animales, la administración de Olaparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó teratogenicidad y toxicidad embriofetal a exposiciones inferiores a la dosis recomendada en humanos de 300 mg dos veces al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Se debe indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Olaparib.

En función de los hallazgos obtenidos de los estudios de toxicidad genética y reproducción en animales, se debe indicar a los pacientes masculinos con parejas con capacidad reproductiva o que estén embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de Olaparib.

Embarazo/anticoncepción

Olaparib no se debe usar durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante un mes después de recibir la última dosis de Olaparib (ver **PRECAUCIONES-Fertilidad, embarazo y lactancia**).

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

Agentes antineoplásicos

Estudios clínicos de Olaparib en combinación con otros agentes antineoplásicos miosupresores, incluidos los agentes que dañan el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad medular.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Olaparib

Olaparib es metabolizado principalmente por CYP3A. En pacientes (n=57), la administración concomitante de itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A, aumentó el AUC de Olaparib en un 170%. Se prevé que un inhibidor moderado de CYP3A, fluconazol, aumente el AUC de Olaparib en un 121%.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A como itraconazol, telitromicina, claritromicina, ketoconazol, voriconazol, nefazodona, posaconazol, ritonavir, lopinavir/ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir o inhibidores moderados de CYPa como amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo. En el caso de que se deban administrar de manera concomitante inhibidores de CYP3A fuertes o moderados, se debe reducir la dosis de Olaparib.

Se debe evitar el consumo de pomelo y naranjas de Sevilla (naranja amarga) durante el tratamiento con Olaparib debido a que son inhibidores de CYP3A.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Olaparib

En pacientes (n=22), la administración concomitante de rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó el AUC de Olaparib en un 87%. Se prevé que un inductor moderado de CYP3A, efavirenz, disminuya el AUC de Olaparib en aproximadamente un 60%.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A como fenitoína, rifampicina, carbamazepina e hierba de San Juan, o de inductores moderados de CYP3A4 como bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo y nafcilina. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inductor moderado de CYP3A, existe la posibilidad de que se reduzca la eficacia de Olaparib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ anticoncepción

Las mujeres con capacidad reproductiva deben realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Olaparib.

Olaparib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se le debe indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Olaparib y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

En función de los hallazgos en toxicidad genética y estudios de reproducción en animales, se le debe indicar a los pacientes masculinos con parejas con capacidad reproductiva o que estén embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de Olaparib. Se debe recomendar a los pacientes masculinos que no donen esperma durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de Olaparib.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y efectos en la supervivencia embriofetal en la rata en exposiciones sistémicas de la madre inferiores a aquellas en humanos a dosis terapéuticas (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). No se dispone de datos del uso de Olaparib en mujeres embarazadas, sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción, Olaparib no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Olaparib.

Lactancia

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

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.

Toxicología reproductiva

En un estudio de fertilidad, ratas hembras recibieron Olaparib en dosis de 0,05, 0,5 y 15 mg/kg/día por vía oral durante al menos 14 días antes del apareamiento y durante la primera semana de gestación. No hubo reacciones adversas en el apareamiento y las tasas de fertilidad con dosis de hasta 15 mg/kg/día (exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 7% de la exposición en humanos [AUC_{0-24h}]) a la dosis recomendada).

En un estudio de desarrollo embriofetal, las ratas preñadas recibieron dosis orales de Olaparib de 0,05 y 0,5 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Una dosis de 0,5mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 0,18% de la exposición en humanos [AUC_{0-24h}]) a la dosis recomendada) causó toxicidades embriofetales incluyendo mayor pérdida posimplantación y malformaciones importantes de los ojos (anoftalmia, microftalmia), de las vértebras/costillas (costilla adicional; arcos neurales, costillas y esternbras fundido o ausentes), del cráneo (exoccipital fundido) y del diafragma (hernia). Las variantes o anomalías adicionales incluyeron osificación incompleta o ausente (vértebras/esternbras, costillas, extremidades) y otros hallazgos en las vértebras/esternbras, cintura pélvica, pulmones, timo, hígado, uréter y arteria umbilical. Algunos de los hallazgos descriptos anteriormente en los ojos, las costillas y el uréter se observaron a una dosis de 0,05 mg/kg/día de Olaparib en menor incidencia.

En un estudio de fertilidad masculina, Olaparib no tuvo efecto sobre el apareamiento ni en la fertilidad en ratas a dosis orales de hasta 40 mg/kg/día durante al menos 70 días de tratamiento con Olaparib (con exposiciones sistémicas de aproximadamente 5% de la exposición en humanos [AUC_{0-24h}]) a la dosis recomendada).

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Olaparib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con Olaparib se han notificado astenia, fatiga y mareos, y aquellas pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Tratamiento de mantenimiento de Cáncer de Ovario recurrente (Estudio 1)

La seguridad de Olaparib para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con Cáncer de Ovario con mutación gBRCA sensible al platino fue investigada en el Estudio 1. Se trató de un estudio doble ciego, controlado con placebo, en el que 294 pacientes recibieron Olaparib 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día (n=195) o placebo dos veces al día (n=99) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración promedio del tratamiento del estudio fue de 19,4 meses para los pacientes que recibieron Olaparib y 5,6 meses para los pacientes que recibieron placebo. Las interrupciones de dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 45% de los pacientes que recibieron Olaparib y el 18% de los que recibieron placebo; las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 27% de los pacientes tratados con Olaparib y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Olaparib fueron anemia (22%), neutropenia (9%) y fatiga/astenia (8%). La interrupción del tratamiento se produjo en el 11% de los pacientes que recibieron Olaparib y el 2% en los pacientes que recibieron placebo.

La **Tabla 1** resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron Olaparib en el Estudio 1. La **Tabla 2** presenta las anomalías de laboratorio de laboratorio que ocurrieron en al menos el 25% de los pacientes que recibieron Olaparib en el Estudio 1.

Tabla 1: Reacciones adversas en Estudio 1 (≥20% de las pacientes que recibieron Olaparib)				
Reacciones adversas*	Olaparib comprimidos n=195		Placebo n=99	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia ^b	44	20	9	2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	76	3	33	0
Vómitos	37	3	19	1
Diarrea	33	2	22	0
Estomatitis ^c	20	1	16	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis/IVRS/sinusitis/rinitis/gripe	36	0	29	0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga incluyendo astenia	66	4	39	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	22	0	11	0
Trastornos muscoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia/mialgia	30	0	28	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	27	0	7	0
Cefalea	26	1	14	0

a. Clasificación según los Criterios de Terminología Comunes para reacciones adversas del National Cancer Institute (NCI CTCAE), versión 4.0.

b. Representa el término agrupado que consiste en anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, deficiencia de hierro, aumento del volumen corpuscular medio y disminución del recuento de glóbulos rojos.

c. Representa el término agrupado que consiste en absceso oral, úlcera aftosa, absceso gingival, trastorno gingival, dolor gingival, gingivitis, úlcera oral, infección de la mucosa, inflamación de la mucosa, candidiasis oral, disconfort oral, herpes oral, infección oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, disconfort orofaríngeo y dolor orofaríngeo.

Tabla 2: Anormalidades de laboratorio informadas en ≥25% de las pacientes en el Estudio 1

Parámetro de laboratorio*	Olaparib comprimidos n ^o =195		Placebo n ^o =99	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Aumento del volumen corpuscular medio ^a	89	-	52	-
Disminución de la hemoglobina	83	17	69	0
Disminución de leucocitos	69	5	48	1
Disminución de linfocitos	67	11	37	1
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	51	7	34	3
Aumento de la creatinina sérica	44	0	29	0
Disminución de plaquetas	42	2	22	1

- a. Se permitió el ingreso a los estudios clínicos de pacientes con valores de laboratorio de CTCAE grado 1.
b. La cantidad representa la población de seguridad. Los valores derivados que aparecen en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
c. Representa la proporción de pacientes cuyo volumen corpuscular medio era > límite superior de la normalidad (LSN).

Tratamiento del Cáncer de Mama metastásico HER2-negativo con mutación gBRCAm en Estudio 2
La seguridad de los comprimidos de Olaparib como monoterapia se evaluó también en pacientes con Cáncer de Mama metastásico HER2 negativo con mutación *gBRCA* que habían recibido hasta dos líneas de quimioterapia previa para el tratamiento de la enfermedad metastásica en el Estudio 2. Se trató de un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico en el que 296 pacientes recibieron 300 mg de Olaparib dos veces al día (n=205) o quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbine) (n=91) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La duración promedio del tratamiento del estudio fue de 8,2 meses en pacientes que recibieron Olaparib y 3,4 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia. Las interrupciones de dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado se presentaron en el 35% de los pacientes que recibieron Olaparib y el 28% de los que recibieron quimioterapia. Las reducciones de dosis debido a una reacción adversa ocurrieron en el 25% de los pacientes que recibieron Olaparib y en el 31% de los pacientes que recibieron quimioterapia. La interrupción del tratamiento se produjo en el 5% de los pacientes que recibieron Olaparib y el 8% en los pacientes que recibieron quimioterapia. La **Tabla 3** resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron Olaparib en el Estudio 2. La **Tabla 4** presenta las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en al menos el 25% de los pacientes que recibieron Olaparib en el Estudio 2.

Tabla 3: Reacciones adversas en Estudio 2 (≥20% de los pacientes que recibieron Olaparib)				
Reacciones adversas*	Olaparib comprimidos n=205		Placebo n=91	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia ^a	40	16	26	4
Leucopenia ^a	25	5	31	13
Neutropenia ^a	27	9	50	26
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	58	0	35	1
Vómitos	30	0	15	1
Diarrea	21	1	22	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias	27	1	22	0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga incluyendo astenia	37	4	36	1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	20	1	15	2

- a. Clasificación según NCI CTCAE 4.0.
b. Representa los términos agrupados que consisten en anemia (anemia eritropénica, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos).
c. Representa los términos agrupados que consisten en leucopenia (leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos).
d. Representa los términos agrupados que consisten en neutropenia (neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia, infección neutropénica, septicemia neutropénica, disminución del recuento de neutrófilos).
e. Representa los términos agrupados que consisten en bronquitis, influenza, infección de las vías respiratorias inferiores, nasofarinitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores.

Además, las reacciones adversas observadas en el Estudio 2 que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibieron Olaparib fueron tos, disminución del apetito, trombocitopenia, disgeusia, linfopenia, mareos, dispepsia, estomatitis, dolor abdominal superior, erupción cutánea, aumento de la creatinina sérica y dermatitis.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio informadas en ≥25% de los pacientes en el Estudio 2				
Parámetro de laboratorio*	Olaparib comprimidos n ^o =195		Placebo n ^o =91	
	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %	Grados 1-4 %	Grados 3-4 %
Aumento del volumen corpuscular medio ^a	71	-	33	-
Disminución de la hemoglobina	82	17	66	3
Disminución de leucocitos	71	8	70	23
Disminución de linfocitos	73	21	63	3
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	46	11	65	38
Disminución de plaquetas	33	3	28	0

- a. Se permitió el ingreso a los estudios clínicos de pacientes con valores de laboratorio de CTCAE grado 1.
b. La cantidad representa la población de seguridad. Los valores derivados que aparecen en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
c. Representa la proporción de pacientes cuyo volumen corpuscular medio era > límite superior de la normalidad (LSN).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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 tumoral *in vivo*, ya sea como tratamiento en monoterapia o en combinación con quimioterapias establecidas. Las PARP son necesarias para la reparación eficiente de las rupturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida de la PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, la 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 de la PARP asociada al ADN, evita la disociación de PARP y la 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 replicación por recombinación homóloga (HRR), que requiere los genes funcionales *BRCA* 1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas bicatenarias del ADN. En ausencia de *BRCA*1 o 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 intolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que éstas 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 en aumento en la sobrevida global (SG) frente al tratamiento solo con platino. **Detección de la mutación BRCA**
Las pacientes son elegibles para el tratamiento con Olaparib, si se ha confirmado o se sospecha que presentan una mutación *BRCA* deletérea (es decir, una mutación que interrumpe el funcionamiento normal del gen), bien germinal o somática, detectada mediante un test adecuadamente validado. **Electrofisiología cardíaca**
El efecto de Olaparib en la repolarización cardíaca ha sido evaluado en 119 pacientes después de una dosis única de 300 mg y en 109 pacientes después de una dosis múltiple de 300 mg dos veces al día. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de Olaparib en el intervalo QT.

FARMACOCINÉTICA

Olaparib se encuentra comercializado en forma de comprimidos recubiertos y de cápsulas. La biodisponibilidad oral de la formulación de comprimidos es más alta que la biodisponibilidad oral de la formulación de cápsulas. Los análisis farmacocinéticos poblacionales han demostrado que la exposición en estado estacionario (AUC) después de 300 mg en comprimidos dos veces al día fue un 77% mayor en comparación con 400 mg en cápsula de dos veces al día. La media geométrica de AUC y C_{max} de Olaparib después de una única dosis de 300 mg en comprimido fueron 42,0 µg*h/mL (n=204) y 5,8 µg/mL (n=204), respectivamente y la media geométrica en estado estacionario de AUC y C_{max} después de 300 mg en comprimido dos veces al día fueron 49,0 µg*h/mL (n=227) y 7,7 µg/mL (n=227), respectivamente. Olaparib mostró una farmacocinética dependiente del tiempo que el *clearance* en estado estacionario disminuyó en un 15% después de múltiples dosis.

Absorción

Después de la administración oral de Olaparib, la absorción es rápida alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente 1,5 horas después de la dosis. Se observa una relación de acumulación promedio de AUC de 1,8 en estado estacionario después de múltiples dosis de 300 mg en comprimidos dos veces al día. La exposición sistémica (valores de AUC de dosis única) a Olaparib aumenta de forma casi proporcional a dosis en el intervalo de 25 a 450 mg, la C_{max} aumentó ligeramente de forma menos proporcional para el mismo intervalo de dosis. La administración concomitante con alimentos ricos en grasas disminuyó la tasa (t_{max} retrasado 2,5 horas) de absorción, pero no alteró significativamente el grado de absorción de Olaparib (el AUC medio aumentó 8% aproximadamente).

Distribución

Olaparib tuvo un volumen de distribución aparente promedio (± desviación estándar) de 158 ± 136 l después de una dosis única de 300 mg. La unión a proteínas *in vitro* de Olaparib es de aproximadamente 82%.

Metabolismo

In vitro, CYP3A4 demostró ser la principal enzima responsable del metabolismo de Olaparib (ver **PRECAUCIONES –Interacciones con otros medicamentos**). Tras la administración oral de Olaparib-14C a las pacientes, Olaparib sin alterar fue responsable de la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma (70%) y fue el componente principal encontrado en orina y heces (15% y 6% de la dosis respectivamente). El metabolismo de Olaparib es extenso. La mayoría del metabolismo fue atribuible a reacciones de oxidación con una serie de componentes producidos bajo posterior conjugación de glucorónico 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. Una fracción de hidrox ciclopropilo por apertura de anillo y dos metabolitos mono-oxigenados (cada uno aproximadamente 10%) fueron los principales componentes circulantes, 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 o nula inhibición de los CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguno de estas enzimas P450. Los datos *in vitro* han demostrado, también, que Olaparib no es un sustrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP o MRP2, ni un inhibidor de OATP1B3, OAT1 o MRP2.

Eliminación

Se observó una semivida plasmática terminal media (± desviación estándar) de 14,9 ± 8,2 horas y un *clearance* plasmático aparente de 7,4 ± 3,9 L / h después de una dosis única de 300 mg de Olaparib. Tras una dosis única de Olaparib-14C, se recuperó aproximadamente el 86% de la radioactividad administrada dentro de un período de recolección de 7 días, aproximadamente 44% en orina y 42% en heces. La mayoría del compuesto se excretó como metabolitos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (*clearance* de creatina [Clcr] 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 (Clcr 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 Olaparib en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <30ml/min).

Pacientes con Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó 15% y la C_{max} un 13% comparado con las pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Población pediátrica

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

Interacciones farmacológicas

En función de los datos de un estudio de interacción farmacológica (n=57), AUC y C_{max} de Olaparib aumentaron en un 170% y 42%, respectivamente, cuando Olaparib se administró en combinación con itraconazol, un potente inhibidor de CYP3A. Las simulaciones sugirieron que un inhibidor moderado de CYP3A (fluconazol) puede aumentar el AUC y la C_{max} de Olaparib en un 121% y un 14%, respectivamente. En función de los datos de un estudio de interacción farmacológica (n=22), el AUC y la C_{max} de Olaparib disminuyeron en un 87% y 71%, respectivamente, cuando se administró Olaparib en combinación con rifampicina, un inductor potente de CYP3A. Las simulaciones sugirieron que un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) puede disminuir el AUC y la C_{max} de Olaparib en aproximadamente un 60% y un 31%, respectivamente. Los estudios *in vitro* han demostrado que Olaparib es tanto un inhibidor como un inductor de CYP3A y un inductor de CYP2B6. Se prevé que Olaparib es un inhibidor débil de CYP3A en humanos. Los estudios *in vitro* también indicaron que Olaparib es un inhibidor de UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. *In vitro*, Olaparib es un sustrato e inhibe al transportador de eflujo P-gp. Aún no se ha evaluado el potencial de Olaparib para inducir la P-gp.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Olaparib y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y administrar tratamiento sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

OLAPATER® comprimidos/Olaparib 100 mg: Envases conteniendo 56 y 120 comprimidos recubiertos.
OLAPATER® comprimidos/Olaparib 150 mg: Envases conteniendo 56 y 120 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.573
Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.
Elaborado en: Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.