



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-112399786-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-112399786-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nueva indicación junto con sus nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LYNPARZA / OLAPARIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLAPARIB 100 mg – 150 mg; aprobado Bajo Condiciones Especiales por Certificado N° 58.049.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LYNPARZA / OLAPARIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OLAPARIB 100 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-23756396-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-23764917-APN-DERM#ANMAT; Con las nuevas indicaciones como se detallan a continuación: Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la castración con mutación del gen HRR Lynparza está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) con mutación de estirpe germinal o somática deletérea o sospechosa de ser deletérea del gen de reparación recombinante homóloga (HRR) y que tuvieron progresión luego del tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.049, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese

EX-2023-112399786-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.03.15 17:36:58 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.15 17:37:00 -03:00

## PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

**Lynparza®**

**Olaparib 100 mg**

**Olaparib 150 mg**

Comprimidos recubiertos – vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

### COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Lynparza®** 100 mg contiene: 100 mg de Olaparib. Excipientes: Copovidona K28; Silica coloidal anhidra; Manitol; Estearil fumarato de sodio; Hipromelosa 2910/6CP; Macrogol 400; Dióxido de titanio; Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **Lynparza®** 150 mg contiene: 150 mg de Olaparib. Excipientes: Copovidona K28, Silica coloidal anhidra; Manitol; Estearil fumarato de sodio; Hipromelosa 2910/6CP; Macrogol 400; Dióxido de titanio; Óxido de hierro amarillo; Óxido de hierro negro.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)

Código ATC: L01XK01 Olaparib

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

#### **Tratamiento de mantenimiento de primera línea del Cáncer de Ovario Avanzado con Mutación del *BRCA***

**Lynparza®** está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial avanzado de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación del *BRCA*, de estirpe germinal o somática deletérea o sospechosa de ser deletérea y que están en respuesta completa o parcial a una quimioterapia de primera línea con derivados del platino.

#### **Tratamiento de Mantenimiento de Primera línea del Cáncer de Ovario Avanzado HRD positivo en Combinación con Bevacizumab**

**Lynparza®** está indicado en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial avanzado de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta completa o parcial a una quimioterapia de primera línea con derivados del platino y cuyo cáncer se asocia a un estado positivo de deficiencia de recombinación tumoral homóloga (HRD), definido por:

- una mutación de *BRCA* deletérea o sospecha de ser deletérea, y/o
- inestabilidad genómica.

#### **Tratamiento de Mantenimiento del Cáncer de Ovario Recurrente**

**Lynparza®** está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con recurrencia de cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario, que presentan una respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino.

### **Tratamiento Adyuvante de Cáncer de Mama Temprano de Alto Riesgo HER2 Negativo con Mutación del BRCA Estirpe Germinal**

**Lynparza**<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo negativo para receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) con gBRCAm deletérea o sospechosa de ser deletérea que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

### **Cáncer de Mama Metastásico HER2 Negativo con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal**

**Lynparza**<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 negativo con gBRCAm deletérea o sospechosa de ser deletérea que recibieron tratamiento con quimioterapia en el contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales (HR) positivos deben haber recibido tratamiento previo con una terapia endocrina o ser considerados inapropiados para terapia endocrina.

### **Tratamiento de Primera Línea de Mantenimiento del Adenocarcinoma Pancreático Metastásico con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal**

**Lynparza**<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con adenocarcinoma pancreático metastásico con gBRCAm deletérea o sospechosa de ser deletérea, cuya enfermedad no tuvo progresión durante al menos 16 semanas de un régimen quimioterápico de primera línea con derivados del platino.

### **Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la castración con mutación del gen HRR**

**Lynparza**<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) con mutación de estirpe germinal o somática deletérea o sospechosa de ser deletérea del gen de reparación recombinante homóloga (HRR) y que tuvieron progresión luego del tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona.

### **Tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en Combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisolona**

**Lynparza**<sup>®</sup> está indicado en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en quienes la quimioterapia no está indicada.

Seleccione la terapia para los pacientes en función de un diagnóstico complementario aprobado para **Lynparza**<sup>®</sup>.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

#### **Mecanismo de acción:**

Olaparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), incluidas PARP1, PARP2 y PARP3. Las enzimas PARP participan en las funciones celulares normales, como la transcripción y reparación del ADN. Se ha demostrado que olaparib inhibe el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas in vitro y reduce el crecimiento del tumor en modelos de xenoinjertos de cáncer humano en ratones, tanto como monoterapia como después de la quimioterapia basada en platino. Se observó un aumento de la citotoxicidad y la actividad antitumoral después del tratamiento con olaparib en líneas celulares y modelos de tumores de ratón con deficiencias en BRCA1/2, ATM u otros genes involucrados en la reparación por recombinación homóloga (HRR) del daño del ADN y se correlacionó con la respuesta del platino. Los estudios in vitro han demostrado que la

citotoxicidad inducida por olaparib puede implicar la inhibición de la actividad enzimática de PARP y una mayor formación de complejos PARP-ADN, lo que resulta en daño del ADN y muerte de las células cancerígenas. En modelos de cáncer de próstata, se ha demostrado que PARP1 contribuye a la regulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR); la combinación de olaparib y la inhibición de AR resultó en citotoxicidad in vitro y actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de ratón.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

#### *Electrofisiología cardíaca*

El efecto de olaparib en la repolarización cardíaca se evaluó en 119 pacientes después de una dosis única de 300 mg y en 109 pacientes después de la administración de dosis múltiples de 300 mg dos veces al día. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de olaparib en el intervalo QT.

### **Propiedades farmacocinéticas:**

El área bajo la curva (AUC) de olaparib aumenta aproximadamente de manera proporcional después de la administración de dosis únicas de 25 mg a 450 mg (de 0,08 a 1,5 veces la dosis recomendada) y las concentraciones máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) aumentaron ligeramente menos que proporcionalmente para el mismo rango de dosis. Olaparib mostró una farmacocinética dependiente del tiempo y se observó una relación de acumulación media del AUC en estado estacionario después de una dosis de 300 mg dos veces al día.

La  $C_{max}$  media (% CV) de olaparib 5,4  $\mu\text{g/ml}$  (32%) y el AUC es 39,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (44%) después de una dosis única de 300 mg. La media de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de olaparib en estado estacionario es 7,6  $\mu\text{g/ml}$  (35%) y 49,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (44%), después de una dosis de 300 mg dos veces al día.

#### *Absorción*

Luego de la administración de olaparib por vía oral, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima es de 1,5 horas.

#### *Efecto de los Alimentos*

La administración concomitante de alimentos hiperlipídicos e hipercalóricos (800-1000 kcal, 50% del contenido calórico aportado por lípidos) conjuntamente con olaparib enlenteció la velocidad de absorción (retraso aproximado de la  $t_{max}$  de 2,5 horas), pero no afectó en forma significativa el grado de absorción de olaparib (aumento promedio aproximado del AUC del 8%).

#### *Distribución*

Luego de una dosis única de 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup>, el volumen de distribución aparente promedio ( $\pm$  desvío estándar) de olaparib es de  $158 \pm 136$  l. La unión de olaparib a proteínas es aproximadamente del 82% in vitro.

#### *Eliminación*

Luego de una dosis única de 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup>, la semivida plasmática terminal promedio ( $\pm$  desvío estándar) de olaparib es de  $14,9 \pm 8,2$  horas y la depuración plasmática aparente es de  $7,4 \pm 3,9$  l/h.

#### *Metabolismo*

Olaparib se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) 3A in vitro.

Luego de una dosis oral de olaparib radiomarcado en pacientes de sexo femenino, la forma inalterada de olaparib constituyó el 70% de la radiactividad plasmática circulante. Tras metabolizarse rápidamente, la forma inalterada del fármaco conformó el 15% y 6% de la radiactividad urinaria y fecal, respectivamente. La mayor parte del metabolismo se atribuye a

reacciones oxidativas en las que diversos componentes producidos sufren conjugación posterior con glucurónidos o sulfatos.

#### *Excreción*

Luego de una dosis única de olaparib radiomarcado, el 86% de la radiactividad detectada se recuperó dentro de un período de recolección de 7 días, el 44% en la orina y el 42% en las heces. La mayor parte del material se excretó como metabolitos.

#### *Poblaciones específicas*

##### *Pacientes con Insuficiencia renal*

En un estudio de insuficiencia renal, el AUC promedio aumentó un 24% y la  $C_{max}$  un 15% cuando se administró olaparib a pacientes con insuficiencia renal leve ( $CL_{cr}=51-80$  ml/min calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault;  $n=13$ ) y un 44% y 26%, respectivamente, cuando se administró olaparib a pacientes con insuficiencia renal moderada ( $CL_{cr}=31-50$  ml/min;  $n=13$ ), en comparación con quienes tenían función renal normal ( $CL_{cr} \geq 81$  ml/min;  $n=12$ ). No hubo evidencias de relación entre el grado de unión de olaparib a las proteínas plasmáticas y la depuración de creatinina. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal ( $CL_{cr} \leq 30$  ml/min).

##### *Pacientes con Insuficiencia hepática*

En un estudio de insuficiencia hepática, el AUC promedio aumentó un 15% y la  $C_{max}$  promedio aumentó un 13% cuando se administró olaparib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh;  $n=10$ ) y el AUC promedio aumentó un 8% y la  $C_{max}$  promedio disminuyó un 13% cuando se administró olaparib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh;  $n=8$ ), en comparación con quienes tenían función hepática normal ( $n=13$ ). La insuficiencia hepática no tuvo efectos sobre la unión a proteínas de olaparib y, por lo tanto, la exposición plasmática total fue representativa del fármaco libre. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### *Estudios de Interacción Medicamentosa*

##### *Estudios clínicos*

*Inhibidores del CYP3A:* El uso concomitante de itraconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó la  $C_{max}$  de olaparib un 42% y el AUC un 170%. Se prevé que el uso concomitante de fluconazol (inhibidor moderado del CYP3A) aumente la  $C_{max}$  de olaparib un 14% y el AUC un 121%.

*Inductores del CYP3A:* El uso concomitante de rifampicina (inductor potente del CYP3A) disminuyó la  $C_{max}$  de olaparib un 71% y el AUC un 87%. Se prevé que el uso concomitante de efavirenz (inductor moderado del CYP3A) disminuya la  $C_{max}$  de olaparib un 31% y el AUC un 60%.

##### *Estudios in vitro*

*Enzimas del CYP:* Olaparib es un inhibidor e inductor de CYP3A e inductor de CYP2B6. Se prevé que el olaparib sea un inhibidor débil de CYP3A en los seres humanos.

*Enzimas de UGT:* el olaparib es un inhibidor de UGT1A1.

*Transportadores:* Olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Olaparib es un sustrato e inhibidor del transportador de salida de la gp-P. No se ha evaluado el potencial de olaparib para inducir la gp-P.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Selección de los pacientes

Escoger el tratamiento de los pacientes con **Lynparza**<sup>®</sup> según la presencia de mutaciones de los genes de HRR deletéreas o sospechosas de ser deletéreas, incluidas las mutaciones del BRCA, o de inestabilidad genómica según indicación, biomarcadores y tipo de muestra (Tabla 1).

**Tabla 1 Pruebas de Biomarcadores para la Selección de los Pacientes\***

Indicación	Biomarcador	Tipo de muestra		
		Tumoral	Sangre	Plasma (ctADN)
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado BRCAm de estirpe germinal o somática	BRCA1m, BRCA2m	X	X	
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado HRD positivo en combinación con bevacizumab	BRCA1m, BRCA2m y/o inestabilidad genómica	X		
Tratamiento adyuvante de cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo gBRCAm	gBRCA1m, gBRCA2m		X	
Cáncer de mama metastásico HER2 negativo gBRCAm	gBRCA1m, gBRCA2m		X	
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación del BRCA de estirpe germinal	gBRCA1m, gBRCA2m		X	
Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutación del gen HRR de estirpe germinal o somática*	ATMm, BRCA1m, BRCA2m, BARD1m, BRIP1m, CDK12m, CHEK1m, CHEK2m, FANCLm, PALB2m, RAD51Bm, RAD51Cm, RAD51Dm, RAD54Lm	X		
	gBRCA1m, gBRCA2m		X	
	ATMm, BRCA1m, BRCA2m			X
cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en combinación con Abiraterone y prednisone o prednisolone	No se requieren pruebas genómicas antes de usar Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona.			

\* Si no se realiza la prueba o si la muestra tisular no está disponible o es insuficiente, o si la prueba de estirpe germinal es negativa, considerar el uso de una prueba alternativa.

### Posología

La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> es de 300 mg dos veces al día, con o sin alimentos.

Si un paciente omite una dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>, indíquelo que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indique a los pacientes que traguen los comprimidos enteros. No mastique, triture, disuelva ni divida el comprimido.

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

Las pacientes pueden continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad tras 2 años de tratamiento. Las pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de la enfermedad) a los 2 años deben interrumpir el tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico puedan seguir beneficiándose del tratamiento continuado, pueden recibir tratamiento más allá de los 2 años.

*Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado positivo a HRD en combinación con bevacizumab:*

Continuar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización de 2 años de tratamiento. Las pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de la enfermedad) a los 2 años deben interrumpir el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico pueden obtener más beneficios del tratamiento continuo con **Lynparza**<sup>®</sup>, pueden ser tratados más allá de los 2 años.

Cuando se usa bevacizumab con **Lynparza**<sup>®</sup>, la dosis recomendada de bevacizumab es de 15 mg / kg cada tres semanas. Bevacizumab debe administrarse durante un total de 15 meses, incluido el período administrado con quimioterapia y como mantenimiento.

*Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama Temprano de Alto Riesgo HER2 Negativo con Mutación de BRCA de Estirpe Germinal*

Continuar el tratamiento por un total de 1 año, o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Las pacientes que reciben **Lynparza**<sup>®</sup> para el cáncer de mama HER2 negativo positivo al receptor hormonal deben continuar el tratamiento concurrente con terapia endocrina según las pautas de práctica clínica actuales.

*Cáncer de Ovario Recurrente, Cáncer de Mama Metastásico HER2 Negativo, Adenocarcinoma Pancreático Metastásico, y Cáncer de Próstata Resistente a la Castración con Mutación de los Genes de HRR*

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para:

- Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente
- Cáncer de ovario avanzado con mutación del BRCA de estirpe germinal
- Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación del BRCA de estirpe germinal
  - Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con mutación de alguno del gen de HRR

*cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona*

Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando **Lynparza**<sup>®</sup> se utiliza en combinación con abiraterona para el tratamiento de pacientes con CPRCm, la dosis de abiraterona es de 1000 mg por vía oral una vez al día (ver Propiedades farmacodinámicas). La abiraterona debe administrarse con prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la información completa del producto sobre abiraterona.

Los pacientes que reciben **Lynparza**<sup>®</sup> para mCRPC también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en forma concomitante o deben haberse sometido a orquiectomía bilateral.

Ajustes de dosis para reacciones adversas

Para manejar las reacciones adversas, considere interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. La reducción de dosis recomendada es a 250 mg dos veces al día.

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, se recomienda reducir a 200 mg dos veces al día.

Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A con **Lynparza**<sup>®</sup>.

Si no se puede evitar el uso concomitante, reduzca la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> a:

- 100 mg dos veces al día cuando se usa de manera concomitante con un inhibidor potente del CYP3A.
- 150 mg dos veces al día cuando se usa de manera concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A.

Luego de discontinuar al inhibidor durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reiniciar la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> utilizada antes de iniciar el inhibidor de CYP3A.

Ajustes de la dosis para Insuficiencia renal

Insuficiencia renal moderada

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 31-50 ml / min), reducir la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> a 200 mg por vía oral dos veces al día.

*Poblaciones especiales*

*Uso pediátrico*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes *pediátricos*.

*Pacientes de edad avanzada*

De los 2901 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> como agente único, 680 (23%) pacientes tenían  $\geq 65$  años, y esto incluyó a 206 (7%) pacientes que tenían  $\geq 75$  años. Trece (0,4%) pacientes tenían  $\geq 85$  años.

De los 535 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día en combinación con bevacizumab, 204 (38%) pacientes tenían  $\geq 65$  años, y esto incluyó a 31 (6%) pacientes que tenían  $\geq 75$  años.

De los 398 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona, 268 (67 %) pacientes tenían  $\geq 65$  años, incluyendo a 95 (24 %) pacientes que tenían  $\geq 75$  años.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

*Insuficiencia renal*

En los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 51 a 80 ml/min calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault), no se recomienda modificar la posología. Disminuir la posología de Lynparza a 200 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 31 a 50 ml/min) [véase Posología y Administración]. No hay datos de los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad terminal (CLcr  $\leq 30$  ml/min).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación A y B de Child-Pugh). No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh).

#### **Modo de administración:**

**Lynparza**<sup>®</sup> se administra por vía oral.

Los comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> se deben tragar enteros y no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse. Los comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> se pueden tomar con independencia de las comidas.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Ninguna.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

##### *Síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda*

Se ha producido síndrome mielodisplásico (MDS)/leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes tratados con **Lynparza**<sup>®</sup> y algunos casos fueron mortales.

En estudios clínicos que reclutaron a 2901 pacientes con diversos tipos de cáncer que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> como agente único, la incidencia acumulada de SMD/LMA fue de aproximadamente el 1,5% (43/2901). De estos, el 51% (22/43) tuvo un desenlace fatal. La mediana de duración del tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes que desarrollaron SMD/LMA fue de 2 años (rango: < 6 meses a > 10 años). Todos estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino y / u otros agentes dañinos para el ADN, incluida la radioterapia.

No inicie el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> hasta que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la quimioterapia previa ( $\leq$  Grado 1). Monitorear el hemograma completo para detectar citopenia al inicio y mensualmente a partir de entonces para detectar cambios clínicamente significativos durante el tratamiento. Para toxicidades hematológicas prolongadas, interrumpa **Lynparza**<sup>®</sup> y controle los recuentos sanguíneos semanalmente hasta la recuperación. Si los niveles no se han recuperado a Grado 1 o menos después de 4 semanas, derivar al paciente a un hematólogo para más investigaciones, incluido el análisis de la médula ósea y una muestra de sangre para citogenética. Si se confirma MDS/AML, descontinúe **Lynparza**<sup>®</sup>.

##### *Neumonitis*

En estudios clínicos que reclutaron a 2901 pacientes con diversos tipos de cáncer que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> como agente único (ver Reacciones adversas), la incidencia de neumonitis, incluidos los casos fatales, fue del 0,8% (24/2901). Si los pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, como disnea, tos y fiebre, o se produce una anomalía radiológica, interrumpa el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y evalúe rápidamente la fuente de los síntomas. Si se confirma neumonitis, suspenda el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y trate al paciente adecuadamente.

##### *Eventos Tromboembólicos Venosos*

Se produjo tromboembolismo venoso, incluido el embolismo pulmonar grave o mortal, en pacientes tratados con **Lynparza**<sup>®</sup>.

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo (PROfound y PROpel) en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (N=1180), se produjo tromboembolismo venoso en el 8 % de los pacientes que

recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, incluida embolia pulmonar en el 6 %. En los grupos control, se produjo tromboembolismo venoso en el 2,5 %, incluida la embolia pulmonar en el 1,5 %.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratarlos según sea médicamente apropiado, que puede incluir anticoagulación a largo plazo según lo indicado clínicamente.

#### *Toxicidad embriofetal*

**Lynparza**<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas en función de su mecanismo de acción y hallazgos en animales. En un estudio de reproducción en animales, la administración de olaparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó teratogenicidad y toxicidad embriofetal a exposiciones inferiores a las de las pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto y el riesgo potencial de pérdida del embarazo. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>. En función de los hallazgos de los estudios de toxicidad genética y reproducción en animales, aconseje a los pacientes de sexo masculino con parejas femeninas con capacidad reproductiva o que estén embarazadas que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>.

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

### **Uso con Agentes Antineoplásicos**

Los estudios de **Lynparza**<sup>®</sup> con otros agentes antineoplásicos mielosupresores, incluidos los que causan daño en el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora.

### **Efecto de Otros Medicamentos sobre Lynparza<sup>®</sup>**

#### **Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A**

La administración concomitante de inhibidores del CYP3A puede incrementar las concentraciones de olaparib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Evitar la administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A. Si debe administrarse un inhibidor potente o moderado en forma concomitante, reducir la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>.

#### **Inductores Potentes y Moderados del CYP3A**

El uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó la exposición a olaparib, lo que puede disminuir la eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup>. Evitar la administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A.

### **Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad**

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con olaparib.

Olaparib fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica in vitro en células ováricas de mamíferos como el hámster chino (células CHO) y en un ensayo de micronúcleos in vivo en la médula ósea de ratas. Esta clastogenicidad es compatible con la inestabilidad genómica resultante de la farmacología primaria de olaparib e indica una posibilidad de genotoxicidad en los seres humanos. Olaparib no fue mutagénico en una prueba de mutación bacteriana inversa (Ames).

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, se administraron dosis de olaparib de 0,05; 0,5 y 15 mg/kg/día durante al menos 14 días antes del apareamiento hasta la primera semana de gestación. No hubo efectos adversos en el apareamiento ni en las tasas de fertilidad con

dosis de hasta 15 mg/kg/día (exposiciones sistémicas maternas aproximadas del 7% de la exposición en seres humanas ( $AUC_{0-24h}$ ) con la dosis recomendada).

En un estudio de fertilidad en ratas macho, olaparib no tuvo ningún efecto en el apareamiento ni en la fertilidad con dosis orales de hasta 40 mg/kg/día luego de al menos 70 días de tratamiento con olaparib (con exposiciones sistémicas aproximadas del 5% de la exposición en seres humanas ( $AUC_{0-24h}$ ) con la dosis recomendada).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

#### *Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres*

Recomendar pruebas de embarazo para las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>.

#### *Anticoncepción*

##### Mujeres

**Lynparza**<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

##### Hombres

En función de los hallazgos de los estudios de toxicidad genética y reproducción en animales, aconseje a los pacientes de sexo masculino con parejas femeninas con capacidad reproductiva o que estén embarazadas que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>. Aconsejar a los pacientes de sexo masculino que no donen esperma durante la terapia y durante 3 meses después de la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>.

#### *Embarazo*

Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, **Lynparza**<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de **Lynparza**<sup>®</sup> en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al fármaco. En un estudio de reproducción en animales, la administración de olaparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó teratogenicidad y toxicidad embriofetal a exposiciones inferiores a las de pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día. Informar a las mujeres embarazadas del peligro potencial para el feto y del riesgo potencial de pérdida del embarazo.

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

#### *Datos*

##### *Datos en animales*

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró olaparib por vía oral durante 14 días antes del apareamiento hasta el día 6 de la gestación, lo que provocó un aumento de la pérdida posterior a la implantación a un nivel de dosis de 15 mg / kg / día (con dosis exposiciones sistémicas aproximadamente el 7% de la exposición humana ( $AUC_{0-24 h}$ ) a la dosis recomendada).

En un estudio de desarrollo embriofetal, las ratas preñadas recibieron dosis orales de 0,05 y 0,5 mg / kg / día de olaparib durante el período de organogénesis. Una dosis de 0,5 mg / kg / día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente el 0,18% de la exposición humana ( $AUC_{0-24 h}$ ) a la dosis recomendada) provocó toxicidades embriofetales, incluido un aumento de la pérdida posterior a la implantación y malformaciones importantes de los ojos (anoftalmia), microftalmia), vértebras / costillas (costilla adicional o centro de osificación; arcos neurales fusionados o ausentes), cráneo (exoccipital fusionado) y diafragma (hernia).

Las anomalías o variantes adicionales incluyeron osificación incompleta o ausente (vértebras / esternones, costillas, extremidades) y otros hallazgos en las vértebras / esternones, cintura pélvica, pulmón, timo, hígado, uréter y arteria umbilical. Algunos hallazgos mencionados anteriormente en los ojos, las costillas y el uréter se observaron con una dosis de 0,05 mg / kg / día de olaparib con una incidencia más baja.

#### *Lactancia*

No hay datos disponibles sobre la presencia de olaparib en la leche materna, ni sobre sus efectos en el lactante o sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de **Lynparza**<sup>®</sup> en los bebés amamantados, aconseje a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y durante un mes después de recibir la última dosis.

#### **Incompatibilidades:**

No presenta.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otra parte del prospecto:

- Síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda
- Neumonitis
- Eventos tromboembólicos venosos

#### *Experiencia de estudios clínicos*

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a **Lynparza**<sup>®</sup> como agente único en 2901 pacientes; 2135 pacientes con exposición a 300 mg en comprimidos dos veces al día, incluidos cinco ensayos controlados, aleatorizados (SOLO-1, SOLO-2, OlympiAD, POLO y PROfound) y a dosis de 400 mg en cápsulas dos veces al día en 766 pacientes en otros ensayos que fueron agrupados para realizar el análisis de seguridad. Además de los 2901 pacientes, algunas subsecciones de Advertencias y Precauciones incluyen reacciones adversas observadas con la exposición a **Lynparza**<sup>®</sup> con abiraterona (n=398) en PROpel. Todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración recibieron ADT concomitante u orquiectomía bilateral previa.

En la población de los ensayos agrupados para realizar el análisis de seguridad, el 56% de los pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 28% estuvieron expuestos durante más de un año en el grupo de **Lynparza**<sup>®</sup>.

En esta población de seguridad combinada, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron náuseas (60%), fatiga (55%), anemia (36%), vómitos (32%), diarrea (24%), disminución del apetito (22%), dolor de cabeza (16%), disgeusia (15%), tos (15%), neutropenia (14%), disnea (14%), mareos (12%), dispepsia (12%), leucopenia (11%) y trombocitopenia (10%).

#### *Tratamiento de Mantenimiento de Primera Línea del Cáncer de Ovario Avanzado con Mutación del BRCA*

##### *SOLO-1*

En el estudio SOLO-1 se estudió la seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación del BRCA luego de un tratamiento de primera línea con quimioterapia con derivados del platino [ver Estudios

Clínicos]. Las pacientes recibieron comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg por vía oral dos veces al día (n=260) o placebo (n=130) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 25 meses para las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y de 14 meses para las que recibieron placebo.

Entre las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, se produjeron interrupciones de la dosis por reacciones adversas de cualquier grado en el 52% y reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 28%. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron interrupción o reducción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: anemia (23%), náuseas (14%) y vómitos (10%). El 12% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la discontinuación de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: fatiga (3,1%), anemia (2,3%) y náuseas (2,3%).

Las **Tablas 2 y 3** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en SOLO-1.

**Tabla 2 Reacciones Adversas\* en SOLO-1 (≥10% de las Pacientes que Recibieron Lynparza<sup>®</sup>)**

Reacción Adversa	Lynparza comprimidos n=260		Placebo n=130	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 – 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	77	1	38	0
Dolor abdominal <sup>†</sup>	45	2	35	1
Vómitos	40	0	15	1
Diarrea <sup>‡</sup>	37	3	26	0
Constipación	28	0	19	0
Dispepsia	17	0	12	0
Estomatitis <sup>§</sup>	11	0	2	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga <sup>†</sup>	67	4	42	2
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia	38	21	9	2
Neutropenia <sup>#</sup>	17	6	7	3
Leucopenia <sup>b</sup>	13	3	8	0
Trombocitopenia <sup>b</sup>	11	1	4	2
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección respiratoria alta/ influenza/rinofaringitis/bronquitis	28	0	23	0
ITU <sup>a</sup>	13	1	7	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Disgeusia	26	0	4	0
Mareos	20	0	15	1
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	20	0	10	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Disnea <sup>e</sup>	15	0	6	0

\* Graduadas según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.

<sup>†</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, distensión abdominal, malestar abdominal, y sensibilidad abdominal.

<sup>‡</sup> Incluye colitis, diarrea y gastroenteritis.

<sup>§</sup> Incluye estomatitis, úlcera aftosa y ulceración oral.

¶ Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar.

# Incluye neutropenia y neutropenia febril.

▷ Incluye leucopenia y disminución de la cifra de glóbulos blancos.

♭ Incluye disminución de la cifra de plaquetas y trombocitopenia.

à Incluye urosepsis, infección urinaria, dolor de la vía urinaria y piuria.

è Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <10% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron aumento de la creatinina sanguínea (8%), linfopenia (6%), hipersensibilidad (2%), MDS/AML (1%), dermatitis (1%) y aumento del volumen corpuscular medio (0,4%).

**Tabla 3 Alteraciones de Laboratorio Informadas en ≥25% de las Pacientes de SOLO-1**

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza comprimidos n <sup>†</sup> =260		Placebo n <sup>†</sup> =130	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	87	19	63	2
Aumento del volumen corpuscular medio	87	-	43	-
Disminución de los leucocitos	70	7	52	1
Disminución de los linfocitos	67	14	29	5
Disminución de la cifra absoluta de neutrófilos	51	9	38	6
Disminución de las plaquetas	35	1	20	2
Aumento de la creatinina sérica	34	0	18	0

\* Se permitió el ingreso de las pacientes a los estudios clínicos si tenían valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

#### *Tratamiento de Mantenimiento de Primera Línea del Cáncer de Ovario Avanzado HDR Positivo en Combinación con Bevacizumab*

##### PAOLA-1

En PAOLA-1 se estudió la seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> en combinación con bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado después de un tratamiento de primera línea con quimioterapia con derivados del platino y bevacizumab. Este fue un estudio doble ciego y controlado con placebo en el que 802 pacientes recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg BID en combinación con bevacizumab (n=535) o bien placebo en combinación con bevacizumab (n=267) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> fue de 17,3 meses y de 11 meses para bevacizumab luego de la aleatorización en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab.

En 1 paciente se produjo una reacción adversa mortal por neumonía concomitantemente con anemia aplásica. En el 31% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab se produjeron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias en >5% de las pacientes fueron: hipertensión (19%) y anemia (17%).

Se produjeron interrupciones de la dosis por reacciones adversas de cualquier grado en el 54% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab y reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 41% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab.

Las reacciones adversas más frecuentes que causaron interrupción de la dosis en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab fueron: anemia (21%), náuseas (7%), vómitos (3%) y fatiga (3%), y las reacciones adversas más frecuentes que causaron reducción en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab fueron: anemia (19%), náuseas (7%) y fatiga (4%).

Se produjeron discontinuaciones por reacciones adversas en el 20% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab. Las reacciones adversas específicas que produjeron discontinuación con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab fueron: anemia (4%) y náuseas (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab independientemente de la frecuencia en comparación con la rama con placebo/bevacizumab fueron: náuseas (53%), fatiga (incluida astenia) (53%), anemia (41%), linfopenia (24%), vómitos (22%), diarrea (18%), neutropenia (18%), leucopenia (18%), infección urinaria (15%) y cefalea (14%).

Las Tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en PAOLA-1, respectivamente.

**Tabla 4 Reacciones Adversas\* que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de las Pacientes Tratadas con Lynparza<sup>®</sup>/bevacizumab en PAOLA-1 y con una Frecuencia  $\geq 5\%$  en Comparación con la Rama con Placebo/bevacizumab.**

Reacciones Adversas	Lynparza/bevacizumab n=535		Placebo/bevacizumab n=267	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga (incluida astenia) <sup>†</sup>	53	5	32	1,5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	53	2,4	22	0,7
Vómitos	22	1,7	11	1,9
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>‡</sup>	41	17	10	0,4
Linfopenia <sup>§</sup>	24	7	9	1,1
Leucopenia <sup>  </sup>	18	1,9	10	1,5

\* Graduadas según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.

<sup>†</sup> Incluye astenia y fatiga.

<sup>‡</sup> Incluye anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y disminución de la cifra de glóbulos rojos. Incluye disminución de la cifra de linfocitos B, disminución de la cifra de linfocitos, linfopenia y disminución de la cifra de linfocitos T.

<sup>§</sup> Incluye disminución de la cifra de linfocitos B, disminución de la cifra de linfocitos, linfopenia y disminución de la cifra de linfocitos T.

<sup>||</sup> Incluye leucopenia y disminución de la cifra de glóbulos blancos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en  $< 10\%$  de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/ bevacizumab fueron: disgeusia (8%), disnea (8%), estomatitis (5%), dispepsia (4,3%), eritema (3%), mareos (2,6%), hipersensibilidad (1,7%) y MDS/AML (0,7%).

Los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron con mayor frecuencia en las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/bevacizumab (5%) que en las que recibieron placebo/bevacizumab (1,9%).

**Tabla 5 Alteraciones de Laboratorio Informadas en  $\geq 25\%$  de las Pacientes de PAOLA-1\***

Parámetro de Laboratorio <sup>†</sup>	Lynparza/bevacizumab n <sup>‡</sup> =535		Placebo/bevacizumab n <sup>‡</sup> =267	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	79	13	55	0,4
Disminución de los linfocitos	63	10	42	3,0
Aumento de la creatinina sérica	61	0,4	36	0,4
Disminución de los leucocitos	59	3,4	45	2,2
Disminución de la cifra absoluta de neutrófilos	35	7	30	3,7
Disminución de las plaquetas	35	2,4	28	0,4

\* Informadas dentro de los 30 días de la última dosis.

† Se permitió el ingreso de las pacientes a los estudios clínicos si tenían valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

‡ Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

#### *Tratamiento de Mantenimiento del Cáncer de Ovario Recurrente SOLO-2*

En SOLO-2 se estudió la seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de ovario gBRCAm sensible al platino. Las pacientes recibieron 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día (n=195) o placebo (n=99) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 19,4 meses para las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y de 5,6 meses en las que recibieron placebo.

Entre las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, se produjeron interrupciones de la dosis por reacciones adversas de cualquier grado en el 45% y reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 27%. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron interrupción o reducción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: anemia (22%), neutropenia (9%) y fatiga/astenia (8%). El 11% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas.

Las **Tablas 6 y 7** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en SOLO-2.

**Tabla 6 Reacciones Adversas\* en SOLO-2 ( $\geq 20\%$  de las Pacientes que Recibieron Lynparza<sup>®</sup>)**

Reacción Adversa	Lynparza comprimidos n=195		Placebo n=99	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	76	3	33	0
Vómitos	37	3	19	1
Diarrea	33	2	22	0
Estomatitis <sup>†</sup>	20	1	16	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga, incluida astenia	66	4	39	2
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>‡</sup>	44	20	9	2

<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Rinofaringitis/IRA/sinusitis/rinitis/ influenza	36	0	29	0
<b>Trastornos Osteomusculares y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia/mialgia	30	0	28	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Disgeusia	27	0	7	0
Cefalea	26	1	14	0
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	22	0	11	0

\* Graduadas según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Representa un término agrupado que consta de: absceso oral, úlcera aftosa, absceso gingival, trastorno gingival, dolor gingival, gingivitis, ulceración bucal, infección de la mucosa, inflamación de la mucosa, candidiasis oral, malestar oral, herpes oral, infección oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, malestar orofaríngeo, y dolor orofaríngeo.

‡ Representa un término agrupado que consta de: anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, deficiencia de hierro, aumento del volumen corpuscular medio y disminución de la cifra de glóbulos rojos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <20% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: neutropenia (19%), tos (18%), leucopenia (16%), hipomagnesemia (14%), trombocitopenia (14%), mareos (13%), dispepsia (11%), aumento de la creatinina (11%), MDS/AML (8%), edema (8%), erupción (6%), tromboembolismos venosos (5%) y linfopenia (1%).

**Tabla 7 Alteraciones de Laboratorio Informadas en ≥25% de las Pacientes de SOLO-2**

<b>Parámetro de Laboratorio*</b>	<b>Lynparza comprimidos n<sup>†</sup>=195</b>		<b>Placebo n<sup>†</sup>=99</b>	
	<b>Grados 1 – 4 (%)</b>	<b>Grados 3 – 4 (%)</b>	<b>Grados 1 – 4 (%)</b>	<b>Grados 3 – 4 (%)</b>
Aumento del volumen corpuscular medio‡	89	-	52	-
Disminución de la hemoglobina	83	17	69	0
Disminución de los leucocitos	69	5	48	1
Disminución de los linfocitos	67	11	37	1
Disminución de la cifra absoluta de neutrófilos	51	7	34	3
Aumento de la creatinina sérica	44	0	29	0
Disminución de las plaquetas	42	2	22	1

\* Se permitió el ingreso de las pacientes a los estudios clínicos si tenían valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de pacientes con volúmenes corpusculares medios > del límite superior de la normalidad (LSN).

### Estudio 19

En el Estudio 19 se estudió la seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> como monoterapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario sensible al platino que habían recibido 2 o más regímenes previos con derivados del platino. Las pacientes recibieron 400 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> cápsulas por vía oral dos veces al día (n=136) o placebo (n=128). Al momento del análisis

definitivo, la mediana de la duración de la exposición fue de 8,7 meses en las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y de 4,6 meses en las que recibieron placebo.

Se produjeron interrupciones de la dosis por reacciones adversas en el 35% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, y hubo reducciones de la dosis en el 26% y discontinuación en el 6% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>.

Las **Tablas 8 y 9** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en el estudio 19.

**Tabla 8 Reacciones Adversas\* en el Estudio 19 (≥20% de las Pacientes que Recibieron Lynparza<sup>®</sup>)**

Reacción Adversa	Lynparza cápsulas n=136		Placebo n=128	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	71	2	36	0
Vómitos	35	2	14	1
Diarrea	28	2	25	2
Constipación	22	1	12	0
Dispepsia	20	0	9	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga (incluida astenia)	63	9	46	3
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>†</sup>	23	7	7	1
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección respiratoria	22	2	11	0
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	21	0	13	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	21	0	13	1

\* Graduadas según los NCI CTCAE v4.0.

† Representa términos agrupados de términos relacionados que reflejan el concepto médico de la reacción adversa.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <20% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: disgeusia (16%), mareos (15%), disnea (13%), pirexia (10%), estomatitis (9%), edema (9%), aumento de la creatinina (7%), neutropenia (5%), trombocitopenia (4%), leucopenia (2%), MDS/AML (1%), tromboembolismos venosos (1%) y linfopenia (1%).

**Tabla 9 Alteraciones de Laboratorio Informadas en ≥25% de las Pacientes del Estudio 19.**

Parámetro de Laboratorio <sup>†</sup>	Lynparza cápsulas n <sup>†</sup> =136		Placebo n <sup>†</sup> =129	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	82	8	58	1
Aumento del volumen corpuscular medio <sup>†</sup>	82	-	51	-
Disminución de los leucocitos	58	4	37	2
Disminución de los linfocitos	52	10	32	3
Disminución de la cifra	47	7	40	2

absoluta de neutrófilos				
Aumento de la creatinina sérica	45	0	14	0
Disminución de las plaquetas	36	4	18	0

\* Se permitió el ingreso de las pacientes a los estudios clínicos si tenían valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de pacientes con volúmenes corpusculares medios > LSN. \* Se permitió el ingreso de las pacientes a los estudios clínicos si tenían valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de pacientes con volúmenes corpusculares medios > LSN.

### *Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación del BRCA estirpe germinal*

#### OlympiA

La seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> como monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo mutado con BRCA de estirpe germinal y negativo para HER2 se investigó en OlympiA. Este estudio fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en el que los pacientes recibieron 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día (n = 911) o placebo (n = 904) durante un total de 1 año, o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 1 año en ambos grupos.

Las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 31% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>; se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa en el 23% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron anemia (11%), neutropenia (6%), náuseas (5%), leucopenia (3,5%), fatiga (3%) y vómitos (2,9%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron anemia (8%), náuseas (4,7%), neutropenia (4,2%), fatiga (3,3%), leucopenia (1,8%) y vómitos (1,5%). La interrupción debido a reacciones adversas ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia condujeron a la interrupción de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron náuseas (2%), anemia (1,8%) y fatiga (1,3%).

Las **Tablas 10 y 11** resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en pacientes de OlympiA.

**Tabla 10 Reacciones adversas\* en OlympiA (≥ 10% de los pacientes que recibieron Lynparza<sup>®</sup>)**

Reacciones adversas	Comprimidos de Lynparza n = 911		Placebo n = 904	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	57	0,8	23	0
Vómitos	23	0,7	8	0
Diarrea	18	0,3	14	0,3
Estomatitis †	10	0,1	4,5	0
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga (incluida astenia)	42	1,8	28	0,7

<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia †	24	9	3,9	0,3
Leucopenia §	17	3	6	0,3
Neutropenia ¶	16	5	7	0,8
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	20	0,2	17	0,1
Disgeusia #	12	0	4,8	0
Mareos	11	0,1	7	0,1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	13	0,2	6	0

\* Calificado de acuerdo con los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03

† Incluye úlcera aftosa, úlcera bucal, estomatitis.

‡ Incluye anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica, disminución del recuento de glóbulos rojos.

§ Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

¶ Incluye agranulocitosis, neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, septicemia neutropénica, disminución del recuento de neutrófilos.

# Incluye disgeusia, trastorno del gusto.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en < 10% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron tos (9,2%), linfopenia (7%), dispepsia (6%), dolor abdominal superior (4,9%), erupción cutánea (4,9%), disnea (4,2%), trombocitopenia (4,2%), aumento de la creatinina (2%), hipersensibilidad (0,9%), tromboembolismos venosos (0,5%), dermatitis (0,5%), aumento del volumen corpuscular medio (0,2%) y SMD / LMA (0,2%).

**Tabla 11 Anomalías de laboratorio informadas en ≥25% de los pacientes en OlympiA**

Parámetro de laboratorio *	Comprimidos de Lynparza n † = 911		Placebo n † = 904	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de linfocitos	77	13	59	3,7
Aumento del volumen corpuscular medio ‡	67	0	4,8	0
Disminución de la hemoglobina	65	8	31	0,9
Disminución de leucocitos	64	5	42	0,7
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	39	7	27	1,1

\* Los pacientes pudieron ingresar en estudios clínicos con valores de laboratorio de grado 1 según los CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en el número total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue > LSN.

### *Cáncer de Mama Metastásico HER2 Negativo con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal OlympiAD*

La seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en pacientes gBRCAm con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que habían recibido previamente hasta dos líneas de quimioterapia para el tratamiento de enfermedad metastásica en OlympiAD. Los pacientes recibieron 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día (n=205) o bien quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbina) según la elección del médico (n=91) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del

tratamiento del estudio fue de 8,2 meses en los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y de 3,4 meses en los que recibieron quimioterapia.

Entre los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, hubo interrupciones de la dosis por reacciones adversas de cualquier grado en el 35% y reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 25%. Las discontinuaciones por reacciones adversas ocurrieron en el 5% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>.

Las **Tablas 12 y 13** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en OlympiAD.

**Tabla 12 Reacciones Adversas\* en OlympiAD (≥20% de las Pacientes que Recibieron Lynparza<sup>®</sup>)**

Reacción Adversa	Lynparza comprimidos n=205		Quimioterapia n=91	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	58	0	35	1
Vómitos	30	0	15	1
Diarrea	21	1	22	0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>†</sup>	40	16	26	4
Neutropenia <sup>‡</sup>	27	9	50	26
Leucopenia <sup>§</sup>	25	5	31	13
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga (incluida astenia)	37	4	36	1
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección respiratoria <sup>  </sup>	27	1	22	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	20	1	15	2

\* Graduadas según los NCI CTCAE v4.0.

<sup>†</sup> Representa términos agrupados que constan de: anemia (anemia, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina y disminución de los glóbulos rojos).

<sup>‡</sup> Representa términos agrupados que constan de: neutropenia (neutropenia febril, disminución de la cifra de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución de la cifra de neutrófilos).

<sup>§</sup> Representa términos agrupados que constan de: leucopenia (leucopenia y disminución de la cifra de glóbulos blancos).

<sup>||</sup> Representa términos agrupados que constan de: bronquitis, influenza, infección respiratoria baja, rinoфарингитис, faringitis, infección respiratoria, rinitis, sinusitis, infección respiratoria alta e infección respiratoria alta bacteriana.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: tos (18%), disminución del apetito (16%), trombocitopenia (11%), disgeusia (9%), linfopenia (8%), dispepsia (8%), mareos (7%), estomatitis (7%), dolor abdominal superior (7%), erupción (5%), aumento de la creatinina sérica (3%) y dermatitis (1%) y tromboembolismos venosos (1%).

**Tabla 13 Alteraciones de Laboratorio Informadas en ≥25% de las Pacientes de OlympiAD.**

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza comprimidos n <sup>†</sup> =205		Placebo n <sup>†</sup> =91	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)

Disminución de la hemoglobina	82	17	66	3
Disminución de los linfocitos	73	21	63	3
Disminución de los leucocitos	71	8	70	23
Aumento del volumen corpuscular medio <sup>‡</sup>	71	-	33	-
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	46	11	65	38
Disminución de las plaquetas	33	3	28	0

\* Se permitió el ingreso de los pacientes a los estudios clínicos si tenían valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de pacientes con volúmenes corpusculares medios > LSN.

### *Tratamiento de Mantenimiento de Primera Línea del Adenocarcinoma Pancreático Metastásico con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal*

#### POLO

La seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> como tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma Pancreático Metastásico con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal basada en platino se evaluó en POLO. Los pacientes recibieron 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día (n=90) o placebo (n=61) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, el 34% tuvo una exposición durante 6 meses o más y el 25% tuvo una exposición mayor de un año. Entre los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, se produjeron interrupciones en la dosis por reacciones adversas de cualquier grado en el 35% y reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 17%. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron interrupción o reducción de la dosis en los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: anemia (11%), vómitos (5%), dolor abdominal (4%), astenia (3%) y fatiga (2%). Hubo discontinuaciones por reacciones adversas en el 6% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>. La reacción adversa más frecuente que causó la discontinuación de **Lynparza**<sup>®</sup> fue la fatiga (2,2%). Las **Tablas 14 y 15** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en POLO.

Tabla 14 Reacciones Adversas\* en POLO (Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron Lynparza®)

Reacción Adversa	Lynparza comprimidos (n=91) <sup>†</sup>		Placebo (n=60) <sup>†</sup>	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 – 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga <sup>‡</sup>	60	5	35	2
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	45	0	23	2
Dolor abdominal <sup>^</sup>	34	2	37	5
Diarrea	29	0	15	0
Constipación	23	0	10	0
Vómitos	20	1	15	2
Estomatitis <sup>§</sup>	10	0	5	0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia	27	11	17	3
Trombocitopenia <sup>  </sup>	14	3	7	0
Neutropenia <sup>¶</sup>	12	4	8	3
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	25	3	7	0
<b>Trastornos Osteomusculares y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor de espalda	19	0	17	2
Artralgia	15	1	10	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción <sup>#</sup>	15	0	5	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Disnea <sup>**</sup>	13	0	5	2
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Rinofaringitis	12	0	3	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Disgeusia	11	0	5	0

\* Graduadas según los NCI CTCAE v4.0.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Incluye astenia y fatiga

<sup>^</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior

<sup>§</sup> Incluye estomatitis y ulceración bucal

<sup>||</sup> Incluye disminución de las plaquetas y trombocitopenia

<sup>¶</sup> Incluye neutropenia, neutropenia febril y disminución de la cifra de neutrófilos

<sup>#</sup> Incluye erupción eritematosa, erupción macular y erupción maculopapular

<sup>\*\*</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron **Lynparza**® fueron: tos (9%), dolor abdominal superior (7%), aumento de la creatinina sérica (7%), mareos (7%), cefalea (7%), dispepsia (5%), leucopenia (5%), tromboembolismos venosos (3%), hipersensibilidad (2%) y linfopenia (2%).

Tabla 15 Alteraciones de Laboratorio Informadas en  $\geq 25\%$  de los Pacientes de POLO

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza comprimidos n <sup>†</sup> =91		Placebo n <sup>†</sup> =60	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Aumento de la creatinina sérica	99	2	85	0
Disminución de la hemoglobina	86	11	65	0
Aumento del volumen corpuscular medio <sup>‡</sup>	71	-	30	-
Disminución de los linfocitos	61	9	27	0
Disminución de las plaquetas	56	2	39	0
Disminución de los leucocitos	50	3	23	0
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	25	3	10	0

\* Se permitió el ingreso de los pacientes a POLO si tenían una hemoglobina  $\geq 9$  g/dL (Grado 2 según los CTCAE) y los demás valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

‡ Representa la proporción de pacientes con volúmenes corpusculares medios > LSN.

#### *Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico con Mutación del Gen HRR* PROfound

En PROfound se estudió la seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> como monoterapia en pacientes con mCRPC con mutaciones del gen HRR que tuvieron progresión luego de un tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona. Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en el cual 386 pacientes recibieron 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día (n=256) o bien enzalutamida o abiraterona según la elección del investigador (n=130) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, el 62% tuvo una exposición durante 6 meses o más y el 20% tuvo una exposición mayor de un año.

Hubo reacciones adversas mortales en el 4% de los pacientes tratados con **Lynparza**<sup>®</sup>. Estas fueron: neumonía (1,2%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,4%), neumonía aspirativa (0,4%), divertículo intestinal (0,4%), shock séptico (0,4%), síndrome de Budd-Chiari (0,4%), muerte súbita (0,4%) e insuficiencia cardíaca aguda (0,4%).

Hubo reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron: anemia (9%), neumonía (4%), embolia pulmonar (2%), fatiga/astenia (2%) e infección urinaria (2%).

Se produjeron interrupciones en la dosis por reacciones adversas de cualquier grado en el 45% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 22% de los pacientes con **Lynparza**<sup>®</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron interrupción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: anemia (25%) y trombocitopenia (6%) y la reacción adversa más frecuente que causó reducción de **Lynparza**<sup>®</sup> fue la anemia (16%). Hubo discontinuaciones por reacciones adversas en el 8% de los pacientes con **Lynparza**<sup>®</sup>. La reacción adversa más frecuente que causó la discontinuación de **Lynparza**<sup>®</sup> fue la anemia (7%).

Las **Tablas 16 y 17** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en PROfound.

**Tabla 16 Reacciones Adversas\* Informadas en  $\geq 10\%$  de los Pacientes de PROfound**

Reacción Adversa	Lynparza comprimidos n=256		Enzalutamida o abiraterona n=130	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>†</sup>	46	21	15	5
Trombocitopenia <sup>‡</sup>	12	4	3	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	41	1	19	0
Diarrea	21	1	7	0
Vómitos	18	2	12	1
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga (incluida astenia)	41	3	32	5
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	30	1	18	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	11	0	2	0
Disnea	10	2	3	0

\* Graduadas según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.03.

<sup>†</sup> Incluye anemia y disminución de la hemoglobina

<sup>‡</sup> Incluye disminución de la cifra de plaquetas y trombocitopenia

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: neutropenia (9%), eventos tromboembólicos venosos (7%), mareos (7%), disgeusia (7%), dispepsia (7%), cefalea (6%), neumonía (5%), estomatitis (5%), erupción (4%), aumento de la creatinina sanguínea (4%), neumonitis (2%), dolor abdominal superior (2%) e hipersensibilidad (1%).

**Tabla 17 Alteraciones de Laboratorio Informadas en  $\geq 25\%$  de los Pacientes de PROfound**

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza comprimidos n <sup>†</sup> =256		Enzalutamida o abiraterona n <sup>†</sup> =130	
	Grados 1 – 4 n=247 (%)	Grados 3 – 4 n=247 (%)	Grados 1 – 4 n=124 (%)	Grados 3 – 4 n=124 (%)
Disminución de la hemoglobina	242 (98)	33 (13)	91 (73)	5 (4)
Disminución de los linfocitos	154 (62)	57 (23)	42 (34)	16 (13)
Disminución de los leucocitos	130 (53)	9 (4)	26 (21)	0
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	83 (34)	8 (3)	11 (9)	0

\* Se permitió el ingreso de los pacientes a los estudios clínicos si tenían valores de laboratorio de Grado 1 según los CTCAE.

<sup>†</sup> Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

*Tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en Combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisolona*

**PROpel**

En el estudio PROpel se investigó la seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con CPRcm de primera línea. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 300 mg de **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos por vía oral dos veces al día más comprimidos de abiraterona de 1000 mg una vez al día (**Lynparza**<sup>®</sup>/abiraterona) (n=398), o placebo más abiraterona de 1000 mg una vez al día (placebo/abiraterona) (n=396) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes de ambas ramas también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 6% de los pacientes, incluidos COVID-19 (3%) y neumonías (0,5%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 39% de los pacientes. Las reacciones adversas graves informadas en > 2% de los pacientes incluyeron anemia (6%), COVID-19 (6%), neumonía (4,5%), embolia pulmonar (3,5%) e infección del tracto urinario (3%).

La discontinuación permanente de **Lynparza**<sup>®</sup> debido a reacciones adversas ocurrió en el 16% de los pacientes tratados en la rama de **Lynparza**<sup>®</sup> con abiraterona. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción permanente de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron anemia (4,3%) y neumonía (1,5%).

La interrupción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> debido a reacciones adversas ocurrió en el 48% de los pacientes tratados en la rama de **Lynparza**<sup>®</sup> con abiraterona. Las reacciones adversas más comunes (>2%) que requirieron la interrupción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron anemia (16%), COVID-19 (6%), fatiga (3,5%), náuseas (2,8%), embolia pulmonar (2,3%) y diarrea (2,3%).

Se produjo una reducción de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> debido a reacciones adversas en el 21% de los pacientes tratados en la rama de **Lynparza**<sup>®</sup> con abiraterona. Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) que requirieron reducciones de la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> fueron anemia (11%) y fatiga (2,5%).

Las reacciones adversas más comunes (≥10%) en pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/abiraterona fueron anemia (48%), fatiga (38%), náuseas (30%), diarrea (19%), disminución del apetito (16%), linfopenia (14%), dolor abdominal (13%) y mareos (14%).

Las **Tablas 18 y 19** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en PROpel.

**Tabla 18 Reacciones Adversas\* (≥10%) en Pacientes que recibieron Lynparza<sup>®</sup> (con una diferencia >5% comparado con placebo) en PROpel**

Reacción Adversa	Lynparza/abiraterona n=398		Placebo/abiraterona n=396	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia <sup>†</sup>	48	16	18	3,3
Linfopenia <sup>‡</sup>	14	5	6	1,8
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga (incluida astenia)	38	2,3	30	1,5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Náuseas	30	0,3	14	0,3
Diarrea	19	1	10	0,3
Dolor abdominal <sup>¶</sup>	13	0	7	0,5
<b>Trastornos Metabólicos y Nutricionales</b>				

Disminución del apetito	16	1	7	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Mareos <sup>β</sup>	14	0,3	7	0

\* Graduadas según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE), versión 4.03.

† Incluye anemia, anemia macrocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos

‡ Incluye disminución del recuento de linfocitos y linfocitopenia

<sup>α</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor del alto abdomen y dolor del bajo abdomen

<sup>β</sup> Incluye mareos y vértigo

Las reacciones adversas clínicamente relevantes que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> junto con abiraterona fueron: cefalea (9%), eventos tromboembólicos venosos (8%), erupción (7%), disgeusia (6%), lesión renal aguda (3%) y estomatitis (2,5%).

**Tabla 19 Alteraciones de Laboratorio Informadas en ≥20% de los Pacientes de PROpel**

Parámetro de Laboratorio <sup>†</sup>	Lynparza/abiraterona n <sup>†</sup> =398		Placebo/abiraterona n <sup>†</sup> =396	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	97	12	81	1,3
Disminución de los linfocitos	70	23	49	11
Disminución de las plaquetas	23	1,2	20	0,3
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	23	5	6	0

† Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados en la tabla se basan en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.

#### *Experiencia posterior a la comercialización*

Durante el uso de **Lynparza**<sup>®</sup> luego de la aprobación, se identificaron las siguientes reacciones adversas. Como estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con exactitud su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad (erupción/dermatitis).*

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema nudoso, erupción, dermatitis.*

## **ESTUDIOS CLINICOS**

### *Tratamiento de mantenimiento en primera línea para el cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA*

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se evaluó en SOLO-1 (NCT01844986), un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con cáncer avanzado de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación del BRCA después de una quimioterapia de primera línea con derivados del platino. Las pacientes se aleatorizaron para recibir comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg por vía oral dos veces por día o placebo. El tratamiento continuó durante un máximo de 2 años o hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable; sin embargo, las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años que, a criterio del médico tratante, pudieran recibir un beneficio adicional del tratamiento continuo, podían tratarse más allá de los 2 años. La aleatorización

se estratificó por respuesta a la quimioterapia de primera línea con derivados del platino (respuesta completa o parcial). El desenlace principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador conforme a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1.

En total, se aleatorizaron 391 pacientes, 260 a **Lynparza**<sup>®</sup> y 131 al placebo. La mediana de la edad de las pacientes tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup> fue de 53 años (rango: 29 a 82) y de 53 años (rango: 31 a 84) entre las que recibieron placebo. El estado funcional (PS) ECOG era 0 en el 77% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y en el 80% de quienes recibieron placebo. De todas las pacientes, el 82% era de raza blanca, el 36% se incluyó en EE. UU. o Canadá y el 82% estaban en respuesta completa a su régimen más reciente con derivados del platino. La mayoría de las pacientes (n=389) tenía mutación del BRCA de estirpe germinal (gBRCAm) y 2 pacientes tenían BRCAm somática (sBRCAm).

De las 391 pacientes aleatorizadas en SOLO-1, a 386 se les realizó una prueba Myriad BRACAnalysis en forma retrospectiva o prospectiva y se confirmó que 383 tenían una mutación gBRCAm deletérea o sospechosa de ser deletérea; 253 se aleatorizaron a la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y 130 a la rama con placebo. Se confirmó que 2 de las 391 pacientes aleatorizadas en SOLO-1 tenían una mutación sBRCAm mediante una prueba tisular exploratoria de Foundation Medicine.

El estudio SOLO-1 demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el investigador con **Lynparza**<sup>®</sup> en comparación con el placebo. Los resultados de una revisión independiente ciega fueron uniformes. Al momento del análisis de la PFS, los datos de supervivencia global (OS) no eran definitivos (el 21% de las pacientes había muerto). En la **Tabla 20** y en la **Figura 1** se presentan los resultados de eficacia.

**Tabla 20 Resultados de Eficacia – SOLO-1 (Evaluación del Investigador)**

	<b>Lynparza</b> <sup>®</sup> comprimidos (n=260)	Placebo (n=131)
Supervivencia Libre de Progresión*		
Cantidad de eventos (%)	102 (39%)	96 (73%)
Mediana, meses	NR	13,8
Cociente de riesgos† (IC 95%)	0,30 (0,23; 0,41)	
Valor de p‡	<0,0001	

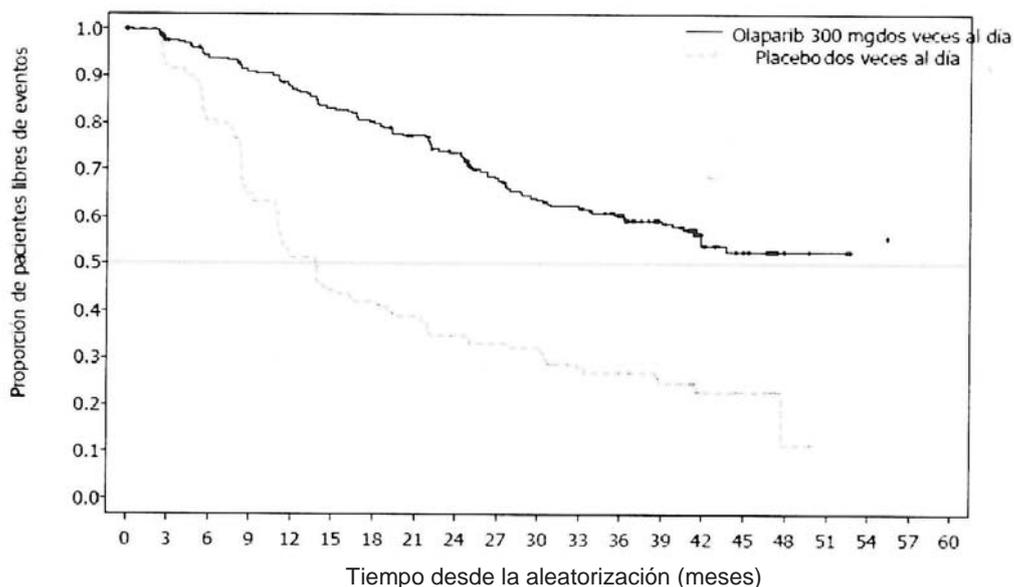
\* Mediana de seguimiento de 41 meses en ambas ramas de tratamiento.

† Un valor <1 favorece a **Lynparza**<sup>®</sup>. El cociente de riesgo (*hazard ratio*) a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye la respuesta a la quimioterapia previa con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) se presenta como covariable.

‡ El valor de la p se deriva de una prueba ordinal logarítmica estratificada.

NR: no alcanzada; IC: Intervalo de Confianza.

**Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por los Investigadores en SOLO-1**



Número de pacientes en riesgo:																				
Olaparib 300 mg dos veces al día																				
260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo dos veces al día																				
131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

*Tratamiento de Mantenimiento de Primera Línea del Cáncer de Ovario Avanzado HRD Positivo en Combinación con Bevacizumab*

PAOLA-1 (NCT02477644) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que comparó la eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> en combinación con bevacizumab versus placebo/bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento del cáncer epitelial de alto grado avanzado de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario después de una quimioterapia de primera línea con derivados del platino y bevacizumab. La aleatorización se estratificó por desenlace del tratamiento de primera línea (momento y desenlace de la cirugía de citorreducción y respuesta a la quimioterapia con derivados del platino) y el estado de tBRCAm, determinados por análisis locales prospectivos. Todas las muestras clínicas disponibles se analizaron en forma retrospectiva mediante la prueba Myriad myChoice<sup>®</sup> CDx. Se requería que las pacientes no tuvieran evidencias de enfermedad (NED) debido a la resección quirúrgica total, o que estuvieran en respuesta completa (RC) o en respuesta parcial (RP) luego de finalizar la quimioterapia de primera línea con derivados del platino y bevacizumab. Las pacientes se aleatorizaron (2:1) para recibir **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos 300 mg por vía oral dos veces al día en combinación con bevacizumab (n=537) 15 mg/kg cada tres semanas o placebo/bevacizumab (n=269). Las pacientes continuaron con bevacizumab en el contexto de mantenimiento y comenzaron el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> después de un mínimo de 3 semanas y hasta un máximo de 9 semanas luego de finalizar la última dosis de quimioterapia. El tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> continuó durante un máximo de 2 años o hasta la progresión de la enfermedad subyacente o toxicidad inaceptable. Las pacientes que, según el criterio del médico tratante, pudieran recibir un beneficio adicional del tratamiento continuo, podían tratarse más allá de los 2 años. El tratamiento con bevacizumab tuvo una duración total de 15 meses, incluidos el período de administración con quimioterapia y la administración como mantenimiento.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la PFS evaluada por el investigador conforme a los criterios RECIST, versión 1.1. Otro criterio de valoración de eficacia fue la supervivencia global (OS).

La mediana de la edad de las pacientes en ambas ramas fue de 61 años en total (rango de 26 a 87). El cáncer de ovario fue el tipo tumoral principal en el 86% de las pacientes en ambas ramas. El 96% tenía un tipo histológico seroso. En total, el puntaje funcional ECOG fue de 0 en el 70% de las pacientes y de 1 en el 28% de las pacientes. Todas las pacientes habían recibido terapia de primera línea con derivados del platino y bevacizumab. Los desenlaces del tratamiento de primera línea en la selección señalaban que las pacientes no tenían evidencias de enfermedad con la resección macroscópica total en la cirugía de citorreducción inicial (32%, ambas ramas), no tenían evidencias de enfermedad/CR con la resección macroscópica total en la cirugía de citorreducción de intervalo (31%, ambas ramas) y no tenían evidencias de enfermedad/CR en las pacientes con la resección incompleta (en la cirugía de citorreducción inicial o de intervalo) o sin la cirugía de citorreducción (15%, ambas ramas) y en las pacientes con respuesta parcial (22%, ambas ramas). El 30% de las pacientes de ambas ramas tenía una mutación deletérea. A las pacientes no se las restringió por el resultado quirúrgico; el 65% tenía una cirugía de citorreducción inicial o en el intervalo y el 35% tenía enfermedad macroscópica residual. En la población con Intención de Tratar (ITT) y también en el subgrupo HRD positivo, los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad estaban equilibrados y eran similares entre las ramas con el tratamiento del estudio y con placebo.

En la **Tabla 21** y en la **Figura 2** se resumen los resultados de eficacia de un análisis de biomarcadores en subgrupos de las 387 pacientes con tumores HRD positivos, identificados luego de la aleatorización mediante la prueba tumoral Myriad myChoice® HRD Plus, que recibieron **Lynparza**®/bevacizumab (n=255) o placebo/bevacizumab (n=132). Los resultados de una revisión independiente ciega de la PFS fueron uniformes. Los datos de supervivencia global en esta subpoblación no eran definitivos, con un 16% de muertes.

**Tabla 21 Resultados de Eficacia – PAOLA-1 (Estado HRD Positivo\*, Evaluación del Investigador)**

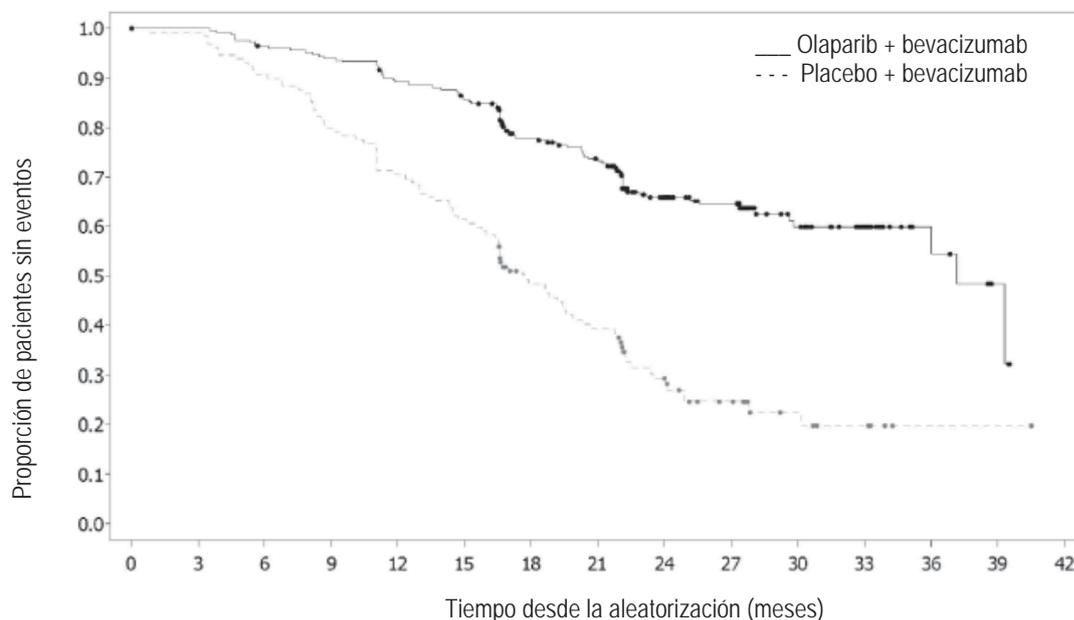
	<b>Lynparza®/bevacizumab (n=255)</b>	<b>Placebo/bevacizumab (n=132)</b>
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>		
Cantidad de eventos (%)	87 (34%)	92 (70%)
Mediana, meses	37,2	17,7
Cociente de riesgos† (IC 95%)	0,33 (0,25; 0,45)	

\* Mediana de seguimiento de 27,4 meses en la rama con **Lynparza**®/bevacizumab y de 27,5 meses en la rama con placebo/bevacizumab.

† El análisis se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox sin estratificar.

IC: Intervalo de Confianza.

**Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por los Investigadores en PAOLA-1 (Estado HRD Positivo)**



Cantidad de pacientes en riesgo:														
Olaparib + bevacizumab														
255	252	242	236	223	213	169	155	103	85	46	29	11	3	0
Placebo + bevacizumab														
132	128	117	103	91	79	54	44	28	18	8	5	1	1	0

*Tratamiento de Mantenimiento del Cáncer de Ovario Recurrente*

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos y con doble ciego en pacientes con cánceres de ovario recurrentes que estaban en respuesta a una terapia con derivados del platino.

**SOLO-2**

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en SOLO-2 (NCT01874353), un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo en pacientes con cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario gBRCAm. Las pacientes se aleatorizaron a **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó por respuesta a la última quimioterapia con platino (completa versus parcial) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia con derivados del platino antes de la inclusión (6-12 meses versus >12 meses). Todas las pacientes habían recibido al menos dos regímenes previos con platino y estaban en respuesta (completa o parcial) a su régimen con derivados del platino más reciente. El criterio de valoración principal de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador conforme a los criterios RECIST, versión 1.1. Otro criterio de valoración de la eficacia fue la OS.

En total, se aleatorizaron 295 pacientes; 196 a **Lynparza**<sup>®</sup> y 99 a placebo. La mediana de la edad de las pacientes tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup> fue de 56 años (rango: 28 a 83) y de 56 años (rango: 39 a 78) entre las pacientes tratadas con placebo. El PS de ECOG era 0 en el 83%

de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y en el 78% de las que recibieron placebo. De todas las pacientes, el 89% era de raza blanca, el 17% se incluyó en EE. UU. o Canadá, el 47% estaba en respuesta completa a su régimen más reciente con derivados del platino y el 40% tenía un intervalo libre de progresión de 6-12 meses desde su penúltimo régimen con platino. Se informó una terapia previa con bevacizumab en el 17% de las tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup> y en el 20% de las que recibieron placebo. Aproximadamente el 44% de las pacientes de la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y el 37% de las pacientes con placebo había recibido tres o más líneas de tratamiento con derivados del platino.

Todas las pacientes tenían una mutación del BRCA de estirpe germinal deletérea o sospechosa de ser deletérea según lo detectado por un análisis local (n=236) o bien por una prueba central Myriad CLIA (n=59), que se confirmó con posterioridad mediante la prueba BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> (n=286).

El estudio SOLO-2 demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el investigador en las pacientes aleatorizadas a **Lynparza**<sup>®</sup> en comparación con el placebo. Los resultados de una revisión independiente ciega fueron uniformes. Al momento del análisis de la PFS, los datos de OS no eran definitivos, con un 24% de eventos. En la **Tabla 22** y en las **Figuras 3 y 4** se presentan los resultados de eficacia.

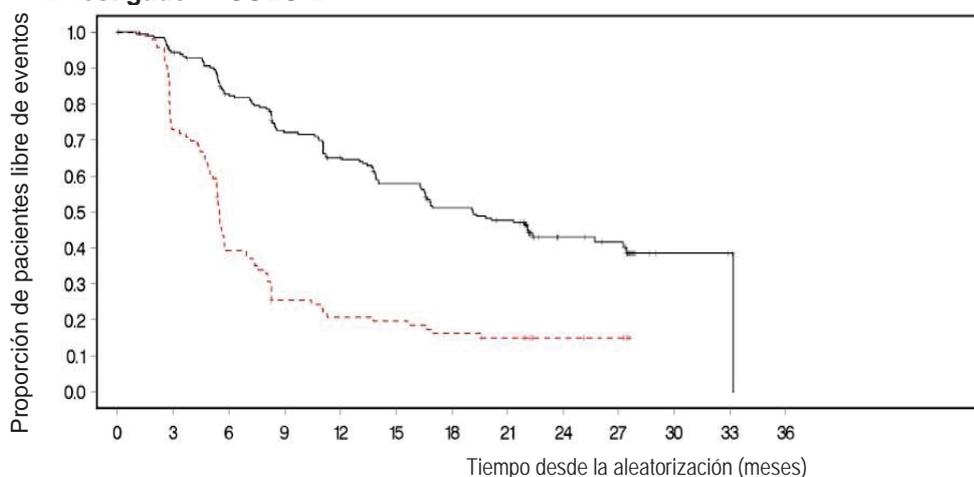
**Tabla 22 Resultados de Eficacia – SOLO-2 (Evaluación del Investigador)**

	<b>Lynparza</b> <sup>®</sup> comprimidos (n=196)	Placebo (n=99)
Supervivencia Libre de Progresión		
Cantidad de eventos (%)	107 (55%)	80 (81%)
Mediana, meses	19,1	5,5
Cociente de riesgos* (IC 95%)	0,30 (0,22; 0,41)	
Valor de p†	<0,0001	
Supervivencia global		
Cantidad de eventos (%)	116 (59)	65 (66)
Mediana, meses	51.7	38.8
Cociente de riesgos* (IC 95%)	0.74 (0.54, 1.00)	
Valor de p†	0.0537	

\* Cociente de riesgos (*hazard ratio*) a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluida la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia con derivados del platino antes de la inclusión (6-12 meses versus >12 meses) como covariables.

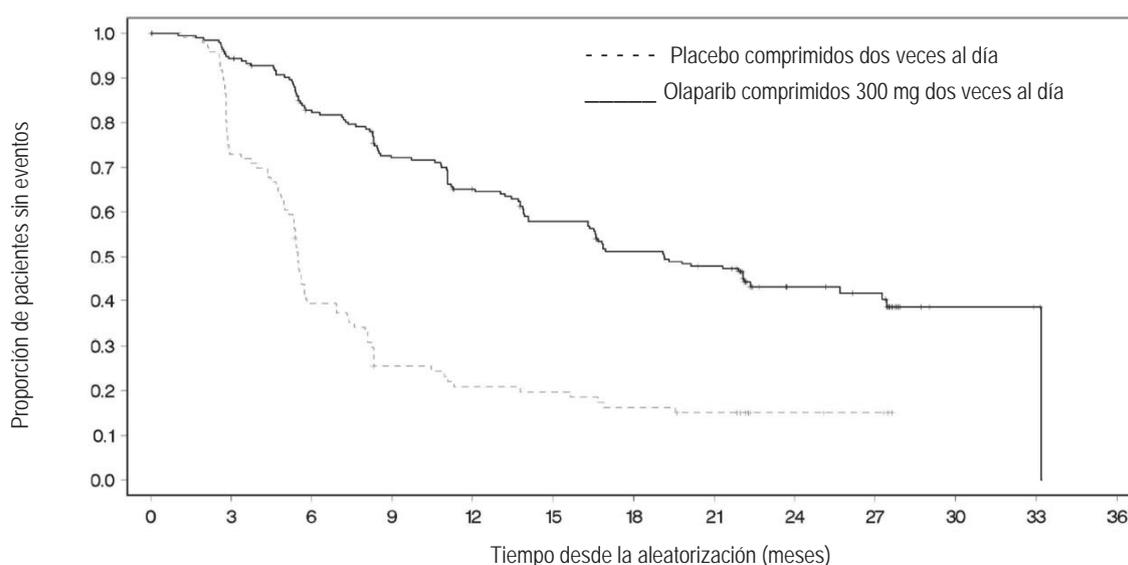
† El valor de p se deriva de una prueba ordinal logarítmica estratificada.

**Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por el Investigador – SOLO-2**



Cantidad de pacientes en riesgo:													
Olaparib comprimidos 300 mg dos veces al día													
196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	
Placebo comprimidos dos veces al día													
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	

**Figura 4 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global – SOLO-2**



Cantidad de pacientes en riesgo:													
Olaparib comprimidos 300 mg dos veces al día													
196	192	187	172	145	130	120	105	98	86	77	39	7	
Placebo comprimidos dos veces al día													
99	99	93	79	66	57	50	42	38	33	31	16	0	

### Estudio 19

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se evaluó en el Estudio 19 (NCT00753545), un estudio aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo en pacientes con cáncer de ovario sensible al platino que habían recibido 2 o más regímenes previos con platino. Las pacientes se aleatorizaron a **Lynparza**<sup>®</sup> cápsulas 400 mg por vía oral dos veces al día o placebo hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó por respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia con derivados del platino (6-12 meses versus >12 meses) y ascendencia (judía versus no judía). La medida del desenlace principal de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador conforme a los criterios RECIST, versión 1.0.

En total, se aleatorizaron 265 pacientes; 136 a **Lynparza**<sup>®</sup> y 129 a placebo. La mediana de la edad de las pacientes tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup> fue de 58 años (rango: 21 a 89) y de 59 años (rango: 33 a 84) entre las pacientes tratadas con placebo. El PS ECOG era 0 en el 81% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y en el 74% de las que recibieron placebo. De todas

las pacientes, el 97% era de raza blanca, el 19% se incluyó en EE. UU. o Canadá, el 45% estaba en respuesta completa luego de su régimen más reciente de quimioterapia con platino y el 40% tenía un intervalo libre de progresión de 6-12 meses desde su penúltimo régimen con platino. Se informó una terapia previa con bevacizumab en el 13% de las pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y en el 16% de las que recibieron placebo.

Un análisis retrospectivo del estado de mutación del BRCA de estirpe germinal, algunos realizados mediante la prueba Myriad, indicó que el 36% (n=96) de las pacientes de la población ITT tenía una mutación gBRCA deletérea, incluido el 39% (n=53) de las pacientes tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup> y el 33% (n=43) de las pacientes que recibieron placebo.

En la **Tabla 23** y en la **Figura 5** se presentan los resultados de eficacia. El Estudio 19 demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el investigador en las pacientes tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup> en comparación con el placebo.

**Tabla 23 Resultados de Eficacia – Estudio 19 (Evaluación del Investigador)**

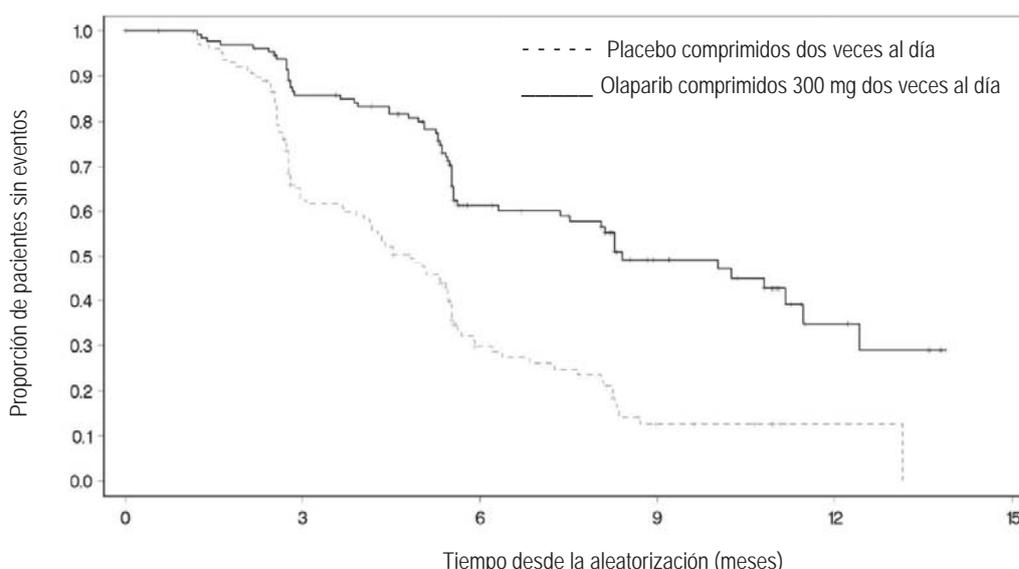
	<b>Lynparza</b> <sup>®</sup> cápsulas (n=136)	Placebo (n=129)
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>		
Cantidad de eventos (%)	60 (44%)	94 (73%)
Mediana, meses	8,4	4,8
Cociente de riesgos* (IC 95%)	0,35 (0,25; 0,49)	
Valor de la p†	<0,0001	
<b>Supervivencia Global‡</b>		
Cantidad de eventos (%)	98 (72%)	112 (87%)
Mediana, meses	29,8	27,8
Cociente de riesgos (IC 95%)	0,73 (0,55; 0,95)	

\* El cociente de riesgo a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluida la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia con derivados del platino (6-12 meses versus >12 meses) y ascendencia judía (sí versus no) como covariables.

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

‡ Sin ajustes por análisis múltiples.

**Figura 5 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por el Investigador – Estudio 19**



Cantidad de pacientes en riesgo:					
Olaparib cápsulas 400 mg dos veces al día					
136	106	53	24	7	0
Placebo cápsulas dos veces al día					
129	72	24	7	1	0

*Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama Temprano de Alto riesgo HER2-Negativo con Mutación del BRCA de stirpe germinal*

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se evaluó en OlympiA (NCT02032823), un estudio aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, internacional en pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2-negativo, con gBRCAm que habían completado el tratamiento local definitivo y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Los pacientes se aleatorizaron para recibir **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos 300 mg por vía oral dos veces por día o placebo. El tratamiento se continuó hasta por un año o hasta la recurrencia de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable. Los pacientes debían haber completado al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con antraciclinas, taxanos o ambos. Estaba permitido el tratamiento previo con platino por un cáncer anterior (por ejemplo, de ovario) o como tratamiento adyuvante o neoadyuvante para el cáncer de mama, los pacientes con cáncer de mama de alto riesgo se definieron del siguiente modo:

- Pacientes que habían recibido previamente quimioterapia neoadyuvante, pacientes con cáncer de mama triplemente negativo (TNBC) o cáncer de mama positivo para receptores hormonales debían haber tenido cáncer invasivo residual en la mama y/o los ganglios linfáticos resecaados (respuesta completa no patológica) en el momento de la cirugía. Además, los pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales debían haber tenido una puntuación  $\geq 3$  según el estadio clínico previo al tratamiento y patológico posterior a él (CPS), el estado del receptor estrogénico (ER) y el grado histológico, como se muestra en la **Tabla 24**

**Tabla 24 Requisitos de Estadio, Estado de los Receptores y Puntuación en Grados del Cáncer de Mama Temprano para la Incorporación al Estudio\***

	Etapa/característica	Puntos
Estadio clínico (Pre-tratamiento)	I/IIA	0
	II B/III A	1
	III B/III C	2
Estadio patológico (Post-tratamiento)	0/I	0
	II A/II B/III A/III B	1
	III C	2
Estado del receptor	ER positivo	0
	ER negativo	1
Grado nuclear	Grado nuclear 1-2	0
	Grado nuclear 3	1

\*Se requiere una puntuación  $\geq 3$  para pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales

- Pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante previa: los pacientes con TNBC debían haber tenido enfermedad ganglionar positiva o ganglionar negativa con un tumor primario  $\geq 2$  cm; los pacientes con cáncer de mama HER2-negativo debían

haber tenido  $\geq 4$  ganglios linfáticos positivos confirmados por el examen anatomopatológico.

La aleatorización se estratificó según el estado de los receptores hormonales (receptores hormonales positivos versus triple negativo), por quimioterapia neoadyuvante versus adyuvante previa y por uso previo de platino para el cáncer de mama (sí versus no).

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia, en la cual la recurrencia se define como recurrencia loco-regional invasiva, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, nuevo cáncer o muerte por cualquier causa. Otro criterio de valoración de la eficacia fue la OS.

Se aleatorizaron en total 1836 pacientes, 921 a **Lynparza**<sup>®</sup> y 915 a placebo. Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre las ramas. La mediana de edad era de 42 años. Sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes eran blancos, 29% eran asiáticos y 3% eran negros. Tres por ciento (3%) de los pacientes eran hispanos o latinos. Dos pacientes (0,2%) en la rama de **Lynparza**<sup>®</sup> y cuatro pacientes (0,4%) en la rama placebo eran varones. Sesenta y uno por ciento (61%) de las pacientes eran premenopáusicas. Ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 y 11%, un PS ECOG 1. Ochenta y dos por ciento (82%) de los pacientes tenían TNBC y 18% tenían enfermedad positiva para receptores hormonales. Cincuenta por ciento (50%) de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia neoadyuvante y 50%, quimioterapia adyuvante. Noventa y cuatro por ciento (94%) de los pacientes habían recibido quimioterapia con antraciclina y taxano. Veintiséis por ciento (26%) de los pacientes en total habían recibido previamente platino para el cáncer de mama. Noventa por ciento (90%) de los pacientes con cáncer de mama positivo para receptores hormonales recibieron una terapia endocrina concomitante.

Los pacientes incorporados según los resultados de pruebas locales para gBRCA brindaron una muestra para pruebas centrales retrospectivas confirmatorias con BRACAnalysis<sup>®</sup>. Sobre los 1836 pacientes incluidos en OlympiA, 1623 se confirmaron como gBRCAm según Myriad BRACAnalysis<sup>®</sup>, ya sea en forma prospectiva o retrospectiva.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la IDFS y la OS en pacientes de la rama de **Lynparza**<sup>®</sup> en comparación con la rama placebo. Los datos de eficacia para OlympiA (FAS) se presentan en la **Tabla 25** y en las **Figuras 6 y 7**.

**Tabla 25 – Resultados de eficacia – OlympiA**

	<b>Lynparza<sup>®</sup> comprimidos (N = 921)</b>	<b>Placebo (N = 915)</b>
<b>Supervivencia sin enfermedad invasiva (IDFS)*</b>		
Cantidad de eventos (%)	106 (12)	178 (20)
Cociente de riesgos (IC 95%) <sup>†</sup>	0,58 (0,46, 0,74)	
Valor de p (bilateral) <sup>‡</sup>	< 0,0001	
Tasa sin eventos a 3 años, % (IC 95%) <sup>§</sup>	86 (82,8, 88,4)	77 (73,7, 80,1)
<b>Supervivencia global<sup>¶</sup></b>		
Cantidad de eventos (%)	75 (8)	109 (12)
HR (IC 95%) <sup>†</sup>	0,68 (0,50, 0,91)	
Valor de p (bilateral) <sup>‡</sup>	0,0091	
Tasa sin eventos a 3 años, % (IC 95%) <sup>§</sup>	93 (90,8, 94,4)	89 (86,7, 91)

\*Datos del análisis intermedio preespecificado (86% de la cantidad de eventos para el análisis final planeado) 330 eventos de IDFS=

<sup>†</sup>Basado en el Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado.

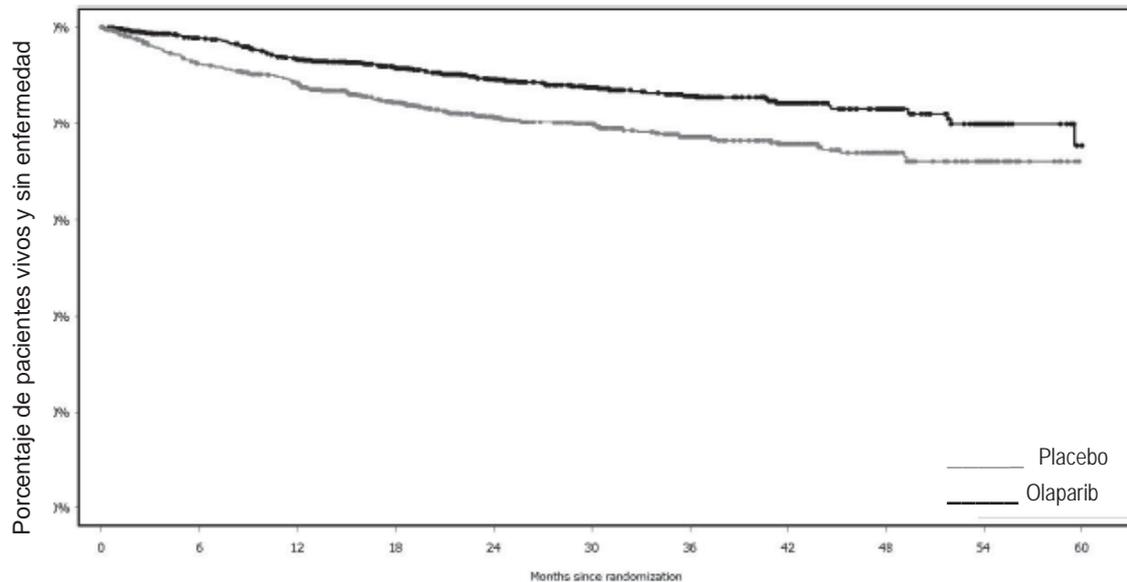
<sup>‡</sup> Valor de p de una prueba ordinal logarítmica estratificada. En comparación con el alfa asignado de 0,005 para la IDFS y 0,015 para la OS.

§ Los porcentajes se calculan con estimaciones de Kaplan-Meier.

¶ Datos del segundo análisis intermedio preespecificado de la OS ( a ~ 330 eventos de IDFS)

IC = intervalo de confianza

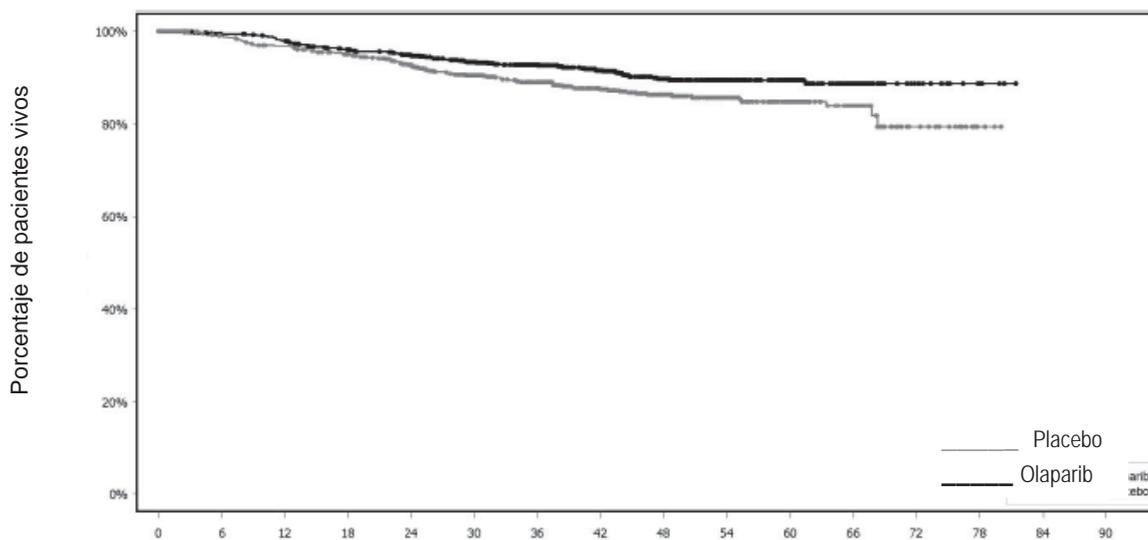
**Figura 6 Curvas de Kaplan-Meier de la IDFS - OlympiA**



Tiempo desde la aleatorización (meses)

Cantidad de pacientes en riesgo:										
Olaparib 300 mg 2xd										
921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15
Placebo										
915	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12

**Figura 7 Curvas de Kaplan-Meier de la OS – OlympiA**



Tiempo desde la aleatorización (meses)

Cantidad de pacientes en riesgo:															
Olaparib 300 mg 2xd															
921	862	844	809	773	672	560	437	335	228	151	70	16	6	0	0
Placebo															
915	868	843	808	752	647	530	423	333	218	141	74	17	4	0	0

### *Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico HER2 Negativo con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal*

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en OlympiAD (NCT02000622), un estudio aleatorizado (2:1) y abierto en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación del gBRCAm. Se requería que los pacientes hubieran recibido tratamiento con una antraciclina (a menos que estuvieran contraindicadas) y un taxano en el contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos debían haber tenido progresión durante al menos 1 terapia endocrina (en el contexto adyuvante o metastásico) o una enfermedad para la que el médico tratante considerase inapropiada la terapia endocrina. Se requería que los pacientes con terapia previa con platino no tuvieran evidencias de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino. No se permitía el tratamiento previo con un inhibidor de la PARP. Los pacientes se aleatorizaron a **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos 300 mg por vía oral dos veces al día o a una quimioterapia a elección del médico (capecitabina, eribulina o vinorelvina en dosis habituales) hasta la progresión o el desarrollo de toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por uso previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica (sí versus no), el estado de los receptores hormonales (receptor hormonal positivo versus triple negativo) y el uso previo de quimioterapia con derivados del platino (sí versus no). El principal criterio de valoración de la eficacia fue la PFS evaluada por revisión central independiente ciega (BICR) mediante los criterios RECIST, versión 1.1.

En total, se aleatorizaron 302 pacientes; 205 a **Lynparza**<sup>®</sup> y 97 a quimioterapia. Entre los 205 pacientes tratados con **Lynparza**<sup>®</sup>, la mediana de la edad fue de 44 años (rango: 22 a 76), el 65% era de raza blanca, el 4% era de sexo masculino y todos los pacientes tenían un PS ECOG de 0 o 1. Aproximadamente el 50% de los pacientes tenía tumores triple negativos y el 50% tenía tumores con receptores positivos para estrógenos y/o progesterona y las proporciones estuvieron equilibradas entre las ramas de tratamiento. Los pacientes de cada rama de tratamiento habían recibido una mediana de 1 régimen previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica; aproximadamente el 30% no había recibido un régimen previo de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico. El 21% de los pacientes de la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y el 14% de la rama con quimioterapia habían recibido una terapia con platino para la enfermedad metastásica. El 7% de los pacientes de cada rama de tratamiento había recibido una terapia con platino para la enfermedad localizada.

De los 302 pacientes aleatorizados en OlympiAD, 299 se analizaron con la prueba BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> y 297 tuvieron confirmación de una mutación gBRCAm deletérea o sospechosa de ser deletérea; 202 se aleatorizaron a la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y 95 a la rama con la quimioterapia de elección del médico.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> en comparación con la rama con quimioterapia. En la **Tabla 26** y en la **Figura 8** se presentan los datos de eficacia de OlympiAD. En los subgrupos de pacientes definidos por los factores de estratificación del estudio, se observaron resultados uniformes. Un análisis exploratorio de la PFS evaluada por el investigador fue concordante con los resultados de PFS evaluados por el BICR.

**Tabla 26 Resultados de Eficacia – OlympiAD (Evaluación del BICR)**

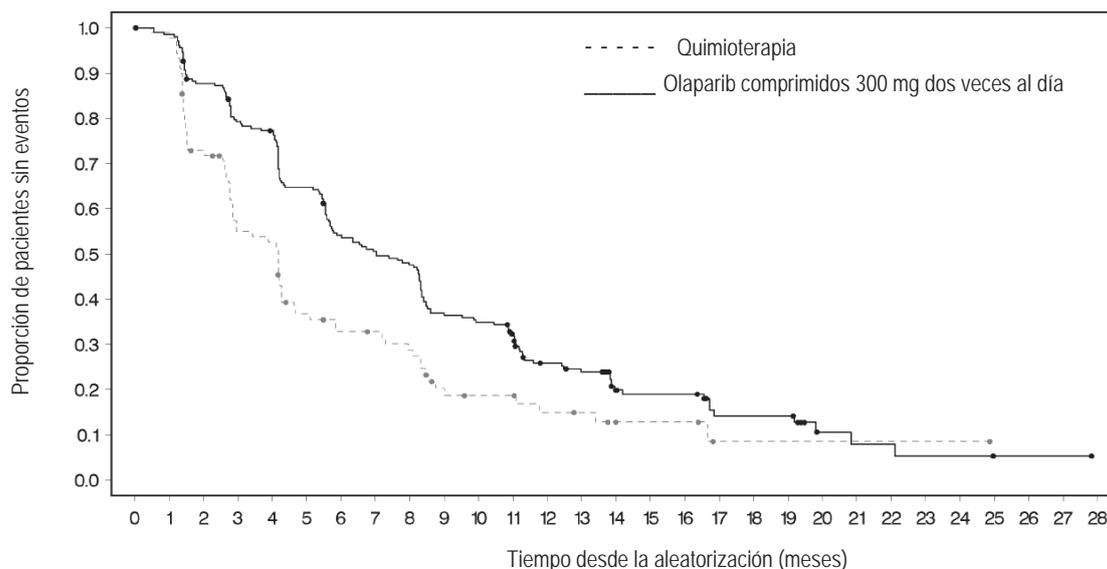
	Lynparza® comprimidos (n=205)	Quimioterapia (n=97)
Supervivencia Libre de Progresión		
Cantidad de eventos (%)	163 (80%)	71 (73%)
Mediana, meses	7,0	4,2
Cociente de riesgos (IC 95%)*	0,53 (0,43; 0,80)	
Valor de p†	0,0009	
Pacientes con Enfermedad Medible	n=167	n=66
Tasa de Respuesta Objetiva (IC 95%)‡	52% (44; 60)	23% (13; 35)
Supervivencia Global		
Cantidad de eventos (%)	130 (63%)	62 (64%)
Mediana, meses	19,3	17,1
Cociente de riesgos (IC 95%)*	0,90 (0,66; 1,23)	

\* El cociente de riesgos (*hazard ratio*) se deriva de una prueba estratificada de rangos logarítmicos, estratificada por ER, PgR negativo versus ER y/o PgR positivo y quimioterapia previa (sí versus no).

† Para la PFS, el valor de p (bilateral) se comparó con 0,05.

‡ Respuesta basada en las respuestas confirmadas. La tasa de respuesta completa confirmada fue del 7,8% para Lynparza® en comparación con el 1,5% para la rama con quimioterapia.

**Figura 8 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión – OlympiAD**



Cantidad de pacientes en riesgo:																													
Olaparib comprimidos 300 mg dos veces al día																													
205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0	
Quimioterapia																													
97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

*Tratamiento de Mantenimiento de Primera Línea del Adenocarcinoma Pancreático Metastásico con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal*

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en POLO (NCT02184195), un estudio aleatorizado (3:2), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico. Se requería que los pacientes tuvieran un adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación del BRCA de estirpe germinal (gBRCAm) deletérea o sospechosa de ser deletérea y ausencia de progresión de la enfermedad luego de recibir una quimioterapia de primera línea con derivados del platino durante un mínimo de 16 semanas. Los pacientes se aleatorizaron para recibir **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable. La medida del desenlace principal de eficacia fue la PFS evaluada por el BICR mediante los criterios RECIST, versión 1.1 modificada para evaluar a los pacientes con respuesta clínica completa al momento del ingreso con estudios que demostraran ausencia de evidencias de enfermedad a menos que hubieran tenido progresión según la aparición de lesiones nuevas. Otras medidas del desenlace de eficacia fueron la OS y la ORR.

En total, se aleatorizaron 154 pacientes; 92 a **Lynparza**<sup>®</sup> y 62 a placebo. La mediana de la edad fue de 57 años (rango de 36 a 84); el 54% era de sexo masculino; el 92% era de raza blanca, con 4% de raza asiática y 3% de raza negra; el PS ECOG inicial era de 0 (67%) o 1 (31%). La mediana del tiempo desde el inicio de la quimioterapia de primera línea con derivados del platino hasta la aleatorización fue de 5,8 meses (rango de 3,4 a 33,4 meses). El 75% de los pacientes recibió FOLFIRINOX con una mediana de 9 ciclos (rango de 4-61), el 8% recibió FOLFOX o XELOX, el 4% recibió GEMOX y el 3% recibió gemcitabina más cisplatino; el 49% logró una respuesta completa o parcial a la quimioterapia con derivados del platino.

Todos los pacientes tenían una mutación del BRCA de estirpe germinal deletérea o sospechosa de ser deletérea según lo detectado solo por la prueba BRACAnalysis<sup>®</sup> o BRACAnalysis CDx<sup>®</sup> en un laboratorio central (n=106), solo por un análisis local del BRCA (n=4) o por pruebas locales y centrales (n=44). Entre los 150 pacientes con resultados centrales de la prueba, el 30% tenía una mutación del BRCA1; el 69% tenía una mutación del BRCA2; y 1 paciente (1%) tenía mutaciones tanto del BRCA1 como del BRCA2.

POLO demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el BICR en pacientes aleatorizados a **Lynparza**<sup>®</sup> en comparación con el placebo. El análisis final de la OS no alcanzó significación estadística. En la **Tabla 27** y en la **Figura 9** se presentan los resultados de eficacia del estudio POLO.

**Tabla 27 Resultados de Eficacia – POLO (Evaluación del BICR)**

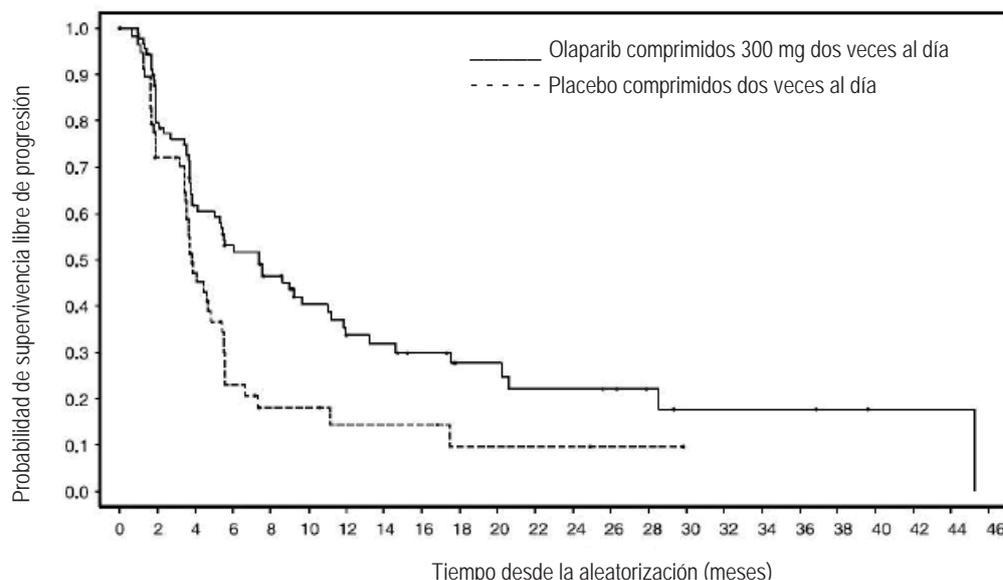
	<b>Lynparza</b> <sup>®</sup> comprimidos (n=92)	Placebo (n=62)
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>		
Cantidad de eventos (%)*	60 (65)	44 (71)

Mediana, meses (IC 95%)	7,4 (4,1; 11,0)	3,8 (3,5; 4,9)
Cociente de riesgos** (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
Valor de p	0,0035	
Supervivencia global		
Número de eventos (%)	61 (66)	47 (76)
Mediana, meses (IC 95%)	19,0 (15,3, 26,3)	19,2 (14,3, 26,1)
Cociente de riesgos† (IC 95%)	0,83 (0,56, 1,22)	
Valor de p	0,3487	
Pacientes con Enfermedad Medible	n=78	n=52
Tasa de Respuesta Objetiva (IC 95%)	23% (14; 34)	12% (4; 23)
Respuesta completa (%)	2 (2,6)	0
Respuesta parcial (%)	16 (21)	6 (12)
<b>Duración de la Respuesta (DOR)</b>		
Mediana del tiempo en meses (IC 95%)	25 (15; NC)	4 (2; NC)

\* Cantidad de eventos: Progresión – **Lynparza**<sup>®</sup> 55, placebo 44; muerte antes de la progresión documentada por el BICR – **Lynparza**<sup>®</sup> 5, placebo 0.

\*\* El cociente de riesgos (*hazard ratio*), el IC 95% y el valor de la p se calcularon mediante una prueba ordinal logarítmica. Un cociente de riesgos <1 favorecía a **Lynparza**<sup>®</sup>.  
NC No calculable

**Figura 9 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por el BICR – POLO**



Cantidad de pacientes en riesgo:																							
Olaparib comprimidos 300 mg dos veces al día																							
92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
Placebo comprimidos dos veces al día																							
62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

### *Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico con Mutación del Gen HRR*

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en PROfound (NCT02987543), un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico que evaluó la eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg dos veces al día versus una rama comparadora con enzalutamida o acetato de abiraterona según la elección del investigador en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC). Todos los pacientes recibieron un análogo de la GnRH o tenían una orquiectomía bilateral previa. Se requería que los pacientes hubieran tenido progresión durante la terapia previa con enzalutamida o abiraterona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico y/o CRPC y tener una mutación tumoral en uno de los 15 genes involucrados en la vía de la reparación recombinante homóloga (HRR).

Los pacientes se dividieron en dos cohortes según el estado de mutación del gen HRR. Los pacientes con mutaciones del BRCA1, BRCA2 o bien ATM se aleatorizaron en la Cohorte A; los pacientes con mutaciones de los otros 12 genes involucrados en la vía HRR (BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D o RAD54L) se aleatorizaron en la Cohorte B; los pacientes con mutaciones concomitantes (BRCA1, BRCA2 o ATM más un gen de la Cohorte B) se asignaron a la Cohorte A. Aunque en el estudio se incluyeron pacientes con mutaciones del gen PPP2R2A, **Lynparza**<sup>®</sup> no está indicado para el tratamiento de los pacientes con esta mutación génica debido a su relación riesgo-beneficio desfavorable. De los pacientes que se aleatorizaron (2:1), 256 lo hicieron en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y 131 en la rama con enzalutamida o acetato de abiraterona; en la Cohorte A hubo 245 (162 en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y 83 con enzalutamida o acetato de abiraterona) y en la Cohorte B hubo 142 pacientes (94 en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y 48 con enzalutamida o acetato de abiraterona). La aleatorización se estratificó por recepción previa de una quimioterapia con taxanos y por presencia de enfermedad medible según los criterios RECIST 1.1. El tratamiento continuó hasta la progresión radiológica objetiva de la enfermedad determinada por el BICR. Al confirmarse la progresión por el BICR, a los pacientes aleatorizados a enzalutamida o acetato de abiraterona se les dio la opción de cambiar a olaparib. Los pacientes con mutaciones del gen HRR se identificaron mediante análisis tisulares con el ensayo de HRR para estudios clínicos de Foundation Medicine FoundationOne<sup>®</sup> realizado en un laboratorio central

La determinación del estado de mutación del HRR de estirpe somática o germinal deletérea o sospechosa de ser deletérea se realizó en forma retrospectiva conforme a la clasificación de mutaciones aprobada por la FDA, a los criterios de análisis del ensayo tisular F1CDx de Foundation Medicine y a la evaluación del estado del BRCA de estirpe germinal con el ensayo sanguíneo Myriad BRACAnalysis CDx. En la **Tabla 28** se muestra una representación de las mutaciones génicas individuales por cohorte. No se incluyeron pacientes que tuvieran mutaciones en dos de los 15 genes HRR preespecificados: FANCL y RAD51C.

**Tabla 28 Frecuencia de Pacientes con Mutaciones HRR Incluidos en PROfound**

Mutación HRR	Cohorte A N=245 n (%)	Cohorte B* N=142 n (%)
Mutación única	224 (91)	135 (95)
BRCA2	127 (52)	1 (<1)
ATM	84 (34)	2 (1)
BRCA1	13 (5)	0
CDK12	0	89 (63)
CHEK2	0	12 (8)
PPP2R2A#	0	10 (7)
RAD51B	0	5 (4)
RAD54L	0	5 (4)
PALB2	0	4 (3)
BRIP1	0	3 (2)
CHEK1	0	2 (1)
BARD1	0	1 (<1)
RAD51D	0	1 (<1)
Mutación concomitante‡	21 (9)	7 (5)

\* Tres pacientes con mutaciones únicas de los genes BRCA2 o ATM y 1 paciente con mutaciones génicas concomitantes del BRCA2+CDK12 se asignaron de manera incorrecta a la Cohorte B.

# **Lynparza**® no está indicado para pacientes con mutaciones PPP2R2A.

‡ Los pacientes con mutaciones concomitantes (BRCA1, BRCA2 o ATM más un gen de la Cohorte B) se asignaron a la Cohorte A.

En la Cohorte A+B, la mediana de la edad fue de 69 años (rango: 47 a 91 años) en ambas ramas; el 69% era de raza blanca, el 29% asiáticos y el 1% de raza negra. El puntaje funcional ECOG era de 0 o 1 en la mayoría de los pacientes (95%) de ambas ramas. En los pacientes tratados con **Lynparza**®, la proporción de pacientes con enfermedad medible según los criterios RECIST 1.1 iniciales fue del 58%, incluido un 17% con metástasis pulmonares y un 10% con metástasis hepáticas. En la aleatorización, el 66% de los pacientes había recibido quimioterapia previa con taxanos, el 40% había recibido enzalutamida, el 38% acetato de abiraterona y el 20% tanto enzalutamida como acetato de abiraterona. Las características de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre las ramas.

El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) (Cohorte A) según lo determinado por el BICR mediante los criterios RECIST versión 1.1 y los del Grupo de Trabajo 3 de Estudios Clínicos en Cáncer de Próstata (PCWG3) (hueso). Otros desenlaces de eficacia incluyeron: tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada (Cohorte A), rPFS (Cohortes A+B combinadas) según lo evaluado por el BICR y supervivencia global (OS) (Cohorte A).

El estudio PROfound demostró una mejoría estadísticamente significativa de la rPFS evaluada por el BICR con **Lynparza**® en comparación con enzalutamida y acetato de abiraterona según la elección del investigador en la Cohorte A y en la Cohorte A+B. En un análisis exploratorio de los pacientes de la Cohorte B, la mediana de la rPFS fue de 4,8 meses para **Lynparza**® versus 3,3 meses para el comparador, con un HR de 0,88 (IC 95% 0,58; 1,36). El desenlace principal de eficacia tuvo como respaldo a la mejoría estadísticamente significativa de la ORR según el BICR en los pacientes con enfermedad medible inicialmente en la Cohorte A. En la Cohorte B, la ORR según el BICR fue del 3,7% (IC 95% 0,5; 12,7) en los pacientes tratados con **Lynparza**® y del 8,3% (IC 95% 1,0; 27,0) en los tratados con enzalutamida o acetato de abiraterona.

El análisis definitivo de la supervivencia global (OS) demostró una mejoría estadísticamente significativa de la OS en los pacientes aleatorizados a **Lynparza**<sup>®</sup> en comparación con los pacientes de la rama con enzalutamida o acetato de abiraterona en la Cohorte A.

En las **Tablas 29 y 30** y en las **Figuras 10 y 11** se presentan los resultados de eficacia de PROfound.

**Tabla 29 Resultados de Eficacia – PROfound (Evaluación del BICR)**

	Cohorte A		Cohorte A+B*	
	<b>Lynparza</b> <sup>®</sup> comprimidos (n=162)	Enzalutamida o Acetato de abiraterona (n=83)	<b>Lynparza</b> <sup>®</sup> comprimidos (n=256)	Enzalutamida o Acetato de abiraterona (n=131)
Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (rPFS)				
Cantidad de eventos (%)	106 (65)	68 (82)	180 (70)	99 (76)
Mediana (IC 95%), en meses	7,4 (6,2; 9,3)	3,6 (1,9; 3,7)	5,8 (5,5; 7,4)	3,5 (2,2; 3,7)
Cociente de riesgos (IC 95%) <sup>†</sup>	0,34 (0,25; 0,47)		0,49 (0,38; 0,63)	
Valor de p <sup>‡</sup>	<0,0001		<0,0001	
ORR Confirmada				
Pacientes con enfermedad medible inicialmente	n=84	n=43	-	-
ORR, n (%)	28 (33)	1 (2)	-	-
(IC 95%)	(23; 45)	(0; 12)	-	-
Valor de p	<0,0001		-	
Supervivencia Global	n=162	n=83	-	-
Cantidad de eventos (%)	91 (56)	57 (69)	-	-
Mediana (IC 95%), en meses	19,1 (17,4; 23,4)	14,7 (11,9; 18,8)	-	-
Cociente de riesgos (IC 95%) <sup>†</sup>	0,69 (0,50; 0,97)		-	
Valor de p <sup>‡</sup>	0,0175		-	

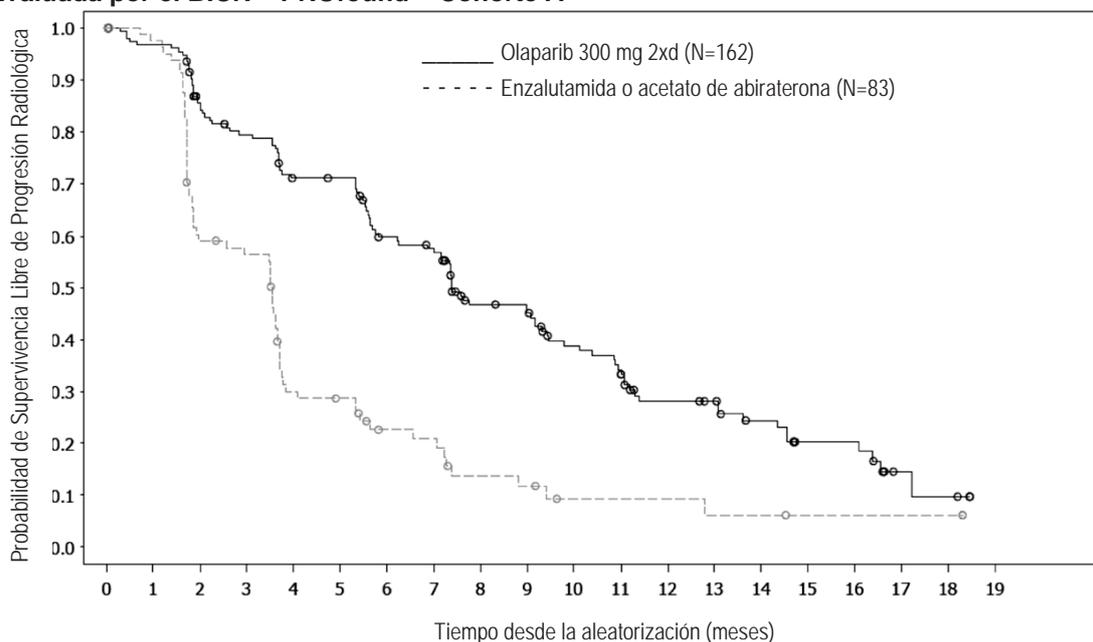
\* Aunque en todos los análisis de la Cohorte A+B se incluyeron 10 pacientes con mutación del *PPP2R2A*, **Lynparza**<sup>®</sup> no está indicado para esta población por su relación riesgos-beneficios desfavorable.

<sup>†</sup> El HR y el IC se calcularon mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por uso previo de taxanos y por enfermedad medible. Un HR <1 favorece a **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg 2xd.

<sup>‡</sup> El análisis se realizó mediante una prueba de rangos logarítmicos estratificada por uso previo de taxanos y por enfermedad medible.

IC Intervalo de confianza

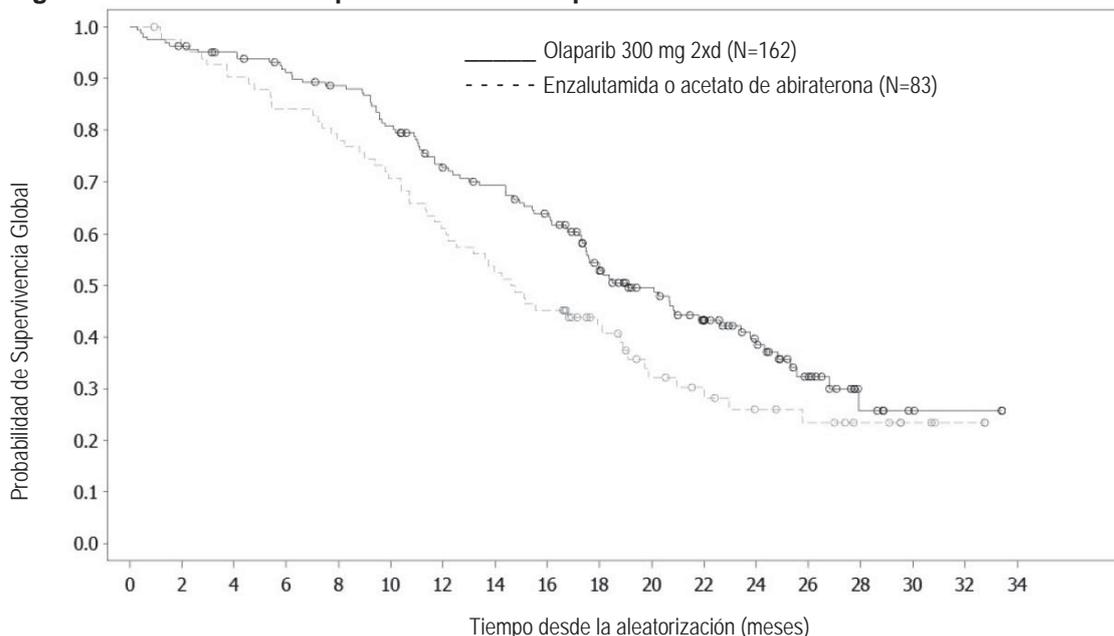
**Figura 10 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica Evaluada por el BICR – PROfound – Cohorte A**



Cantidad de pacientes en riesgo:																			
Olaparib 300 mg 2xd																			
162	149	126	116	102	101	82	77	56	53	42	37	26	24	18	11	11	3	2	0
Enzalutamida o acetato de abiraterona																			
83	79	47	44	22	20	13	12	7	6	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0

En los análisis exploratorios de la rPFS en los pacientes que recibieron o no una terapia previa con taxanos y en aquellos con mutaciones del BRCA de estirpe germinal identificados mediante el ensayo Myriad BRACAnalysis CDx en comparación con aquellos con mutaciones del BRCA identificados mediante el ensayo F1CDx de Foundation Medicine se observaron resultados uniformes.

**Figura 11 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global – PROfound – Cohorte A**



Cantidad de pacientes en riesgo:																	
Olaparib 300 mg 2xd																	
162	155	150	142	136	124	107	101	91	71	56	44	30	18	6	2	1	0
Enzalutamida o acetato de abiraterona																	
83	79	74	69	64	58	50	43	37	27	18	15	11	9	6	3	1	0

En la **Tabla 30** se presentan los datos de respuesta por las mutaciones HRR de los pacientes de la rama con **Lynparza®**. En la rama comparadora de las Cohortes A y B, tres pacientes en total lograron una respuesta parcial, incluido uno con mutación únicamente del ATM y 2 con mutaciones concomitantes (uno con PALB2+PPP2R2A y uno con CDK12+PALB2).

**Tabla 30 Tasa de Respuesta y Duración de la Respuesta por Mutación HRR en Pacientes con Enfermedad Medible Inicialmente en la Rama con Lynparza® – PROfound (Evaluación del BICR)**

Mutación HRR*	Pacientes (N=138)	ORR Confirmada†	
		n (%)	IC 95%
Mutación única			
BRCA2	43	24 (56)	(40; 71)
ATM	30	3 (10)	(2; 27)
CDK12	34	2 (6)	(1; 20)
BRCA1	6	SD, PD (4), NE	NA
CHEK2	4	SD (2), PD (2)	NA
BRIP1	2	SD, PD	NA
PALB2	2	SD, PD	NA
CHEK1	1	PD	NA
RAD51B	1	SD	NA
RAD51D	1	PD	NA

RAD54L	1	SD	NA
Mutaciones concomitantes			
BRCA2/CDK12	2	PR, SD	NA
BRCA2/ATM	2	SD, SD	NA
BRCA2/BARD1	1	PD	NA
BRCA2/CHEK2	1	SD	NA
CDK12/CHEK1	1	SD	NA
CDK12/PALB2	1	PD	NA
BRCA2/CDK12/CHEK2	1	PD	NA
BRCA2/CHEK2/RAD51D	1	SD	NA

\* No se incluyeron pacientes con mutaciones *FANCL* o *RAD51C*. Tres pacientes con mutaciones únicas *PPP2R2A* tenían enfermedad medible; sin embargo, **Lynparza**<sup>®</sup> no está indicado para pacientes con mutaciones *PPP2R2A*.

† En pacientes con mutación única del *BRCA2*, la mediana de la duración de la respuesta en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> (n=24) fue de 5,6 meses (IC 95%: 5,5; 9,2). En los 3 pacientes con respuesta con mutación única del del ATM en la rama de **Lynparza**<sup>®</sup>, la duración de la repuesta varió entre 5,8+ a 9,0 meses. En los 2 pacientes con respuesta con una mutación única de *CDK12* en la rama de **Lynparza**<sup>®</sup>, la duración de la respuesta fue de 3,7 y 7,2 meses. El signo + denota una respuesta en curso.

PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable; PD: enfermedad progresiva; NE: no evaluable; NA: no aplicable debido a las pequeñas cifras de falta de respuesta.

#### *Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en Combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona*

La seguridad y la eficacia de olaparib se estudiaron en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó la eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> (300 mg [2 x 150 mg comprimidos] dos veces al día) en combinación con abiraterona (1000 mg [2 comprimidos de 500 mg] una vez al día) frente a un grupo de comparación de placebo más abiraterona. Los pacientes de ambos brazos también recibieron prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día.

El estudio aleatorizó a 796 pacientes (aleatorización 1:1;399 olaparib/abiraterona: 397 placebo/abiraterona) que tenían evidencia de adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente y estado metastásico definido como al menos una lesión metastásica documentada en un hueso o en una tomografía computarizada/resonancia magnética y que no habían recibido tratamiento previo sin quimioterapia previa o NHA en el entorno de CPRCm. Antes del estadio de CPRCm, se permitió el tratamiento con NHAs (excepto abiraterona) sin progresión del PSA (clínica o radiológica) durante el tratamiento, siempre que el tratamiento se interrumpiera al menos 12 meses antes de la aleatorización. También se permitió el tratamiento con agentes antiandrógenos de primera generación (p. ej., bicalutamida, nilutamida, flutamida), siempre que hubiera un período de lavado de 4 semanas. Se permitió el tratamiento con docetaxel durante el tratamiento neoadyuvante/adyuvante para el cáncer de próstata localizado y en el estadio de cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico (mHSPC), siempre que no se produjeran signos de progresión de la enfermedad durante o inmediatamente después de dicho tratamiento. Todos los pacientes recibieron un análogo de GnRH o tenían una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes fueron estratificados por metástasis (solo óseas, viscerales u otras) y tratamiento con docetaxel en el estadiomHSPC (sí o no). El tratamiento se continuó hasta progresión radiológica de la enfermedad de base o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y de referencia se equilibraron entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años en general, y la mayoría

(71%) de los pacientes se encontraban en el grupo de edad  $\geq 65$  años. Ciento ochenta y nueve pacientes (24%) habían recibido tratamiento previo con docetaxel en el estadio de mHSPC. En total, 434 (55%) pacientes tenían metástasis óseas (metástasis en el hueso y ningún otro sitio distante), 105 (13%) pacientes tenían metástasis viscerales (metástasis a distancia en tejidos blandos en un órgano, p. ej., hígado, pulmón) y 257 ( el 32%) de los pacientes tenía otras metástasis (esto podría incluir, por ejemplo, pacientes con metástasis óseas y ganglios linfáticos distantes o pacientes con enfermedad presente solo en los ganglios linfáticos distantes). La mayoría de los pacientes en ambos brazos (70%) tenían un estado funcional ECOG de 0. Hubo 103 (25,8%) pacientes sintomáticos en el grupo de olaparib y 80 (20,2%) pacientes en el grupo de placebo. Los pacientes sintomáticos se caracterizaron por una puntuación  $\geq 4$  en el punto nº 3 del Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) y/o consumo de opiáceos al inicio del estudio.

El reclutamiento de pacientes no se basó en el estado de los biomarcadores. El estado de mutación del gen HRR se evaluó retrospectivamente mediante DNAct y pruebas de tejido tumoral para evaluar la consistencia del efecto del tratamiento de la población con FAS. De los pacientes evaluados, 198 y 118 tenían HRRm según lo determinado por DNAct y tejido tumoral, respectivamente. La distribución de los pacientes con HRRm estuvo bien equilibrada entre los dos brazos.

La variable primaria fue la rPFS, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica determinada por la evaluación del investigador según los criterios RECIST 1.1 y PCWG-3 (hueso). La variable secundaria clave de eficacia fue la supervivencia global (OS). Las variables secundarias adicionales incluyeron PFS2, TFST y HRQoL

El estudio alcanzó su variable primaria al demostrar una mejora estadísticamente significativa en el riesgo de progresión radiológica de la enfermedad o muerte para olaparib/abiraterona en comparación con placebo/abiraterona según la evaluación del investigador, con HR 0,66; IC del 95% 0,54, 0,81;  $p < 0,0001$ ; mediana de rPFS de 24,8 meses en el brazo de olaparib/abiraterona frente a 16,6 meses en el brazo de placebo/abiraterona. La evaluación del investigador de rPFS fue complementada con una revisión radiológica central independiente ciega (BICR). El análisis de sensibilidad de rPFS por BICR fue consistente con el análisis basado en el investigador con HR 0,61; IC del 95% 0,49, 0,74;  $p < 0,0001$ ; mediana de rPFS de 27,6 meses en el brazo de olaparib/abiraterona frente a 16,4 meses en el brazo de placebo/abiraterona, respectivamente.

Los resultados de los subgrupos fueron consistentes con los resultados generales de olaparib/abiraterona en comparación con placebo/abiraterona en todos los subgrupos predefinidos, incluidos pacientes con o sin taxano previo en el estadio de mHSPC, pacientes con diferentes enfermedades metastásicas al inicio del estudio (solo ósea vs visceral vs otro) y pacientes con o sin HRRm (Figura 14).

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 31, Tabla 32, Figura 12 y Figura 13.

Tabla 31 Resultados de eficacia - PROpel (Pacientes con BRCAm)

	olaparib/abiraterona <sup>a</sup> N=399	Placebo/abiraterona N=397
<b>rPFS por evaluación del investigador (DCO 30 de julio de 2021)</b>		
Número de acontecimientos:	168:399 (42,1)	226:397 (56,9)
Número total de		

pacientes (%)		
Mediana de tiempo (95% IC) meses	24,8 (20,5, 27,6)	16,6 (13,9, 19,2)
HR (95% IC) <sup>b</sup>	0,66 (0,54, 0,81)	
HR (95% IC) <sup>b</sup>	0,76 (0,60, 0,97)	
Valor de p <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Análisis intermedio de OS (40% madurez) (DCO 14 de marzo de 2022)</b>		
Número de acontecimientos:	14:47 (29,8)	28:38 (73,7)
Número total de pacientes (%)		
Mediana de tiempo (95% IC) meses	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)
HR (95% IC) <sup>b</sup>	0,83 (0,66, 1,03)	
Valor de p <sup>b</sup>	p=0,1126	
% Vivos a los 36 meses(IC 95%) <sup>c</sup>	57,1 (50,6, 63,0)	51,6 (45,5, 57,3)

a El HR y el IC se calcularon utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para las variables seleccionadas en la estrategia de agrupación primaria: metástasis, tratamiento con docetaxel en el estadio mHSPC. El enfoque de Efron se utilizó para el manejo de los empates. Un HR <1 favorece a olaparib 300 mg dos veces al día.

b El valor de p bilateral se calculó utilizando la prueba de rango logarítmico estratificada por las mismas variables seleccionadas en la estrategia de agrupación primaria.

c Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier

Tabla 32 Análisis de subgrupos de rPFS evaluado por el investigador - PROpel (DCO 30 de julio de 2021)

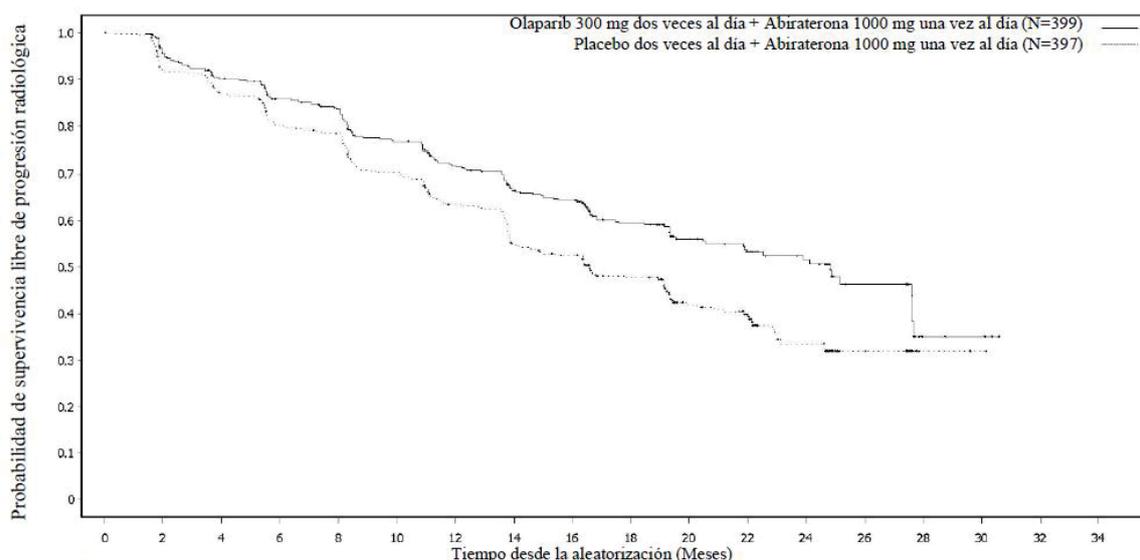
	Olaparib/abiraterone	Placebo/abiraterone
<b>Supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) evaluado por el investigador</b>		
<b>Análisis de subgrupos de HRRm agregados<sup>a</sup></b>		
<b>HRRm</b>	<b>N=111</b>	<b>N=115</b>
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	43:111 (38.7)	73:115 (63.5)
Median (meses)	NC	13.86
HR (95% IC) <sup>b</sup>	0.50 (0.34, 0.73)	
<b>No-HRRm</b>	<b>N=279</b>	<b>N=273</b>
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	119:279 (42.7)	149:273 (54.6)
Mediana (meses)	24.11	18.96
HR (95% IC) <sup>b</sup>	0.76 (0.60, 0.97)	
<b>Análisis de subgrupos de BRCAm agregados<sup>a</sup></b>		
<b>BRCAm</b>	<b>N=47</b>	<b>N=38</b>
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	14:47 (29.8)	28:38 (73.7)
Mediana (meses)	NC	8.38
HR (95% IC) <sup>b</sup>	0.23 (0.12, 0.43)	

	Olaparib/abiraterone	Placebo/abiraterone
<b>No-BRCAm</b>	<b>N=343</b>	<b>N=350</b>
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	148:343 (43.1)	194:350 (55.4)
Mediana (meses)	24.11	18.96
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.76 (0.61, 0.94)	

a Los subgrupos agregados se derivaron del análisis de DNAct y agrupaciones basadas en el análisis de tejido.

b El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye términos para el grupo de tratamiento, el factor de subgrupo y una interacción de tratamiento por subgrupo. Intervalo de confianza calculado mediante el método de verosimilitud del perfil. Un HR < 1 favorece a olaparib 300 mg dos veces al día

Figura 12 PROpel: Gráfico de Kaplan-Meier de rPFS (evaluado por el investigador)



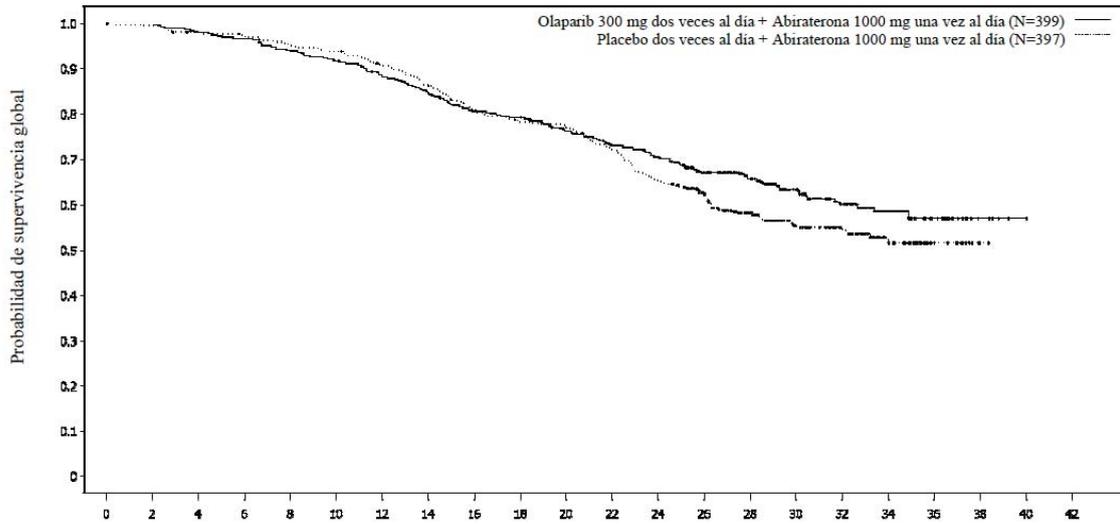
Número de pacientes en riesgo:

Olaparib 300 mg dos veces al día + Abiraterona 1000 mg una vez al día	
399	367
340	313
301	274
251	227
219	167
104	87
57	26
5	4
0	0

Placebo dos veces al día + Abiraterona 1000 mg una vez al día	
397	350
338	306
297	264
232	198
186	141
87	73
43	17
2	1
0	0

Figura 13 PROpel: Gráfico de Kaplan-Meier de OS

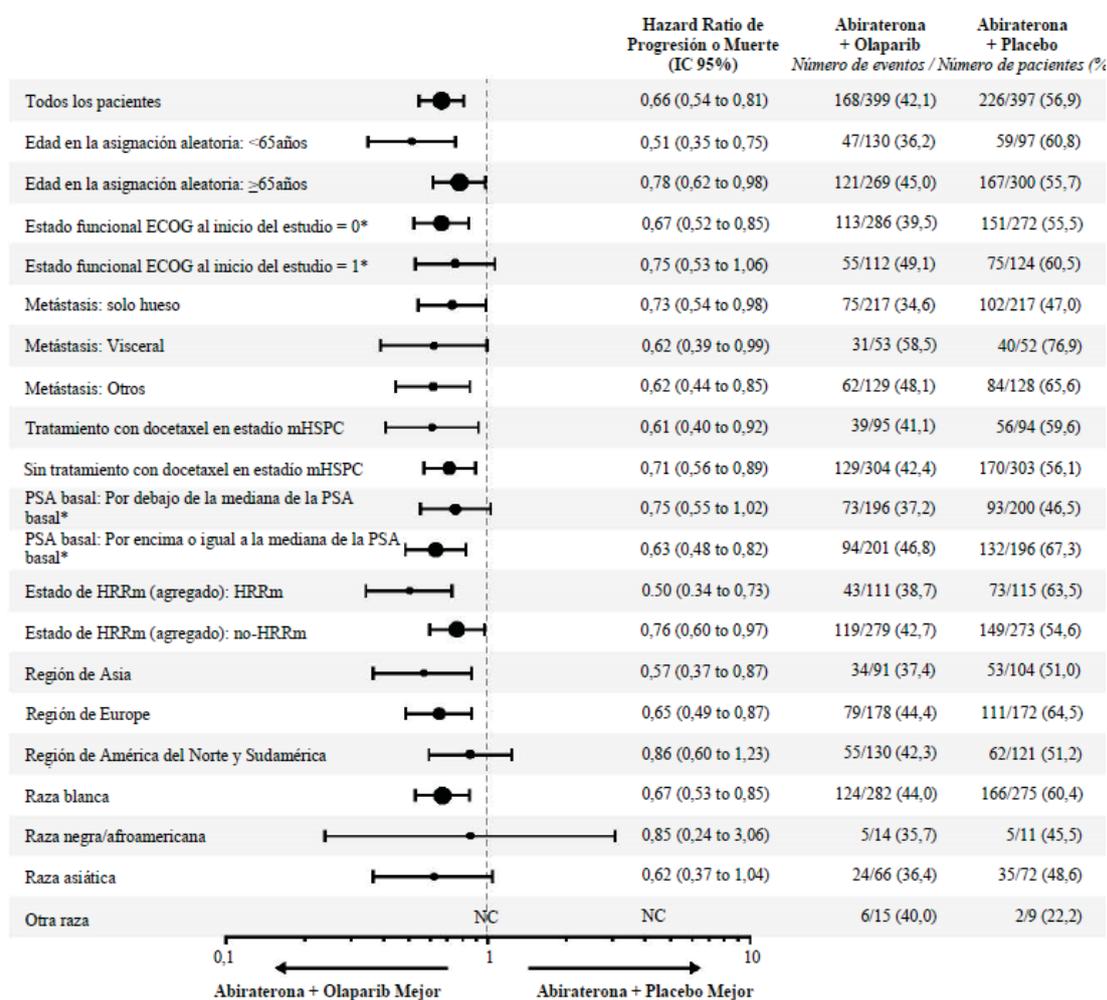


Número de pacientes en riesgo:

Olaparib 300 mg dos veces al día + Abiraterona 1000 mg una vez al día

399	398	391	385	374	365	350	335	318	313	298	284	274	232	188	135	93	53	23	5	1	0
Placebo dos veces al día + Abiraterona 1000 mg una vez al día																					
397	395	388	383	376	370	355	337	316	304	300	280	253	211	154	106	81	46	13	1	0	0

Figura 14 PROpel: Gráfico Forest Análisis de subgrupos de rPFS (evaluado por el investigador)



Cada análisis de subgrupos se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox que contenía un término para tratamiento, factor y tratamiento por factor de interacción. Un hazard ratio < 1 implica un menor riesgo de progresión con olaparib. El tamaño de cada círculo es proporcional al número de eventos.

\*Excluye pacientes sin evaluación inicial. IC: intervalo de confianza, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HRRm: mutación del gen de reparación de recombinación homóloga; mHSPC: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; NC: no calculable; PSA: antígeno prostático específico

### **SOBREDOSIS:**

La experiencia de sobredosis con olaparib es limitada.

En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y deben tratar a la paciente sintomáticamente.

**En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”:** (011) 4962-6666/2247

**Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”:** (011) 4654-6648/4658-7777.



**En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comuníquese de inmediato con el CIAT, Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n. Tel: 1722.**

**En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental acudir al Centro de Toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni. Avda. General Santos y Herminio Giménez. Teléfono:595 21 204800 interno 011.**

#### **PRESENTACIONES:**

56 comprimidos recubiertos (7 blísteres).

Cada comprimido recubierto de **Lynparza**<sup>®</sup> 100,0 mg contiene: 100,0 mg de olaparib, comprimido de color amarillo a amarillo oscuro, ovalado, biconvexo, marcado con 'OP100' por un lado y liso por el otro lado.

Cada comprimido recubierto de **Lynparza**<sup>®</sup> 150,0 mg contiene: 150,0 mg de olaparib, comprimido de color verde a gris verdoso, ovalado, biconvexo, marcado con 'OP150' por un lado y liso por el otro lado.

#### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C en su envase original para protegerlo de la humedad. Proteger de la luz.

#### **MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado en: AbbVie Limited, Carretera 2 Km 58, Cruce Davila, Barceloneta, Puerto Rico (PR) 00617, Estados Unidos de Norteamérica.

Acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido por: AstraZeneca S.A. - Sargento Mayor Cayetano Beliera n° 3025, Pilar, Buenos Aires. - Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Importado y representado en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, Yaguarón 1407 Of. 1205, Montevideo. Tel: 2901 8900 Fax: 2902 3689. Lynparza 100 mg - N° Registro: 45879. Lynparza 150 mg - N° Registro: 45880. Venta bajo receta profesional. Directora Técnica: Q.F. Adriana Cuñetti. Distribuido exclusivamente por Gramón Bagó de Uruguay S.A.

Medicamento con vigilancia adicional 

Importado y Comercializado en Paraguay por: La Química Farmacéutica S. A. Avda. Venezuela N° 740, Asunción, Paraguay. Teléfono; 595 212 22391 Fax: 595 212 24791. Autorizado por DNVS del M.S.P. y B.S. Lynparza 100 mg Registro Sanitario N° 26104-01-EF. Lynparza 150 mg Registro Sanitario N° 26171-01-EF. Venta bajo Receta. Directora Técnica: Q.F. Alba Edwards. Registro Profesional N°1.385.

**Lynparza**<sup>®</sup> es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-112399786- ASTRAZENECA - prospectos - Certificado N58.049

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 52 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.06 12:09:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.06 12:09:58 -03:00

## PROSPECTO

### (Información para el paciente)

**Lynparza®**  
**Olaparib 100 mg**  
**Olaparib 150 mg**  
Comprimidos recubiertos – vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.*

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarlas, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### **Contenido del prospecto:**

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

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

#### **Qué es Lynparza®**

**Lynparza®** es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar a los adultos que tienen:

- cáncer de ovario avanzado, cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario con un tipo determinado de gen *BRCA* anormal heredado (de estirpe germinal) o adquirido (somático). **Lynparza®** se usa como único medicamento para el tratamiento de mantenimiento después de que el cáncer haya respondido a su primer tratamiento con quimioterapia con derivados del platino. Su médico realizará un análisis para asegurarse de que **Lynparza®** sea adecuado para usted.
- cáncer avanzado de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario con un tipo determinado de gen *BRCA* anormal o con una prueba de laboratorio tumoral positiva de la inestabilidad genómica llamada HRD. **Lynparza®** se usa en combinación con otro medicamento contra el cáncer, bevacizumab, como tratamiento de mantenimiento después de que el cáncer respondió a su primer tratamiento con quimioterapia con derivados del platino. Su médico realizará un análisis para asegurarse de que **Lynparza®** sea adecuado para usted.
- cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, como

tratamiento de mantenimiento de la recurrencia del cáncer. **Lynparza**<sup>®</sup> se usa luego de que el cáncer respondió al tratamiento con quimioterapia con derivados del platino.

- cáncer de mama temprano negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) con cierto tipo de gen BRCA anormal heredado (de estirpe germinal). **Lynparza**<sup>®</sup> se administra después de la cirugía (el tratamiento posterior a la cirugía se llama tratamiento adyuvante). Usted deberá haber recibido quimioterápicos antes o después de la cirugía para extirpar el tumor. Su médico le realizará una prueba para asegurarse de que **Lynparza**<sup>®</sup> sea adecuado para usted.
- cáncer de mama negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con un tipo determinado de gen BRCA anormal heredado, que se diseminó a otras partes del cuerpo (metastásico). Usted deberá haber recibido medicamentos quimioterápicos, ya sea antes o después de la diseminación del cáncer. Si su enfermedad es receptores hormonales (HR) positivos, deberá haber recibido tratamiento con terapia hormonal. Su médico realizará un análisis para asegurarse de que **Lynparza**<sup>®</sup> sea adecuado para usted.
- cáncer de páncreas metastásico con un tipo determinado de gen BRCA anormal heredado. **Lynparza**<sup>®</sup> se usa como tratamiento de mantenimiento después de que el cáncer no haya tenido progresión durante al menos 16 semanas de tratamiento con quimioterapia con derivados del platino. Su médico realizará un análisis para asegurarse de que **Lynparza**<sup>®</sup> sea adecuado para usted.
- cáncer de próstata con determinados genes anormales, heredados o adquiridos, llamados genes de reparación por recombinación homóloga (genes HRR). **Lynparza**<sup>®</sup> se usa cuando el cáncer se diseminó a otras partes del cuerpo (metastásico), ya no tiene respuesta a un tratamiento médico o quirúrgico que disminuya la testosterona y tuvo progresión después del tratamiento con enzalutamida o abiraterona. Su médico realizará un análisis para asegurarse de que **Lynparza**<sup>®</sup> sea adecuado para usted.
- un tipo de cáncer de próstata que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) más allá del tumor original y que ya no responde a un tratamiento médico o quirúrgico que reduce la testosterona. **Lynparza**<sup>®</sup> se usa en combinación con otro medicamento contra el cáncer llamado abiraterona, junto con el medicamento esteroide, prednisona o prednisolona

Se desconoce si **Lynparza**<sup>®</sup> es seguro y eficaz en los niños.

## **2. Qué necesita saber antes de utilizar Lynparza<sup>®</sup>**

**Antes de tomar Lynparza<sup>®</sup>, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:**

- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene problemas renales
- está embarazada, se embaraza o tiene previsto embarazarse. **Lynparza**<sup>®</sup> puede dañar al feto y puede causar una pérdida del embarazo (aborto).
  - Si tiene capacidad de embarazarse, es posible que su médico le realice una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>.

- Las mujeres con capacidad de embarazarse deben usar métodos eficaces para el control de la natalidad (anticonceptivos) durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y durante 6 meses después de la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>. Hable con su médico sobre los métodos de control de la natalidad adecuados para usted. Hable de inmediato con su médico si se embaraza o piensa que podría estar embarazada luego del tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>.
  - **Los hombres** con parejas de sexo femenino que están embarazadas o tienen capacidad de embarazarse deben usar métodos eficaces para el control de la natalidad (anticonceptivos) durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y durante 3 meses después de la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>.
  - No donar esperma durante el tratamiento con Lynparza ni durante 3 meses después de su última dosis.
- está amamantando o tiene previsto amamantar. Se desconoce si **Lynparza**<sup>®</sup> pasa a la leche materna. No amamantar durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>. Hable con su médico sobre la mejor forma de alimentar a su hijo durante este momento.

**Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que recibe, incluidos los recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.** Tomar **Lynparza**<sup>®</sup> junto con otros medicamentos determinados puede afectar la manera en que funciona **Lynparza**<sup>®</sup> y puede causar efectos adversos.

### 3. Cómo utilizar Lynparza<sup>®</sup>

#### Cómo tomar

- Tome **Lynparza**<sup>®</sup> comprimidos exactamente como se lo indique su médico.
- No cambie su dosis ni deje de tomar **Lynparza**<sup>®</sup> a menos que se lo indique su médico. Es posible que su médico interrumpa de manera temporal el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> o cambie su dosis si sufre efectos adversos.
- Su médico decidirá durante cuánto tiempo recibirá el tratamiento.
- No tome más de 4 comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> en 1 día. Si tiene alguna pregunta sobre **Lynparza**<sup>®</sup>, consulte a su médico.
- Tome **Lynparza**<sup>®</sup> por vía oral 2 veces al día. • La dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día.
- Cada dosis debe tomarse con un intervalo aproximado de 12 horas.
- Trague los comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> enteros. No masticar, aplastar, disolver ni partir los comprimidos.
- Tome **Lynparza**<sup>®</sup> con o sin los alimentos.
- Si está tomando **Lynparza**<sup>®</sup> para el cáncer de mama temprano y el mismo es positivo para receptores hormonales, debe continuar con la terapia hormonal durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>.
- Si está tomando **Lynparza**<sup>®</sup> para el cáncer de próstata y está recibiendo una terapia con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), debe continuar esta terapia durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, a menos que haya tenido una cirugía para disminuir la cantidad de testosterona de su cuerpo (castración quirúrgica).
- Si olvida una dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>, tome su próxima dosis en su horario habitual previsto. No tome una dosis adicional para compensar la dosis que olvidó.
- Si toma una cantidad excesiva de **Lynparza**<sup>®</sup>, llame a su médico o diríjase de inmediato a la guardia de emergencias del hospital más cercano.

*En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*

*Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*

*En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comuníquese de inmediato con el CIAT, Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n. Tel: 1722.*

*En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental acudir al Centro de Toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni. Avda. General Santos y Herminio Giménez. Teléfono: 595 21 204800 interno 011.*

¿Qué debo evitar mientras tomo **Lynparza**®?

Durante el tratamiento con **Lynparza**®, evite el pomelo y el jugo de pomelo, ya que pueden aumentar el nivel de **Lynparza**® en su sangre.

#### 4. Posibles efectos adversos

**Lynparza**® puede causar efectos adversos serios como:

**Problemas de la médula ósea llamados Síndrome Mielodisplásico (SMD) o Leucemia Mieloide Aguda (LMA).** Algunas personas que recibieron tratamiento previo con quimioterapia, radioterapia o algunos otros medicamentos para sus cánceres, desarrollaron SMD o LMA durante el tratamiento con **Lynparza**®. El SMD y la LMA pueden ocasionar la muerte. Si desarrolla SMD o LMA, su médico interrumpirá el tratamiento con **Lynparza**®.

Aunque los síntomas de los recuentos bajos de las células sanguíneas son frecuentes durante el tratamiento con **Lynparza**®, pueden ser un signo de problemas serios de la médula ósea, como SMD o LMA. Los síntomas pueden incluir:

- debilidad
- disminución de peso
- fiebre
- infecciones frecuentes
- sangre en la orina o en la materia fecal
- dificultad respiratoria
- sensación de mucho cansancio
- formación de moretones y facilidad para sangrar

Su médico realizará análisis de sangre para controlar su recuento de células sanguíneas:

- antes del tratamiento con **Lynparza**®,
- todos los meses durante el tratamiento con **Lynparza**®
- en forma semanal si tiene recuentos bajos de células sanguíneas durante mucho tiempo. Es posible que su médico interrumpa el tratamiento con **Lynparza**®, hasta que mejoren los recuentos de sus células sanguíneas.

**Problemas pulmonares (neumonitis).** Informe a su médico si tiene algún síntoma nuevo de problemas pulmonares como dificultad respiratoria, fiebre, tos o silbidos, o un empeoramiento de estos. Es posible que su médico le realice una radiografía de tórax si tiene alguno de estos síntomas. Si desarrolla una neumonitis, es posible que su médico interrumpa en forma temporal o definitiva el tratamiento. La neumonitis puede ocasionar la muerte.

**Coágulos sanguíneos (Tromboembolismos Venosos).** Algunas personas con cáncer de próstata que toman **Lynparza**® junto con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) pueden desarrollar coágulos sanguíneos en una vena profunda, generalmente en las piernas (trombosis venosa) o coágulos en los pulmones (embolia pulmonar). Informe a su médico si tiene algún síntoma como dolor o hinchazón en una extremidad, dificultad respiratoria, dolor de pecho, respiración más rápida de lo normal (taquipnea) o latidos cardíacos más rápidos de lo normal (taquicardia). Su médico controlará la aparición de estos síntomas y es posible que le recete medicamentos anticoagulantes.

**Los efectos adversos más frecuentes de Lynparza® como monoterapia son:**

- náuseas o vómitos. Informe a su médico si tiene náuseas o vómitos. Es posible que su médico le recete medicamentos para tratar estos síntomas.

- cansancio o debilidad
- recuentos bajos de glóbulos rojos
- diarrea
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- recuentos bajos de glóbulos blancos
- cambios en el sabor de los alimentos
- tos
- mareos
- dificultad para respirar
- indigestión o acidez

**Los efectos adversos más frecuentes de Lynparza® cuando se utiliza en combinación con abiraterona son:**

- recuentos bajos de glóbulos rojos
- cansancio o debilidad
- náuseas o vómitos. Informe a su médico si tiene náuseas o vómitos. Es posible que su médico le recete medicamentos para tratar estos síntomas.
- diarrea
- disminución del apetito
- recuentos bajos de glóbulos blancos
- mareos
- dolor abdominal

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

## 5. Cómo conservar Lynparza®

- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad. Proteger de la luz.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el envase.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Lynparza®

El principio activo es olaparib.

- Cada comprimido recubierto de **Lynparza®** 100 mg contiene 100 mg de olaparib.
- Cada comprimido recubierto de **Lynparza®** 150 mg contiene 150 mg de olaparib

Los demás componentes (excipientes) son:

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

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

**Lynparza®** se presenta en envases que contienen 56 comprimidos recubiertos (7 blísteres de 8 comprimidos cada uno).

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

Elaborado en: AbbVie Limited, Carretera 2 Km 58, Cruce Dávila, Barceloneta, Puerto Rico (PR) 00617, Estados Unidos de Norteamérica.

Acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido.

Importado y distribuido en Argentina por: AstraZeneca S.A., Sargento Mayor Cayetano Beliera n° 3025, Pilar, Buenos Aires, Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutica.

Importado y representado en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, Yaguarón 1407 Of. 1205, Montevideo. Tel: 2901 8900 Fax: 2902 3689. Lynparza 100 mg - N° Registro: 45879. Lynparza 150 mg - N° Registro: 45880. Venta bajo receta profesional. Directora Técnica: Q.F. Adriana Cuñetti. Distribuido exclusivamente por Gramón Bagó de Uruguay S.A. Medicamento con vigilancia adicional 

Importado y Comercializado en Paraguay por: La Química Farmacéutica S. A. Avda. Venezuela N° 740, Asunción, Paraguay. Teléfono; 595 212 22391 Fax: 595 212 24791. Autorizado por DNVS del M.S.P. y B.S. Lynparza 100 mg Registro Sanitario N° 26104-01-EF. Lynparza 150 mg Registro Sanitario N° 26171-01-EF. Venta bajo Receta. Directora Técnica: Q.F. Alba Edwards. Registro Profesional N°1.385.

**Lynparza®** es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-112399786- ASTRAZENECA - inf pacientes - Certificado N58.049

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.06 12:19:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.06 12:19:56 -03:00