



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08267763-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-08267763-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 nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LYNPARZA / OLAPARIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / OLAPARIB 100 mg y 150 mg; aprobada por Certificado N° 58049.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR 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 y 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-121204072-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-121204330-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58049, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-08267763-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2022.11.29 17:10:47 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.29 17:10:52 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

**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.*

### 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: otros fármacos antineoplásicos

Código ATC: L01XX46

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Cáncer de ovario:

**Lynparza®** está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadio FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2(germinal o somática), trompa de Falopio, o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario con mutación del BRCA de estirpe germinal (gBRCAm) deletérea o sospechosa de ser deletérea que recibieron tratamiento previo con tres o más líneas de quimioterapia.

**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 del BRCA deletérea o sospechosa de ser deletérea, y/o
  - inestabilidad genómica.

#### Cáncer de mama:

**Lynparza**<sup>®</sup> está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 negativo, que tiene mutaciones germinales en BRCA1/2. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptos para este tratamiento. (ver Propiedades farmacodinámicas)

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

#### Cáncer de páncreas:

**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:

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

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

##### *Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos*

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

Los PARPs son necesarios para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN y un aspecto importante de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se disocie del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. Durante la replicación de células, esto produce roturas bicatenarias (DSBs) del ADN cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR) es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En cánceres en los que hay ausencia de componentes de HRR, tales como *BRCA1* ó 2 funcionales, las DSBs del ADN no se pueden reparar de forma exacta o efectiva. En su lugar, se activan vías alternativas y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que ocasiona una mayor

inestabilidad genómica. Tras varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales. En ausencia de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*, la vía de la HRR puede estar comprometida por otros mecanismos, aunque la aberración causante y la penetrancia no ha sido totalmente elucidada. La ausencia de una vía HRR totalmente funcional es uno de los determinantes clave de la sensibilidad a platino en el cáncer de ovario y en otros cánceres.

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

#### *Detección de la mutación BRCA1/2*

Se han utilizado tests locales o centrales en muestras de sangre o tumorales para las mutaciones *BCRA1/2* en diferentes estudios. Dependiendo del test y del consenso internacional de clasificación utilizados, las mutaciones *BCRA1/2* han sido identificadas como dañinas/con sospecha de ser dañinas o patogénicas/probablemente patogénicas. Si se determina el estado de mutación *BCRA1/2*, debe realizarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método validado.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

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

##### *Estudio SOLO1*

La eficacia y seguridad de olaparib como terapia de mantenimiento fue estudiada en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado (estadio FIGOIII y IV) seroso de alto grado o endometroide con mutación *BCRA1/2* (*BRCA1/2m*), tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino, en un ensayo Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. En este estudio 391 pacientes fueron aleatorizadas 2:1 para recibir **Lynparza**<sup>®</sup> (300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día) o placebo. Las pacientes fueron estratificadas por la respuesta a la primera de línea de quimioterapia, respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP). El tratamiento se continuó hasta progresión radiológica de la enfermedad subyacente, toxicidad inaceptable o hasta 2 años. Para pacientes que permanecieron en respuesta clínica completa (es decir, sin evidencia radiológica de enfermedad), la duración máxima del tratamiento fue de 2 años; sin embargo, las pacientes con evidencia de enfermedad estable (es decir, sin evidencia de progresión de enfermedad) podían continuar recibiendo **Lynparza**<sup>®</sup> por más de 2 años, hasta progresión de la enfermedad.

Las pacientes con *BRCA1/2* fueron identificadas prospectivamente mediante un test germinal en sangre utilizando un análisis local (n=208) o un análisis central (n=181) o mediante análisis de una muestra tumoral utilizando un test local (n=2). Mediante análisis germinal central se identificaron mutaciones dañinas o con sospecha de ser dañinas en el 95,3% (365/383) y el 4,7% (18/383) de las pacientes, respectivamente. Se detectaron grandes reordenamientos en los genes *BRCA1/2* en el 5,5% (21/383) de las pacientes aleatorizadas. El estado gBRCAm de las pacientes incluidas mediante análisis local fue confirmado retrospectivamente mediante análisis central. A las pacientes con muestras de tumor disponibles, se realizó retrospectivamente un test central y se generaron resultados en 341 pacientes, de las cuales, el 95% tenían una mutación elegible patogénica conocida (n=47) o probable (n=277) y en 2 pacientes gBRCAwt germinal y 2 con *BRCA1/2m* somática. Las características demográficas y basales estaban, en general, bien balanceada entre los brazos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 53 años en ambos brazos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en el 85% de las pacientes. El subtipo histológico más

frecuente fue seroso (96%) se notificó histología endometroide en el 2% de las pacientes. La mayoría de las pacientes tenían un estado funcional ECOG 0 (78%). No hay datos de pacientes con estado funcional 2 a 4. El 63% de las pacientes fueron sometidas a cirugía citorreductoras primaria y, de éstas, la mayoría (75%) no presentaba enfermedad residual macroscópica. Se realizó cirugía citorreductora de intervalo al 35% de pacientes y, en el 82% de ellas no se notificó enfermedad residual macroscópico. Siete pacientes, todas estadio IV, fueron sometidas a cirugía no citorreductora. Todas las pacientes habían recibido terapia de primera línea basada en platino. No había evidencia de enfermedad a la entrada en el estudio (RC), definida por el investigador como ausencia de evidencia radiológica de la enfermedad y antígeno cancerígeno 125 (CA-125) dentro del rango de normalidad, en el 73% y el 77% de las pacientes en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente. RP, definida como presencia de cualquier lesión medible o no medible en el estado basal o CA-125 elevado, se notificó en el 27% y el 23% de las pacientes en los brazos de olaparib y placebo, respectivamente. El 93% de las pacientes fueron aleatorizadas dentro de las 8 semanas posteriores a la última dosis recibida de quimioterapia basada en platino. Las pacientes que habían sido tratadas previamente con bevacizumab fueron excluidas del estudio, por lo tanto, no hay datos de seguridad y eficacia en pacientes tratadas con olaparib que hayan recibido anteriormente bevacizumab. Hay datos muy limitados de pacientes con una mutación BRCA somática.

La variable principal fue supervivencia libre de progresión (PFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta progresión, determinada por la evaluación del investigador utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados 1.1, o hasta muerte. Las variables secundarias de eficacia incluyeron tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2), supervivencia global (OS), tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o muerte (TDT), tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o muerte (TFST) y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Se realizaron evaluaciones tumorales a las pacientes al inicio y cada 12 semanas durante 3 años y después cada 24 semanas respecto a la fecha de la aleatorización, hasta la progresión radiológica objetiva de la enfermedad. El estudio demostró relevancia clínica y una mejora estadísticamente significativa en PFS evaluada por el investigador para olaparib en comparación con placebo. La evaluación del investigador de PFS fue avalada mediante revisión central independiente ciega (BICR). En el momento del análisis de PFS, los datos intermedios de OS eran inmaduros (21 %), con un HR de 0,95 (95% II 0,60, 1,53; valor-p= 0,9). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1 Resultados de eficacia en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado BRCA 1/2m en SOLO I.

	<b>Olaparib 300 mg comprimidos bd</b>	<b>Placebo</b>
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediana de tiempo (meses)	NA	13,8
HR (IC 95%) <sup>b</sup>	0,30 (0,23-0,41)	
Valor p (bilateral)	p<0,0001	
<b>PFS2 (31% madurez)</b>		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	69:260 (39)	52:131 (40)
Mediana de tiempo (meses)	NA	41,9
HR (IC95%) <sup>b</sup>	0,50 (0,35-0,72)	
Valor p (bilateral)	P=0,0002	
<b>TFST (49% madurez)</b>		

	<b>Olaparib 300 mg comprimidos bd</b>	<b>Placebo</b>
Número de acontecimientos:	99:260 (38)	94:131 (72)
Número de pacientes (%)		
Mediana de tiempo (meses)	51,8	15,1
HR (IC 95%) <sup>c</sup>	0,30 (0,22-0,40)	
Valor p* (bilateral)	P<0,0001	

<sup>a</sup> Basado en estimaciones de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que quedaron libres de progresión a los 24 y 36 meses fueron 74% y 60% para olaparib frente a 35% y 27% para placebo: la mediana del tiempo de seguimiento fue de 41 meses para ambos brazos de olaparib y placebo,

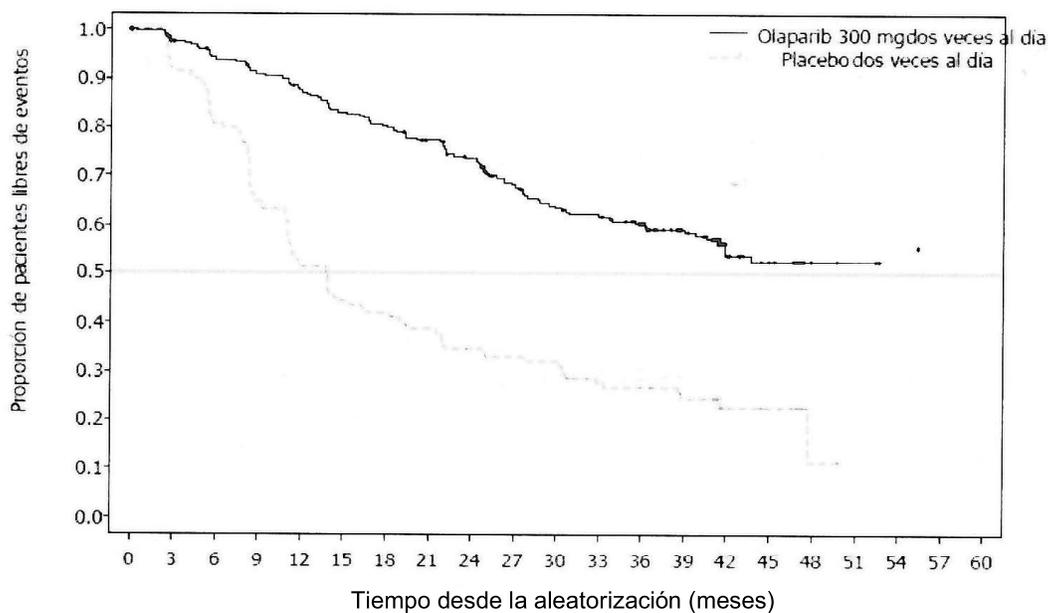
<sup>b</sup> Un valor < 1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP) como covariables.

<sup>c</sup> De las 94 pacientes en el brazo de placebo que recibieron terapia en segunda línea 49 (52%) recibieron un inhibidor de PARP.

\*No controlado para multiplicidad

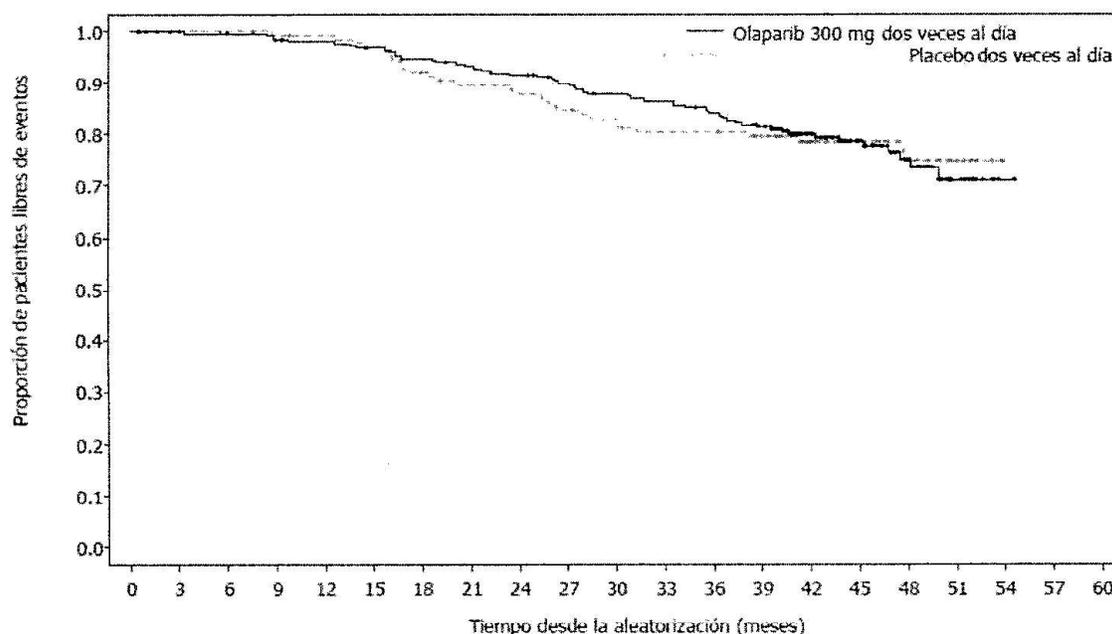
<sup>bd</sup> Dos veces al día; NA no alcanzado: TC intervalo de confianza: PFS Supervivencia libre de progresión; PFS2 Tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o fallecimiento: OS Supervivencia Global: TFST Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia siguiente o fallecimiento.

Figura 1 SOLO1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado con BRCA 1/2m (madurez del 51%- evaluación del investigador)



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

Figura 2 SOLO1: Curva de Kaplan-Meier de OS en pacientes con cáncer de ovario BRCA1/2m (21% madurez)



Número de pacientes en riesgo:																				
Olaparib 300 mg dos veces al día																				
260	252	229	250	246	243	239	234	229	224	216	210	207	200	189	131	84	51	17	1	0
Placebo dos veces al día																				
131	129	128	126	125	121	113	109	107	103	99	96	96	91	58	36	18	9	0	0	0

En todos los subgrupos de pacientes, en base a la evidencia de enfermedad a la entrada del estudio, se observaron resultados consistentes. Las pacientes con RC definida por el investigador tuvieron un HR de 0,34 (95% IC 0,24-0,47); mediana de PFS no alcanzada con olaparib frente a 15,3 meses con placebo). En los meses 24 y 36, respectivamente, el 68% y 45% de las pacientes permanecían en RC en el brazo de olaparib, y el 34% y 22% de las pacientes en el brazo placebo. Las pacientes con RP a la entrada del estudio tenían un HR para PFS de 0,31 (95%, IC 0,18, 0,52; mediana de PFS 30,9 meses con olaparib frente a 8,4 meses para placebo). Las pacientes con RP a la entrada del estudio alcanzaron RC (15% en el brazo de olaparib y 4% en el brazo placebo a los 24 meses, permanecieron en RC a los 36 meses) o tuvieron mayor RP/enfermedad estable (43% en el brazo de olaparib y 15% en el brazo placebo a los 24 meses; 17% en el brazo de olaparib y 15% en el brazo placebo a los 36 meses). La proporción de pacientes que progresaron dentro de los 6 meses desde la última dosis de quimioterapia basada en platino fue el 3,5% para olaparib y el 8,4% para placebo.

#### *Tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario recaído platino-sensible (RPS) Estudio SOLO2*

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

placebo) que estaban en respuesta (RC [respuesta completa] o RP [respuesta parcial]) después de completar la quimioterapia con platino.

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

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

Las características basales y demográficas estaban en general bien equilibradas entre los brazos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 56 años en ambos brazos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en >80% de las pacientes. El tipo histológico más frecuente fue el seroso (>90%), la histología endometroide se notificó en el 6% de las pacientes. En el brazo con olaparib el 55% de las pacientes tuvieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 45% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. En el brazo con placebo, el 61% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 39% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. La mayoría de las pacientes tenían estado funcional ECOG de 0 (81%). El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y >6-12 meses en el 40%. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 47% de las pacientes y parcial en el 53%. En los brazos de olaparib y placebo, el 17% y el 20% de las pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con bevacizumab.

La variable principal fue supervivencia libre de progresión (PFS) determinada por la evaluación del investigador utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión o muerte (PFS2); OS (supervivencia global), tiempo desde la aleatorización hasta la interrupción del tratamiento o fallecimiento (TDT), tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia antineoplásica siguiente o fallecimiento (TFST), tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la segunda terapia antineoplásica siguiente o fallecimiento (TSST); y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

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

En la Tabla 3 y en la Figura 3, se presenta un resumen de los resultados de los objetivos principales para las pacientes con cáncer de ovario PSR *gRCA1/2m* en el estudio SOLO2.

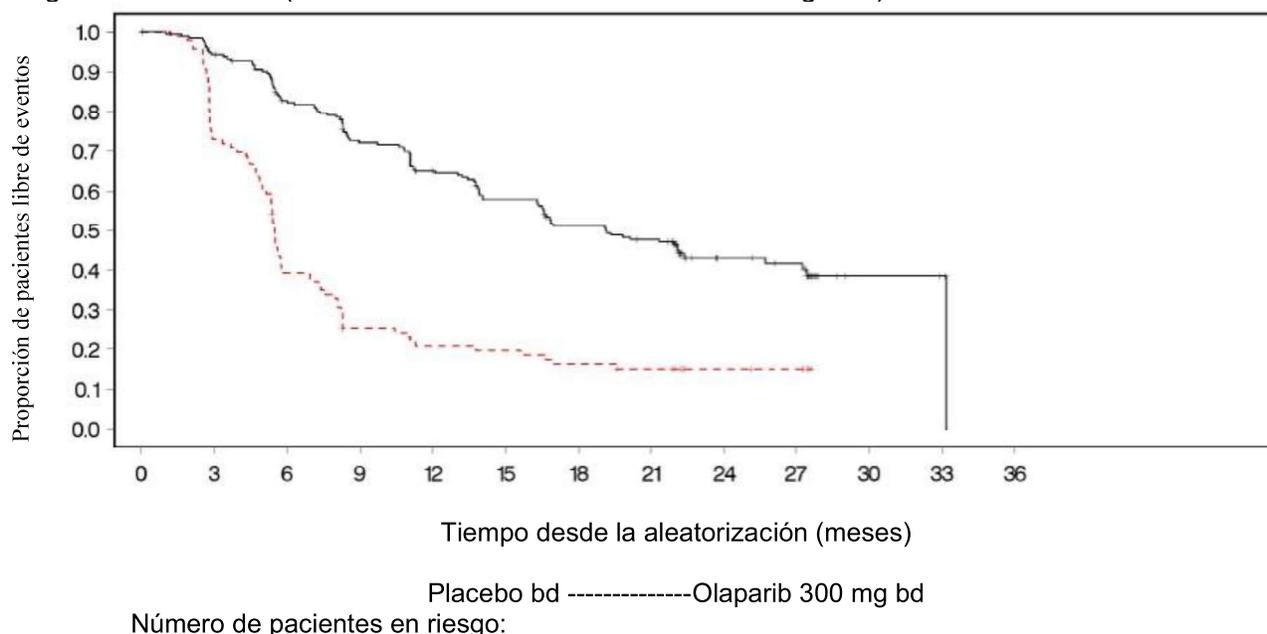
Tabla 3 Resumen de los resultados de los objetivos principales para pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCA1/2m* en el estudio SOLO2

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

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando una prueba de log-rank estratificada por respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP), y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia basada en platino.

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

Figura 3 SOLO2: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con cáncer de ovario *gBRCA1/2m* PSR (63% de madurez-evaluación del investigador)



Las variables secundarias TFST y PFS2 demostraron una mejoría persistente y estadísticamente significativa para olaparib en comparación con placebo (Tabla 4).

Tabla 4: Resumen de resultados de los objetivos secundarios clave para pacientes con cáncer de ovario PSR *gBRCA1/2m* en SOLO2.

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

\* No controlado para multiplicidad

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando una prueba de log-rank estratificada por respuesta a la quimioterapia de platino previa (RC o RP), y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (>6-12 meses y >12 meses) en la penúltima quimioterapia basada en platino.

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

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

En el momento del análisis de PFS, la mediana de la duración del tratamiento fue 19,4 meses para olaparib y 5,6 meses para placebo. La mayoría de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento con la dosis inicial de olaparib 300 mg bd. La incidencia de interrupciones, reducciones, suspensiones de la dosis debido a un acontecimiento adverso fue 45,1%, 25,1% y 10,8%, respectivamente. Las interrupciones de la dosis ocurrieron más frecuentemente dentro de los 3 primeros meses de tratamiento y las reducciones de la dosis dentro de los 3-6 primeros meses de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción o reducción de la dosis fueron anemia, náuseas y vómitos. Los resultados informados por la paciente (PRO) indican que no hay diferencia para las pacientes tratadas con olaparib en comparación con placebo, evaluada como el cambio desde el inicio en el Índice de Resultados del Ensayo (TOI) de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Ovario (FACT-O).

#### *Estudio 19 (D0810C00019)*

La seguridad y la eficacia de olaparib en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario PSR, incluyendo pacientes con cáncer de trompa de Falopio o peritoneal primario, tras terapia con dos o más pautas de tratamiento previos de quimioterapia basada en platino, fue evaluada en un gran estudio Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio 19). El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con cápsulas de **Lynparza**<sup>®</sup> (400 mg [8 x 50 mg cápsulas] dos veces al día) administrado hasta la progresión respecto a placebo en 265 (136 olaparib y 129 placebo) pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado PSR que estaban en respuesta (RC o RP) tras finalizar quimioterapia basada en platino. La variable principal fue PFS basada en la evaluación del

investigador mediante los RECIST 1.0. Las variables secundarias de eficacia incluyeron OS, tasa de control de la enfermedad (DCR) definida como RC/RP + SD (enfermedad estable) confirmadas, HRQoL y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios de TFST y TSST.

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

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

Las características basales y demográficas estaban en general bien equilibradas entre los brazos de olaparib y placebo. La mediana de edad fue 59 años en ambos brazos. El cáncer de ovario fue el tumor primario en el 86% de las pacientes. En el brazo con olaparib, el 44% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 56% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. En el brazo placebo el 49% de las pacientes recibieron sólo 2 líneas previas de tratamiento y el 51% recibieron 3 o más líneas previas de tratamiento. La mayoría de las pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (77%). El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y >6-12 meses en el 40% de las pacientes. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 45% de las pacientes y parcial en el 55%. En los brazos de olaparib y placebo, el 6% y el 5% de las pacientes, respectivamente, habían recibido tratamiento previo con bevacizumab.

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

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

En la Tabla 5 y en la Figura 4 se presenta un resumen de los resultados de los objetivos principales para las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 wt/VUS* y para todas las pacientes en el Estudio 19.

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

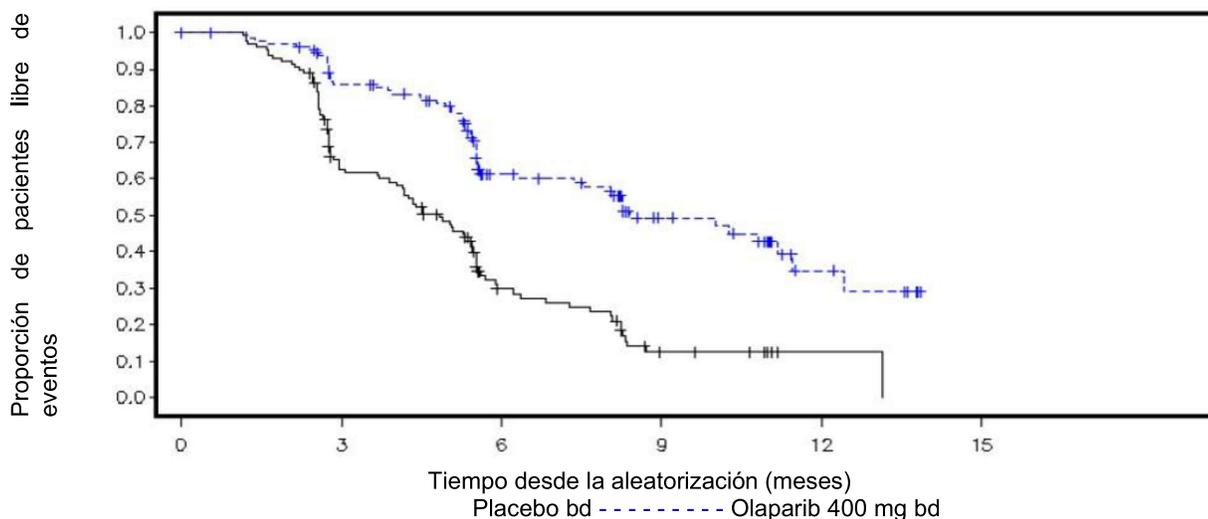
	Todas las pacientes <sup>a</sup>		<i>BRCA1/2-mutadas</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo	Olaparib 400 mg cápsulas bd	Placebo
<b>PFS – DCO 30 junio 2010</b>						
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	60:136 (44)	94:129 (73)	26:74 (35)	46:62 (74)	32:57 (56)	44:61 (72)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NR)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (CI 95%) <sup>b</sup>	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Valor p (bilateral)	p<0,00001		p<0,00001		p=0,00745	

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

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

bd Dos veces al día; PFS supervivencia libre de progresión; DCO fecha de corte de los datos; IC intervalo de confianza.

Figura 4 Estudio 19: Curva de Kaplan Meier de PFS en el FAS (58% de madurez-evaluación del investigador) DCO 30 de junio de 2010.



Número de pacientes en riesgo:

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

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

En la Tabla 6 y en la Figura 5 se presenta un resumen de los resultados de los objetivos secundarios clave para las pacientes con cáncer de ovario PSR *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 wt/VUS* y para todas las pacientes en el Estudio 19.

Tabla 6 Resumen de los resultados de los objetivos secundarios clave para todas las pacientes con cáncer de ovario PSR y para las pacientes *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2 wt/VUS* en el estudio 19

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

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

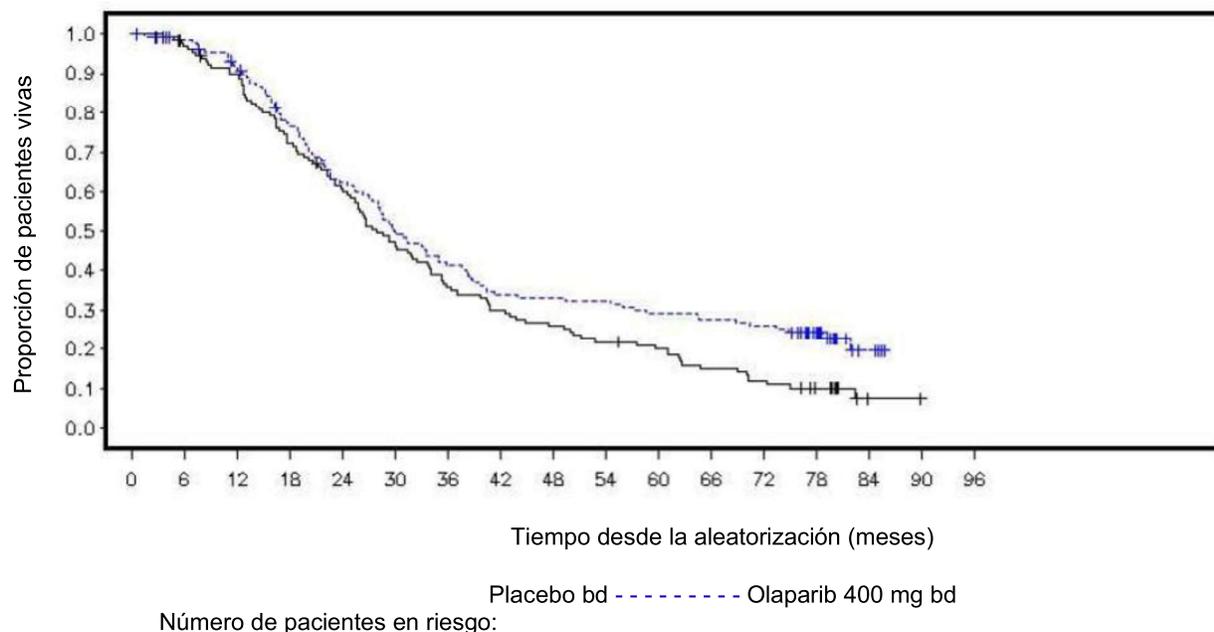
<sup>a</sup> Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: *BRCA1/2* mutadas, *BRCA1/2 wt/VUS* y estado *BRCA1/2* desconocido (11 pacientes con estado desconocido, no mostrado como un subgrupo separado en la tabla).

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

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

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

Figura 5 Estudio 19: Gráfico de Kaplan Meier de OS en el FAS (79% de madurez) DCO 09 de mayo de 2016



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

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

En el momento de análisis de PFS, la mediana de la duración del tratamiento fue 8 meses para olaparib y 4 meses para placebo. La mayoría de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento con la dosis inicial de olaparib de 400 mg bd. La incidencia de interrupciones, reducciones, suspensiones debido a un acontecimiento adverso fue 34,6%, 25,7% y 5,9%, respectivamente. Las interrupciones y reducciones de dosis ocurrieron más frecuentemente dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción o reducción de la dosis fueron náuseas, anemia, vómitos, neutropenia y fatiga. La incidencia de la reacción adversa de anemia fue del 22,8% (CTCAE grado $\geq$ 3: 7,4%).

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

#### Cáncer de mama metastásico HER2 negativo con mutación en gBRCA 1/2 Estudio OlympiAD (D0819C00003)

La seguridad y eficacia de olaparib fueron estudiadas en un ensayo clínico Fase III, aleatorizado, abierto y controlado (OlympiAD), en pacientes que tenían Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, HER2 negativo, con mutaciones gBRCA 1/2. En este estudio 302 pacientes con mutación gBRCA documentada dañina o con indicios de serlo, fueron aleatorizados 2:1 para recibir **Lynparza**<sup>®</sup> (300 mg (2 x 150 mg comprimidos] dos veces al día) o quimioterapia a elección del investigador (capecitabina el 42%, eribulina el 35% o vinorelbine el 17%) hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes con mutaciones BRC41/2 fueron identificados mediante un test geminal en sangre utilizando un

test local o un análisis central Myriad Los pacientes fueron estratificados en base a: haber recibido tratamiento previo con quimioterapia para el cáncer de mama metastásico (si/no), receptor hormonal (HR) positivo frente a triple negativo (TNBC), tratamiento previo con platino para el cáncer de mama (si/no). La variable principal fue la PFS basada en la revisión central independiente ciega (BICR) usando RECIST 1.1. Las variables secundarias incluyeron PFS2, OS, tasa de respuesta objetiva (ORR) y HRQoL.

Los pacientes debían haber recibido tratamiento con una antraciclina, salvo contraindicación, y un taxano bien en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica. Los pacientes con tumores HR+ (ER y/o PgR positivo) debían haber recibido y progresado al menos a una terapia endocrina (adyuvante o metastásica) o haber presentado una enfermedad para la que no se considera apropiado el tratamiento endocrino, a criterio médico. Se permitió la terapia previa con platino para el tratamiento metastásico, siempre y cuando no hubiese evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino, y para el tratamiento (neo)adyuvante, si la última dosis fue recibida al menos 12 meses antes de la aleatorización. No se permitió tratamiento previo con un inhibidor de PARP, incluido olaparib. Las características demográficas y basales estaban en general bien equilibradas entre el brazo de olaparib y el comparador (ver Tabla 7).

Tabla 7 Características demográficas y basales de los pacientes en OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd n=205	Quimioterapia n=97
Edad – años (mediana)	44	45
<b>Género (%)</b>		
Femenino	200 (98)	95 (98)
Masculino	5 (2)	2 (2)
<b>Raza (%)</b>		
Blanca	134 (65)	63 (65)
Asiática	66 (32)	28 (29)
Otra	5 (2)	6 (6)
<b>Estado funcional ECOG (%)</b>		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
<b>Clasificación global de la enfermedad</b>		
Metastásica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzada	0	0
<b>Cáncer de mama metastásico de novo (%)</b>	26 (13)	12 (12)
<b>Estadio de receptores hormonales (5)</b>		
HR +	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
<b>Tipo de mutación gBRCA (%)</b>		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 y gBRCA2	4 (2)	0
<b>&gt;2 Sitios con metastásis (%)</b>	159 (78)	72 (74)
<b>Localización de la metastásis</b>		
Solo ósea	16 (8)	6 (6)
Otra	189 (92)	91 (94)
<b>Enfermedad medible (%)</b>	167 (82)	66 (68)
<b>Enfermedad con progresión en el momento de la aleatorización (%)</b>	159 (78)	73 (75)
<b>Grado del tumor al diagnóstico</b>		

Bien diferenciado (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderadamente diferenciado (G2)	52 (25)	23(24)
Poco diferenciado (G3)	108 (53)	55 (57)
No diferenciado (G4)	4 (2)	0
No evaluable (GX)	27 (13)	15 (16)
Ausente	9 (4)	2 (2)
<b>Número de líneas previas de quimioterapia para el cáncer de mama metastásico</b>		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
<b>Terapia previa basada en platino (%)</b>		
En (neo)adyuvancia	15 (7)	7 (7)
Para la enfermedad metastásica	43 (21)	14 (14)
En (neo)adyuvancia y para la enfermedad metastásica	3 (1)	1 (1)
<b>Tratamiento previo con antraciclínas</b>		
En (neo)adyuvancia	146 (71)	66 (68)
Para la enfermedad metastásica	41 (20)	16 (17)
<b>Tratamiento previo con taxanos</b>		
En (neo)adyuvancia	146 (71)	66 (68)
Para la enfermedad metastásica	107 (52)	41 (42)
<b>Tratamiento previo con antraciclínas y taxanos</b>	204(99)	96 (99)

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

Se demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS, el resultado de la variable principal, para los pacientes que recibieron tratamiento con olaparib frente a los pacientes en el brazo comparador (ver Tabla 8 y Figura 6).

Tabla 8 Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación gBRCA/12 en OlympiAD

	<b>Olaparib 300 mg comprimidos bd</b>	<b>Quimioterapia</b>
<b>PFS (77 % madurez) – DCO 09 diciembre 2016</b>		
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (IC 95%) <sup>a</sup>	0,58 (0,43-0,80)	
Valor p (bilateral)	p<0,0009	
<b>PFS2 (65% madurez) - DCO 25 septiembre 2017<sup>b</sup></b>		
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (IC 95%) <sup>a</sup>	0,55 (0,39-0,77)	
Valor p (bilateral)	p=0,0005	
<b>OS (64% madurez) - DCO 25 diciembre 2017</b>		

	<b>Olaparib 300 mg comprimidos bd</b>	<b>Quimioterapia</b>
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,3 (17,2-21,6) <sup>c</sup>	17,1 (13,9-21,9)
HR (IC 95%) <sup>a</sup>	0,90 (0,66-1,23)	
Valor p (bilateral) <sup>a</sup>	p=0,5131	
<b>ORR confirmada - DCO 09 diciembre 2016</b>		
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	87:167 (52) <sup>d</sup>	15:66 (23)
IC 95%	44,2-59,9	13,3-34,7
<b>DoR – DCO 09 diciembre 2016</b>		
Mediana meses	6,9 (4,2-10,2)	7,9 (4,5-12,2)

a Basado en un modelo de log Rank estratificado.

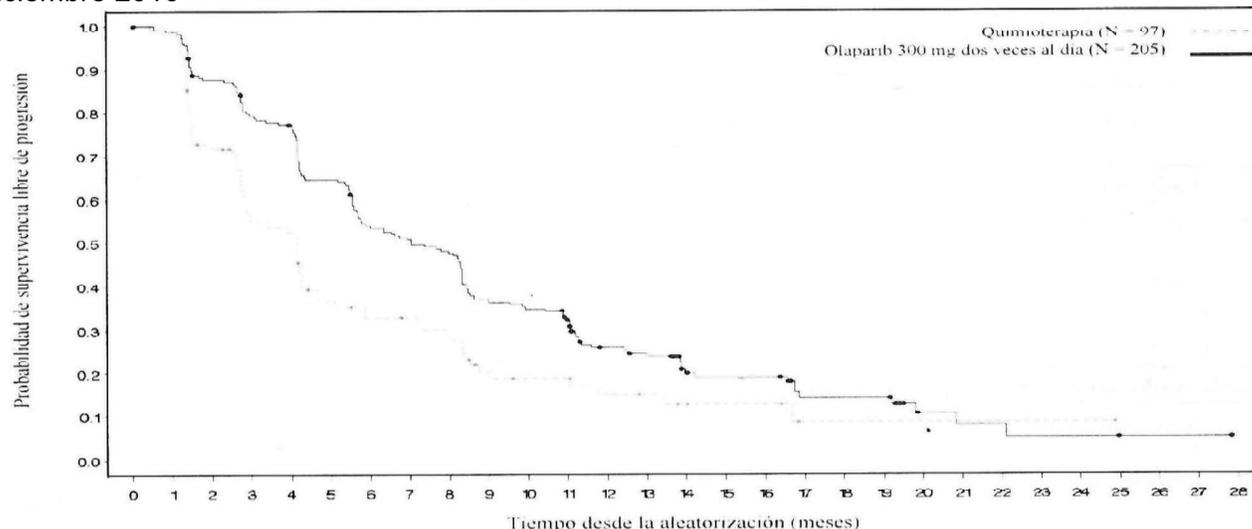
b Análisis post-hoc.

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

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

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

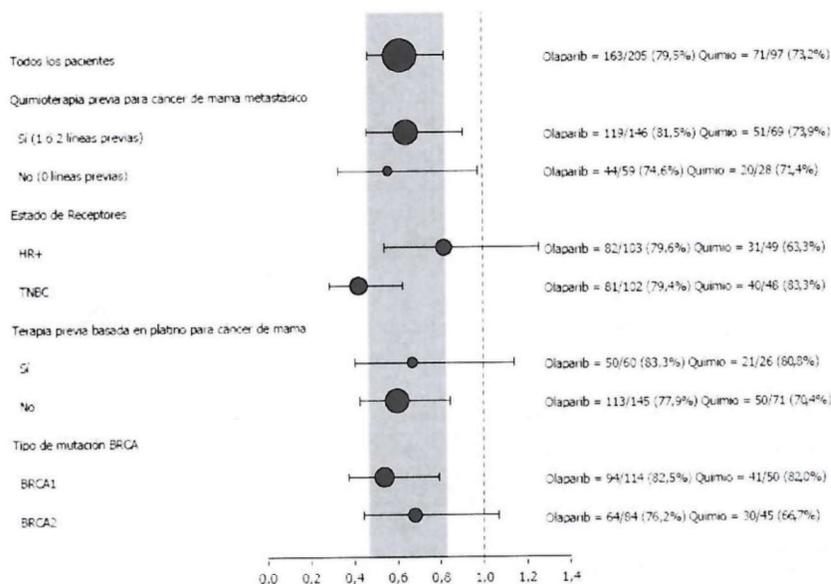
Figura 6 OlympiAD: Curva de Kaplan-Meier BICR de PFS en pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación gBRCA 1/2 (madurez del 77%) DCO 09 diciembre 2016



Número de pacientes en riesgo:																												
Olaparib comprimidos de 300 mg dos veces al día																												
206	205	201	177	159	154	129	107	100	91	73	69	61	40	36	23	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	0	0	0	0

Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes predefinidos (ver figura 7). El análisis de subgrupos indicó beneficio en PFS para olaparib frente al comparador en los subgrupos de pacientes TNBC (HR 0,43%; IC 95%:0,29-0,63, n=152) y HR+ (HR 0,82; IC 95%: 0,55-1,26, n= 150).

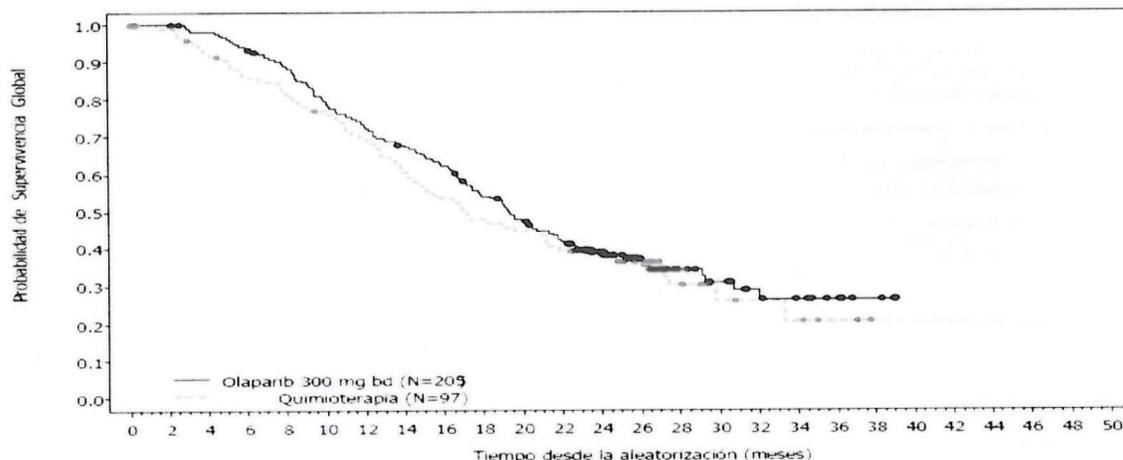
Figura 7 PFS (BICR) Diagrama de Forest por subgrupos predefinidos



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

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

Figura 8 OlympiAD: Diagrama de Kaplan-Meier de OS en pacientes con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo, con mutación gBRCA 1/2 (madurez del 64%) DCO 25 septiembre 2017



Número de pacientes en riesgo:																				
Olaparib 300 mg dos veces al día																				
205	205	199	189	178	159	146	134	124	106	92	79	55	36	23	18	11	9	6	3	0
Quimioterapia																				
97	92	85	78	74	69	62	54	48	43	40	35	30	23	15	6	5	4	2	0	0

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

#### Cáncer de Ovario Avanzado con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal Tratado con 3 o más Líneas Previas de Quimioterapia

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se evaluó en un estudio de rama única de pacientes con cáncer avanzados con mutación gBRCAm deletérea o sospechosa de ser deletérea. En total, se incluyeron 137 pacientes con cáncer de ovario avanzado con mutación gBRCAm tratado con tres o más líneas previas de quimioterapia. Todas las pacientes recibieron cápsulas de **Lynparza**<sup>®</sup> 400 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las medidas del desenlace de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR) según lo evaluado por el investigador conforme a los criterios RECIST, versión 1.0.

La mediana de la edad de las pacientes fue de 58 años, la mayoría era de raza blanca (94%) y el 93% tenía un PS ECOG de 0 o 1. El estado de mutación del gBRCAm deletérea o sospechosa de ser deletérea se verificó de manera retrospectiva en el 97% (59/61) de las pacientes que tenían muestras disponibles mediante la prueba BRACAnalysis CDxTM.

En la Tabla 9 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 9 Respuesta Global y Duración de la Respuesta en Pacientes con Cáncer de Ovario Avanzado con Mutación del gBRCA que Recibieron 3 o Más Líneas de Quimioterapia

	<b>Lynparza Cápsulas n=137</b>
<b>Tasa de Respuesta Objetiva (IC 95%)</b>	34% (26; 42)
Respuesta completa	2%
Respuesta parcial	32%
<b>Mediana de la DOR en meses (IC 95%)</b>	7,9 (5,6; 9,6)

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

### PAOLA-1

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 resultado del tratamiento de primera línea (momento y resultado de la cirugía de citorreducción y respuesta a la quimioterapia con derivados del platino) y estado 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) por resección quirúrgica total, o que estuvieran en respuesta completa (CR) o en respuesta parcial (PR) 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 desenlace principal de 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 desenlace quirúrgico; el 65% tenía una cirugía de citorreducción inicial o de 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 10 y en la Figura 9 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<sup>®</sup> HRD Plus, que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>/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 10 Resultados de Eficacia – PAOLA-1 (Estado HRD Positivo\*, Evaluación del Investigador)

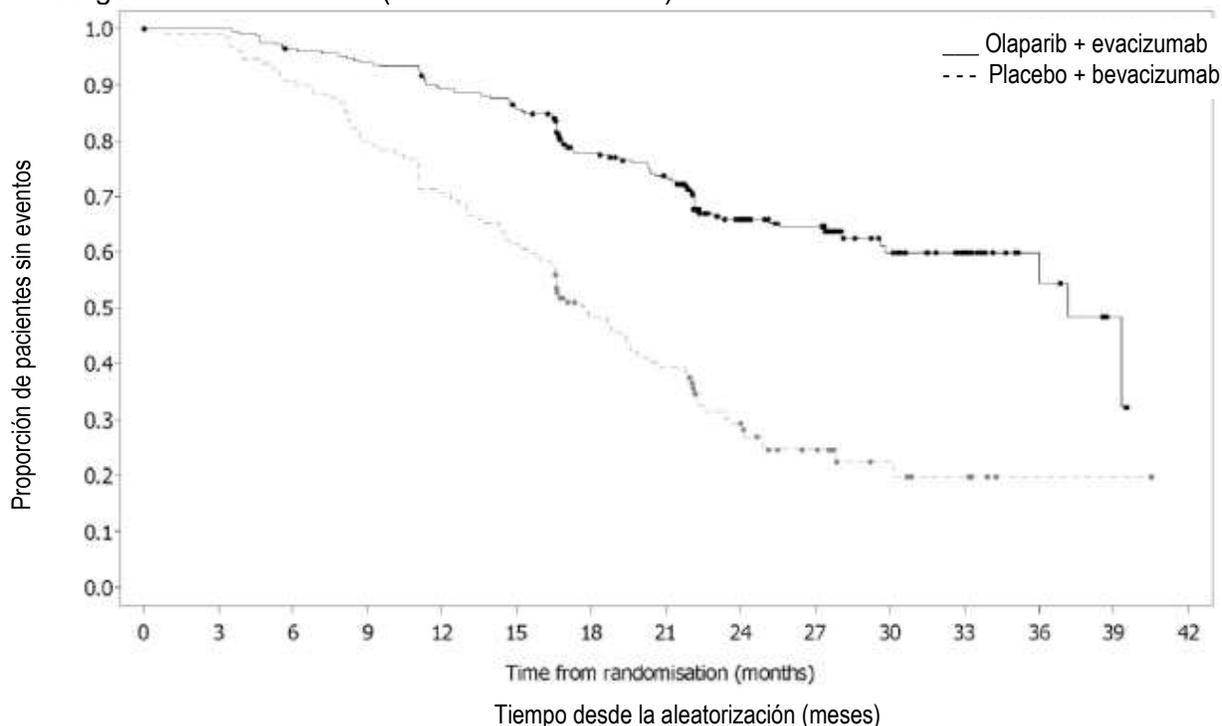
	Lynparza/bevacizumab (n=255)	Placebo/bevacizumab (n=132)
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>		
Cantidad de eventos (%)	87 (34%)	92 (70%)
Mediana, meses	37,2	17,7
<i>Hazard ratio</i> <sup>a</sup> (IC 95%)	0,33 (0,25; 0,45)	

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

a El análisis se realizó mediante un modelo proporcional de riesgos de Cox sin estratificar.

IC: Intervalo de Confianza.

Figura 9 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 de Primera Línea del Adenocarcinoma Pancreático Metastásico con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal  
POLO

La eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en POLO (NCT02184195), un estudio aleatorizado (3:2), doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo. 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 toxicidad inaceptable. La medida del objetivo 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 de 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.

En la Tabla 11 y en la Figura 10 se presentan los resultados de eficacia del estudio POLO.

Tabla 11 Resultados de Eficacia – POLO (Evaluación del BICR)

	<b>Lynparza comprimidos (n=92)</b>	<b>Placebo (n=62)</b>
<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)
<i>Hazard ratio</i> ** (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
Valor de la p	0,0035	
<b>Pacientes con Enfermedad Medible</b>	n=78	n=52
Tasa de Respuesta Objetiva (IC 95%)	23% (14; 34)	12% (4; 23)

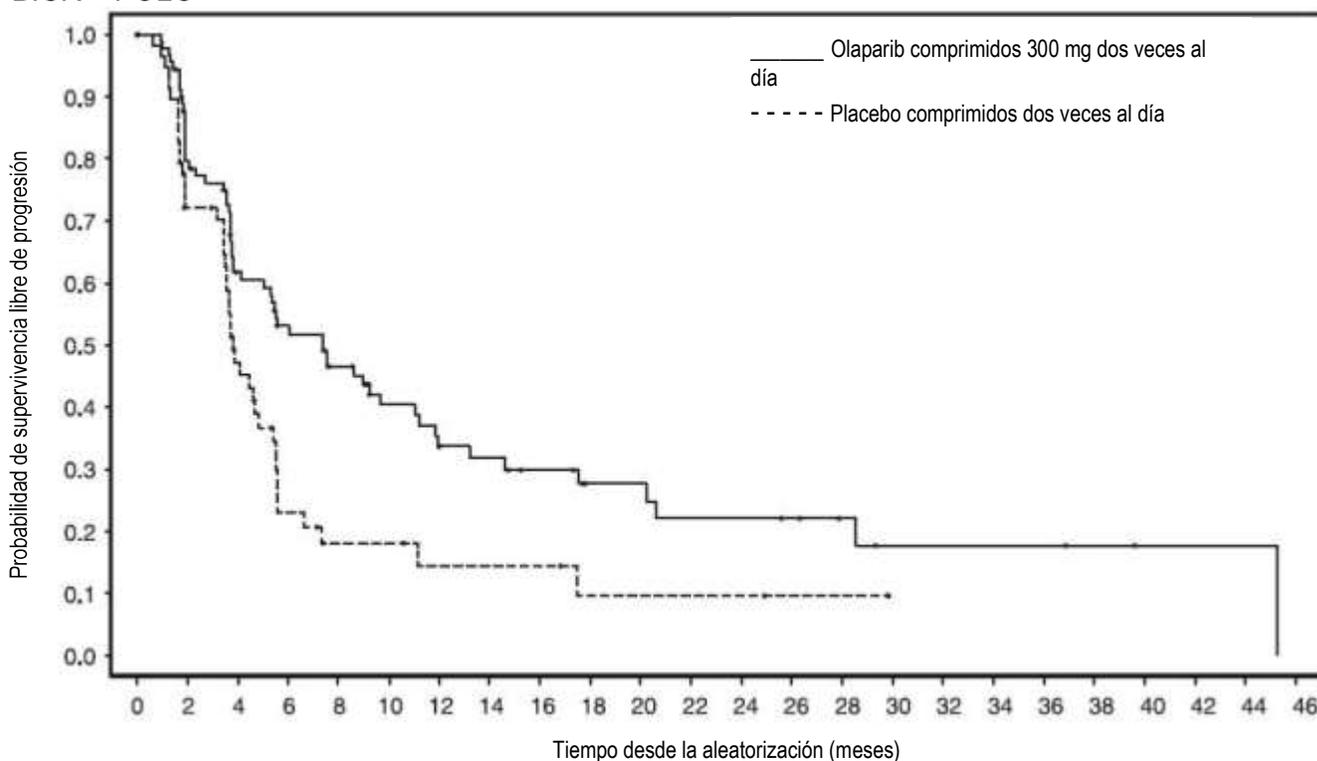
Respuesta completa (%)	2 (2,6)	0
Respuesta parcial (%)	16 (21)	6 (12)
<b>Duración de la Respuesta (DOR)</b>		
Mediana del tiempo en meses (IC 95%)	25 (15; NC)	4 (2; NC)

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

\*\* El hazard ratio, el IC 95% y el valor de la p se calcularon mediante una prueba de rangos logarítmicos. Un hazard ratio <1 favorecía a Lynparza.  
NC No calculable

El resultado de un análisis provisional de la OS realizado con base en una fracción de información del 67% no mostró mejorías estadísticamente significativas de la OS con **Lynparza®** en comparación con el placebo.

Figura 10 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 de alguno de los genes HRR

### PROfound

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 abiraterona acetato 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 por recombinación homóloga (HRR).

Los pacientes se dividieron en dos cohortes según el estado de mutación de los genes 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 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 abiraterona acetato; en la Cohorte A hubo 245 (162 en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y 83 con enzalutamida o abiraterona acetato) y en la Cohorte B hubo 142 pacientes (94 en la rama con **Lynparza**<sup>®</sup> y 48 con enzalutamida o abiraterona acetato). 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 abiraterona acetato se les dio la opción de cambiar a olaparib. Los pacientes con mutaciones de los genes de HRR se identificaron mediante análisis tisulares con el ensayo de HRR para estudios clínicos de Foundation Medicine FoundationOne 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, 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 12 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 predeterminados: FANCL y RAD51C.

Tabla 12 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)
<i>BRCA2</i>	127 (52)	1 (<1)
<i>ATM</i>	84 (34)	2 (1)
<i>BRCA1</i>	13 (5)	0
<i>CDK12</i>	0	89 (63)
<i>CHEK2</i>	0	12 (8)
<i>PPP2R2A</i> #	0	10 (7)
<i>RAD51B</i>	0	5 (4)

<i>RAD54L</i>	0	5 (4)
<i>PALB2</i>	0	4 (3)
<i>BRIP1</i>	0	3 (2)
<i>CHEK1</i>	0	2 (1)
<i>BARD1</i>	0	1 (<1)
<i>RAD51D</i>	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% abiraterona acetato y el 20% tanto enzalutamida como abiraterona acetato. Las características de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre las ramas.

El desenlace principal de 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 abiraterona acetato 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 objetivo 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 abiraterona acetato.

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

En las Tablas 13 y 14 y en las Figuras 11 y 12 se presentan los resultados de eficacia de PROfound.

Tabla 13 Resultados de Eficacia – PROfound (Evaluación del BICR)

	Cohorte A		Cohorte A+B*	
	Lynparza comprimidos (n=162)	Enzalutamida o Abiraterona acetato (n=83)	Lynparza comprimidos (n=256)	Enzalutamida o Abiraterona acetato (n=131)
<b>Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (rPFS)</b>				
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)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) <sup>II</sup>	0,34 (0,25; 0,47)		0,49 (0,38; 0,63)	
Valor de la p <sup>III</sup>	<0,0001		<0,0001	
<b>ORR Confirmada</b>				
Pacientes con enfermedad medible inicialmente	n=84	n=43	-	-
ORR, n (%)	28 (33)	1 (2)	-	-
(IC 95%)	(23; 45)	(0; 12)	-	-
Valor de la p	<0,0001		-	
<b>Supervivencia Global</b>	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)	-	-
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) <sup>II</sup>	0,69 (0,50; 0,97)		-	
Valor de la p <sup>III</sup>	0,0175		-	

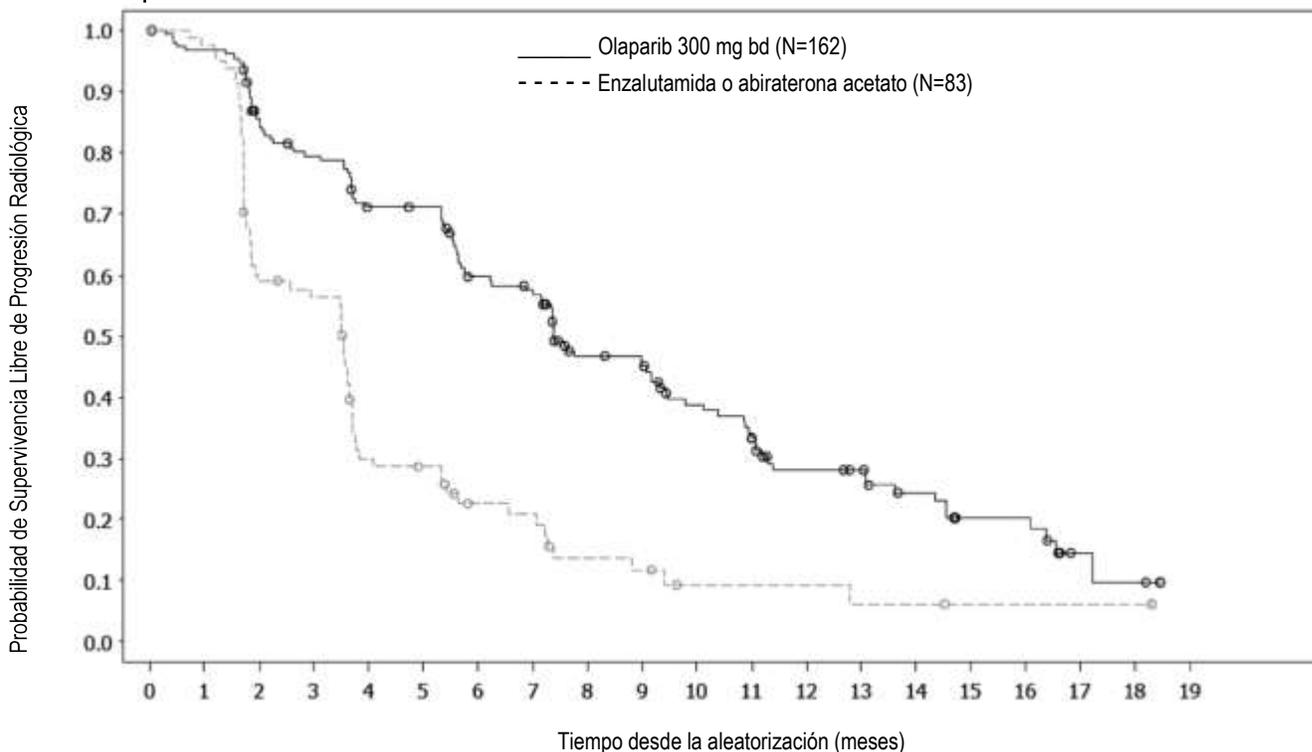
\* Aunque en todos los análisis de la Cohorte A+B se incluyeron 10 pacientes con mutación del PPP2R2A, **Lynparza**<sup>®</sup> no está indicado para esta población por su relación riesgos-beneficios desfavorable.

<sup>II</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 bd.

<sup>III</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 11 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 bd

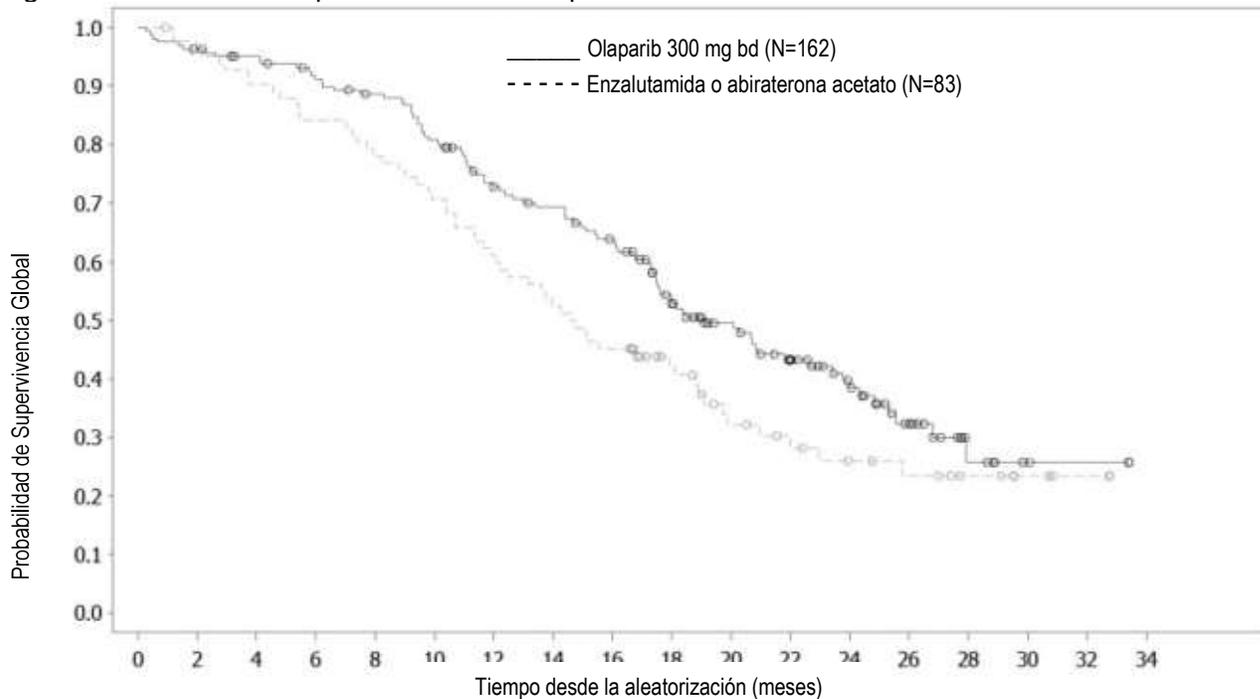
162 149 126 116 102 101 82 77 56 53 42 37 26 24 18 11 11 3 2 0

Enzalutamida o abiraterona acetato

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 recibieron una terapia previa con taxanos y en aquellos con mutaciones del BRCA de estirpe germinal identificados mediante el ensayo Myriad BRACAnalysis CD en comparación con aquellos con mutaciones del BRCA identificados mediante el ensayo F1CDx de Foundation Medicine se observaron resultados uniformes.

Figura 12 Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global – PROfound – Cohorte A



Cantidad de pacientes en riesgo:

Olaparib 300 mg bd

162 155 150 142 136 124 107 101 91 71 56 44 30 18 6 2 1 0

Enzalutamida o abiraterona acetato

83 79 74 69 64 58 50 43 37 27 18 15 11 9 6 3 1 0

En la Tabla 14 se presentan los datos de respuesta por las mutaciones HRR de los pacientes de la rama con **Lynparza**<sup>®</sup>. En la rama comparadora de las Cohortes A y B, tres pacientes en total lograron una respuesta parcial, incluido un paciente con mutación únicamente del ATM y 2 pacientes con mutaciones concomitantes (uno con PALB2+PPP2R2A y uno con CDK12+PALB2).

Tabla 14 Tasa de Respuesta y Duración de la Respuesta por Mutación HRR en Pacientes con Enfermedad Medible Inicialmente en la Rama con **Lynparza**<sup>®</sup> – PROfound (Evaluación del BICR)

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

RAD51B	1	SD	NA
RAD51D	1	PD	NA
RAD54L	1	SD	NA
<b>Mutaciones concomitantes</b>			
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 respondedores con mutación única del CDK12 en la rama con **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 la pequeñas cifras de falta de respuesta.

### Propiedades farmacocinéticas:

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

#### Absorción

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

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

#### Distribución

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

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

#### Biotransformación

*In vitro*, CYP3A4/5 han mostrado ser las principales enzimas responsables del metabolismo de olaparib (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Tras la administración oral de olaparib-<sup>14</sup>C a las pacientes, olaparib sin alterar fue responsable de la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma (70%) y fue el componente principal encontrado en orina y heces (15% y 6% de la dosis respectivamente). El metabolismo de olaparib es extenso. La mayoría del metabolismo fue atribuible a reacciones de oxidación con una serie de componentes producidos bajo posterior conjugación de glucurónico o sulfato. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en

plasma, orina y heces respectivamente, la mayoría de los cuales representa <1% del compuesto administrado. Los principales componentes circulantes fueron un anillo abierto de piperacin-3-ol y dos metabolitos monos-oxigenados (cada uno ~10%), siendo uno de los metabolitos mono-oxigenados también el principal metabolito en presente en las excreciones (6% y 5% de la radioactividad urinaria y fecal respectivamente).

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

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

#### *Eliminación*

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

#### *Poblaciones especiales*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), el AUC incrementó un 44% y la C<sub>max</sub> un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda ajustar la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal moderada (Ver *Posología y modo de administración*).

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

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15% y la C<sub>max</sub> un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la C<sub>max</sub> disminuyó un 13%, comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Ver *Posología y modo de administración*). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh).

#### *Población pediátrica*

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

### **Datos Preclínicos sobre seguridad**

#### *Genotoxicidad*

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

#### *Toxicidad a dosis repetidas*

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

#### *Toxicología reproductiva*

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

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

#### *Carcinogenicidad*

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

### **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

#### 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.

#### Pruebas de Biomarcadores para la Selección de los Pacientes

Indicación	Biomarcador	Tipo de muestra	
		Tumoral	Sanguínea
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado <i>BRCAm</i> de estirpe germinal o somática*	<i>BRCA1m</i> , <i>BRCA2m</i>	X	X
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado HRD positivo en combinación con bevacizumab*	<i>BRCA1m</i> , <i>BRCA2m</i> y/o inestabilidad genómica	X	
Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente	No se requieren pruebas de biomarcadores		
Cáncer de ovario avanzado <i>gBRCAm</i>	<i>gBRCA1m</i> , <i>gBRCA2m</i>		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

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

### Duración del tratamiento

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

Las pacientes pueden continuar el tratamiento hasta la progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años si no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad tras 2 años de 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 con Mutación del BRCA*

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o finalización de 2 años de tratamiento. Las pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben interrumpir el tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años que, a criterio del médico tratante, puedan tener más beneficios al continuar el tratamiento, pueden tratarse más allá de los 2 años.

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

Continuar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o finalización de 2 años de tratamiento. Las pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben interrumpir el tratamiento. Las pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años que, a criterio del médico tratante, puedan tener más beneficios al continuar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, pueden tratarse 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 15 meses en total, incluido el período en el que se administra con quimioterapia y el que se administra como mantenimiento. Para más información, véase la Información de Prescripción sobre bevacizumab cuando se usa en combinación con **Lynparza**<sup>®</sup>.

*Cáncer de Ovario Recurrente, Cáncer de Ovario Avanzado BRCAm de Estirpe Germinal, 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
- Cáncer de mama metastásico HER-2 negativo 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 de los genes de HRR

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.

#### Diferencias importantes entre la posología de los comprimidos y las cápsulas de **Lynparza**<sup>®</sup>

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

#### Dosis olvidada

Si una paciente olvida una dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>, debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

#### Ajustes de dosis para reacciones adversas

El tratamiento puede ser interrumpido para tratar reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, diarrea y anemia y se puede considerar una reducción de la dosis (Ver *Reacciones Adversas*).

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

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

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

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> a 150 mg (un comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) (Ver *Advertencias y Precauciones & Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

#### *Poblaciones especiales*

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total de 400 mg al día) (Ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

**Lynparza**<sup>®</sup> se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación A o B de Child-Pugh) (Ver *Propiedades Farmacocinéticas*). No se recomienda el uso de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes.

#### *Pacientes no caucásicas*

Existen datos clínicos limitados en pacientes no caucásicas. No obstante, no es necesario ajuste de dosis en función de la raza (Ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

#### *Pacientes con estado funcional de 2 a 4*

Existen datos clínicos disponibles muy limitados en pacientes con estado funcional de 2 a 4.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> en niños y adolescentes.

No se dispone de datos.

### **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:**

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

Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis (Ver *Fertilidad, embarazo, lactancia*).

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

#### *Toxicidad hematológica*

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

monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento (Ver *Sobredosis*).

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

#### *Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda*

La incidencia total de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con **Lynparza**<sup>®</sup> y algunos casos fueron mortales.

En estudios clínicos en los que participaron 2901 pacientes con varios tipos de cáncer que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> como agente único, ver Reacciones adversas, la incidencia acumulada de SMD/LMA fue de aproximadamente 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 varió de 2 años (rango: <6 mes-10 año).

Todos estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino

Todas las pacientes habían recibido regímenes previos de quimioterapia basada en platino. y/u otros agentes que dañan el ADN e incluida radioterapia.

Los médicos no deben iniciar tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> hasta que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por quimioterapia previa (Grado 1). Controle 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 hemogramas semanalmente hasta la recuperación.

Si los niveles no se han recuperado a Grado 1 o menos después de 4 semanas, remita al paciente a un hematólogo para que realice más estudios, incluido un análisis de médula ósea y una muestra de sangre para citogenética.

Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o de displasia de médula ósea. Si durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> se confirma SDM y/o LMA, es recomendable que se interrumpa el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>.

#### *Neumonitis*

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

#### *Toxicidad embriofetal*

Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), **Lynparza**<sup>®</sup> podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada en humanos de 300 mg dos veces al día. Advertirles a las pacientes embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto y el riesgo potencial de pérdida del embarazo.

#### *Embarazo/anticoncepción*

**Lynparza**<sup>®</sup> no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>. Se debe recomendar dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> (Ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

#### *Eventos Tromboembólicos Venosos*

Se produjeron eventos tromboembólicos venosos, incluida embolia pulmonar, en el 7% de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> más terapia de deprivación androgénica (TDA) en comparación con el 3,1% de los pacientes que recibieron enzalutamida o abiraterona más TDA en el estudio PROfound. Los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y TDA tuvieron una incidencia de embolia pulmonar del 6% en comparación con el 0,8% en los pacientes tratados con TDA más enzalutamida o bien abiraterona. Controlar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según corresponda médicamente, lo que puede incluir anticoagulación crónica si está indicada clínicamente.

#### *Interacciones*

No se recomienda la administración concomitante de **Lynparza**<sup>®</sup> con inhibidores potentes o moderados del CYP3A (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se debe reducir la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> (Ver *Posología y modo de Administración & Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

No se recomienda la administración concomitante de **Lynparza**<sup>®</sup> con inductores potentes o moderados del CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo **Lynparza**<sup>®</sup> precise tratamiento con un inductor potente o moderado del CYP3A, el médico prescriptor debe tener en cuenta que la eficacia de **Lynparza**<sup>®</sup> puede reducirse substancialmente (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

#### *Interacciones farmacodinámicas*

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

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

#### *Interacciones farmacocinéticas*

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

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

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la C<sub>max</sub> media de olaparib un 42% (90% IC: 33-52%) y el AUC medio un 170% (90% IC: 144-197%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (p. ej., itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados (p. ej., eritromicina, diltiazem, fluconazol,

verapamilo) de esta isoenzima con **Lynparza**<sup>®</sup> (Ver *Advertencias y precauciones*). Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A4, se debe reducir la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>. Se recomienda reducir la dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> a 100 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 150 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A4 (Ver *Posología y modo de administración & Advertencias y precauciones*). Tampoco se recomienda el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, ya que es un inhibidor del CYP3A.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las mujeres en edad fértil no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando **Lynparza**<sup>®</sup> y no deben estar embarazadas al inicio del tratamiento. Antes del tratamiento se debe realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 6 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> (Ver *Advertencias y precauciones*). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CY2C9 mediante la inducción del enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional y tests de embarazo regulares durante el tratamiento (Ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

### *Anticoncepción en hombres*

No se reconoce si olaparib o sus metabolitos se encuentra en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de paciente masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles (Ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*). Los pacientes masculinos no deben donar esperma durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>.

### *Embarazo*

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

### *Lactancia*

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

### *Fertilidad*

No existen datos clínicos sobre fertilidad. En estudios en animales, no se observó ningún efecto sobre la concepción, aunque sí existen efectos adversos sobre la supervivencia embrifetal (Ver *Datos Preclínicos sobre seguridad*).

### **Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:**

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

### **Incompatibilidades:**

No presenta.

## REACCIONES ADVERSAS:

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos que se describen en Advertencias y precauciones reflejan la exposición a **Lynparza**<sup>®</sup> como agente único en 2351 pacientes; 1585 pacientes con exposición a una dosis de 300 mg dos veces al día en comprimidos, incluidos cinco estudios controlados y aleatorizados (SOLO-1, SOLO-2, OlympiAD, POLO y PROfound) y a una dosis de 400 mg dos veces al día en cápsulas en 766 pacientes de otros estudios que se agruparon para realizar análisis de seguridad. En estos estudios, el 55% de los pacientes tuvo exposiciones durante 6 meses o más y el 31% tuvo exposiciones durante más de un año en el grupo con **Lynparza**<sup>®</sup>.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron: náuseas (60%), fatiga (55%), anemia (37%), vómitos (34%), diarrea (25%), disminución del apetito (23%), cefalea (16%), neutropenia (15%), disgeusia (15%), tos (15%), disnea (14%), mareos (12%), dispepsia (12%), leucopenia (11%), trombocitopenia (11%) y dolor abdominal superior (10%).

### Experiencia de estudios clínicos

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 15 y 16** resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en SOLO-1.

Tabla 15 Reacciones Adversas\* en SOLO-1 ( $\geq 10\%$  de las Pacientes que Recibieron Lynparza®)

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†	45	2	35	1
Vómitos	40	0	15	1
Diarrea‡	37	3	26	0
Constipación	28	0	19	0
Dispepsia	17	0	12	0
Estomatitis§	11	0	2	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga¶	67	4	42	2
<b>Trastornos Hemáticos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia	38	21	9	2
Neutropenia#	17	6	7	3
Leucopenia <sup>p</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.

† Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, distensión abdominal, malestar abdominal, y sensibilidad abdominal.

‡ Incluye colitis, diarrea y gastroenteritis.

§ Incluye estomatitis, úlcera aftosa y ulceración oral.

¶ Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar.

# Incluye neutropenia y neutropenia febril.

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

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

<sup>a</sup> Incluye urosepsis, infección urinaria, dolor de la vía urinaria y piuria.

<sup>e</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

Además, las reacciones adversas observadas en SOLO-1 que ocurrieron en  $< 10\%$  de las pacientes que recibieron Lynparza® fueron: aumento de la creatinina sanguínea (8%), linfopenia (6%), hipersensibilidad (2%), SMD/LMA (1%), dermatitis (1%) y aumento del volumen corpuscular medio (0,4%).

Tabla 16 Alteraciones de Laboratorio Informadas en  $\geq 25\%$  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 [véase Estudios Clínicos (14.2)]. 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 Tablas 17 y 10 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en PAOLA-1, respectivamente.

Tabla 17 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 Hemáticos 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.

† Incluye astenia y fatiga.

‡ 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.

§ Incluye disminución de la cifra de linfocitos B, disminución de la cifra de linfocitos, linfopenia y disminución de la cifra de linfocitos T.

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

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, vómitos (22%), diarrea (18%), neutropenia (18%), leucopenia (18%), infección urinaria (15%) y cefalea (14%).

Las reacciones adversas 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%) e hipersensibilidad (1,7%) y SMD/LMA (0,7%),

Además, 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 18 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 (ver Estudios Clínicos). Las pacientes recibieron comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg 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 19 y 20 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en SOLO-2.

Tabla 19 Reacciones Adversas\* en SOLO-2 (≥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†	20	1	16	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga, incluida astenia	66	4	39	2
<b>Trastornos Hemáticos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia‡	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.

Además, las reacciones adversas observadas en SOLO-2 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%), SMD/LMA (8%), edema (8%), erupción (6%) y linfopenia (1%).

Tabla 20 Alteraciones de Laboratorio Informadas en ≥25% de las Pacientes de SOLO-2

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza comprimidos n <sup>†</sup> =195		Placebo n <sup>†</sup> =99	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
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 [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Las pacientes recibieron cápsulas de **Lynparza**<sup>®</sup> 400 mg 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 21 y 22 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en el Estudio 19.

Tabla 21 Reacciones Adversas\* en el Estudio 19 ( $\geq 20\%$  de las Pacientes que Recibieron Lynparza®)

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 Hemáticos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia†	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.

Además, las reacciones adversas en el Estudio 19 que ocurrieron en  $< 20\%$  de las pacientes que recibieron Lynparza® fueron: disgeusia (16%), mareos (15%), disnea (13%), pirexia (10%), estomatitis (9%), edema (9%), aumento de la creatinina (7%), neutropenia (5%), trombocitopenia (4%), leucopenia (2%), SMD/LMA (1%) y linfopenia (1%).

Tabla 22 Alteraciones de Laboratorio Informadas en  $\geq 25\%$  de las Pacientes del Estudio 19.

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza cápsulas n†=136		Placebo n†=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‡	82	-	51	-
Disminución de los leucocitos	58	4	37	2
Disminución de los linfocitos	52	10	32	3
Disminución de la cifra absoluta de neutrófilos	47	7	40	2
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  $> \text{LSN}$ . \* 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.

## Cáncer de Ovario Avanzado con Mutación del BRCA de Estirpe Germinal Después de 3 o Más Líneas de Quimioterapia

### Datos Agrupados

La seguridad de **Lynparza**<sup>®</sup> se estudió en 223 pacientes (agrupadas de 6 estudios) con cáncer de ovario avanzado gBRCAm que habían recibido 3 o más líneas previas de quimioterapia [véase Estudios Clínicos (14.4)]. Las pacientes recibieron cápsulas de **Lynparza**<sup>®</sup> 400 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la exposición a **Lynparza**<sup>®</sup> en estos estudios fue de 5,2 meses.

Hubo 8 (4%) pacientes con reacciones adversas que causaron la muerte; dos se atribuyeron a leucemia aguda y una a EPOC, accidente cerebrovascular, perforación intestinal, embolia pulmonar, sepsis y ruptura de sutura. Las reacciones adversas causaron interrupción de la dosis en el 40% de las pacientes, reducción de la dosis en el 4% y discontinuación en el 7%. Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio de los estudios agrupados.

Tabla 23 Reacciones Adversas Informadas en los Datos Agrupados (≥20% de las Pacientes que Recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>)

Reacción Adversa	Lynparza cápsulas n=223	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
<b>Trastornos Generales</b>		
Fatiga/astenia	66	8
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Náuseas	64	3
Vómitos	43	4
Diarrea	31	1
Dispepsia	25	0
Disminución del apetito	22	1
<b>Trastornos Hemáticos y del Sistema Linfático</b>		
Anemia	34	18
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Rinofaringitis/IRA	26	0
<b>Trastornos Osteomusculares y del Tejido Conectivo</b>		
Artralgia/dolor osteomuscular	21	0
Mialgia	22	0

Tabla 24 Alteraciones de Laboratorio Informadas en ≥25% de las Pacientes de los Datos Agrupados

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza cápsulas n†=223	
	Grados 1 – 4 (%)	Grados 3 – 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	90	15
Aumento del volumen corpuscular medio	57	-
Disminución de los linfocitos	56	17
Disminución de las plaquetas	30	3
Aumento de la creatinina	30	2
Disminución de la cifra absoluta de neutrófilos	25	7

\* 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.

Las siguientes reacciones adversas y alteraciones de laboratorio se identificaron en  $\geq 10$  al  $< 20\%$  de las 223 pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y no se incluyeron en la tabla: tos (16%), constipación (16%), disgeusia (16%), cefalea (15%), edema periférico (14%), dolor de espalda (14%), infección urinaria (14%), disnea (13%) y mareos (11%).

Las siguientes reacciones adversas y alteraciones de laboratorio se identificaron en  $< 10\%$  de las 223 pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> y no se incluyeron en la tabla: leucopenia (9%), pirexia (8%), neuropatía periférica (5%), hipomagnesemia (5%), erupción (5%), estomatitis (4%), SMD/LMA (1,8%) y trombosis venosa (incluida embolia pulmonar) (1%).

#### 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 [véase Estudios Clínicos (14.5)]. Los pacientes recibieron comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg 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 25 y 26 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en OlympiAD.

Tabla 25 Reacciones Adversas\* en OlympiAD ( $\geq 20\%$  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 Hemáticos 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.

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

‡ 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).

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

|| Representa términos agrupados que constan de: bronquitis, influenza, infección respiratoria baja, rinofaringitis, faringitis, infección respiratoria, rinitis, sinusitis, infección respiratoria alta e infección respiratoria alta bacteriana.

Además, las reacciones adversas en OlympiAD 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%).

Tabla 26 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 de la cifra absoluta 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

Los pacientes recibieron comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg 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 27 y 28 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en POLO.

Tabla 27 Reacciones Adversas\* en POLO (Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>)

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 Hemáticos 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.

<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.

<sup>‡</sup> 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

Además, las reacciones adversas observadas en POLO que ocurrieron en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup> fueron: tos (9%), dolor abdominal superior (7%), aumento de la creatinina sérica (7%), mareos (7%), cefalea (7%), dispepsia (5%), leucopenia (5%), hipersensibilidad (2%) y linfopenia (2%).

Tabla 28 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 de la cifra absoluta 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 [véase Estudios Clínicos (14.7)]. Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en el cual 386 pacientes recibieron comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> 300 mg 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 29 y 30 resumen las reacciones adversas y las alteraciones de laboratorio en PROfound.

Tabla 29 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 Hemáticos y del Sistema Linfático</b>				
Anemia†	46	21	15	5
Trombocitopenia‡	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.

† Incluye anemia y disminución de la hemoglobina

‡ Incluye disminución de la cifra de plaquetas y trombocitopenia

Además, las reacciones adversas de relevancia clínica en PROfound que ocurrieron en  $< 10\%$  de los pacientes que recibieron **Lynparza®** 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 30 Alteraciones de Laboratorio Informadas en  $\geq 25\%$  de los Pacientes de PROfound

Parámetro de Laboratorio*	Lynparza comprimidos n†=256		Enzalutamida o abiraterona n†=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 de la cifra absoluta 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.

† 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.

### Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

### Otras poblaciones especiales

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

### Resumen de información post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post- aprobación de **Lynparza**<sup>®</sup>

Por lo general, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia, dado que tales reacciones han sido informadas de manera espontánea en una población de tamaño incierto y, por lo tanto, representan tasas de reporte.

*Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad incluyendo angioedema*

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema nodoso, erupción cutánea, dermatitis*

### **SOBREDOSIS:**

La experiencia de sobredosis con olaparib es limitada. En un pequeño número de pacientes que tomaron una dosis diaria de hasta 900 mg de comprimidos de olaparib durante dos días no se notificaron reacciones adversas inesperadas. No se han establecido los síntomas de sobredosis y no hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con **Lynparza**<sup>®</sup>.

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.***

### **PRESENTACIONES:**

56 comprimidos recubiertos (7 blísteres).

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

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.

### **CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C en su envase original. 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 en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Sargento Mayor Cayetano Beliera 3025, Pilar, Buenos Aires, Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Juan Martín Saune – Farmacéutico.



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

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08267763 PROSP

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.11.10 09:14:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.10 09:15:02 -03:00

## PROYECTO DE 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®** y cómo actúa

**Lynparza®** contiene el principio activo olaparib. Olaparib es un tipo de medicamento para el cáncer, denominado inhibidor del PARP (inhibidor de la polimerasa poli [adenosina difosfato-ribosa]). Los inhibidores de PARP pueden destruir células cancerosas que no son buenas reparando daños del ADN. Estas células cancerosas específicas pueden ser identificadas:

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

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

**Lynparza®** se utiliza para el tratamiento de:

- **cáncer avanzado de ovario, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario (BRCA mutado) que ha respondido al primer tratamiento con quimioterapia estándar basada en platino.**
  - Se utiliza un test para saber si usted tiene cáncer de ovario *BRCA* mutado.

- **cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario que ha vuelto a aparecer (recurrente).** Puede utilizarse después que el cáncer haya respondido a tratamiento previo con quimioterapia estándar basada en platino.
- cáncer avanzado de ovario, cáncer de trompas de Falopio o cáncer 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 bueno para usted.
- **cáncer de ovario** avanzado con un tipo determinado y que recibieron tratamiento con 3 o más tipos de medicamentos quimioterápicos previos. Su médico realizará un análisis para asegurarse de que **Lynparza®** sea bueno para usted
- **cierto tipo de cáncer de mama (BRCA mutado, HER2-negativo) que se ha extendido más allá del tumor original.** Usted debe recibir quimioterapia, ya sea antes o después de que el cáncer se haya extendido. Si tiene una enfermedad con receptores hormonales (HR) positivos, deberá haber recibido tratamiento con terapia hormonal. Su médico realizará un análisis para asegurarse de que **Lynparza®** sea bueno para usted.
- **cáncer de páncreas metastásico con un tipo determinado de gen BRCA hereditario anormal.** **Lynparza®** 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®** sea bueno para usted.
- **cáncer de próstata con determinados genes anormales hereditarios o adquiridos** llamados genes de reparación por recombinación homóloga (genes HRR). **Lynparza®** 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®** sea bueno para usted.

## 2. Qué necesita saber antes de utilizar Lynparza®

### No tome Lynparza®

- sí es alérgico a olaparib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver *Contenido del envase e información adicional*).
  - sí está en período de lactancia.

No tome **Lynparza®** si algo de lo anterior es aplicable a usted. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar **Lynparza®**.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar o durante el tratamiento con **Lynparza®**

- Si tiene problemas pulmonares o respiratorios
- Si tiene problemas renales
- **Lynparza®** puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:  
Problemas de la médula ósea llamados síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA). Algunas personas que tienen cáncer de ovario o cáncer de mama y que han recibido tratamiento previo con quimioterapia, radioterapia u otros medicamentos para su cáncer han desarrollado (SMD/LMA) durante el tratamiento con **Lynparza®**. Tanto SMD como LMA pueden conducir a la muerte. Si desarrolla SMD o

- AML, su médico suspenderá el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>. Los síntomas de recuentos sanguíneos bajos son comunes durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, pero pueden ser un signo de problemas graves de la médula ósea, incluidos SMD o LMA. Los síntomas pueden incluir: debilidad, pérdida de peso, fiebre, infecciones frecuentes, sangre en heces u orina, falta de aliento, cansancio, moretones o sangrado durante más tiempo de lo normal.
- Si usted nota cualquier nuevo síntoma o dificultad para respirar, tos o sibilancia (sonido silbante que se produce al respirar). Un pequeño número de pacientes tratadas con **Lynparza**<sup>®</sup> comunicaron inflamación de los pulmones (neumonitis). La neumonitis es una enfermedad grave que a menudo puede requerir tratamiento en el hospital. 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 (Eventos Tromboembólicos Venosos)**. Algunas personas con cáncer de próstata que toman **Lynparza**<sup>®</sup> 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 adelgazadores de la sangre.

Si alguno de los casos anteriores es aplicable a usted (o no está segura), consulte a su médico.

### Pruebas y controles

Su médico le hará análisis de sangre antes y durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>.

Usted tendrá un análisis de sangre:

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

Si su recuento sanguíneo desciende a un nivel bajo, puede ser necesario realizar una transfusión sanguínea (en la que le administrarán sangre nueva o hemoderivados de un donante).

### Toma de **Lynparza**<sup>®</sup> con otros medicamentos

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

No tome **Lynparza**<sup>®</sup> si está tomando cualquier otro medicamento contra el cáncer.

Informe a su médico si tiene previsto recibir una vacuna o un medicamento que inhiba el sistema inmunitario, ya que puede necesitar ser monitorizada estrechamente.

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- itraconazol, fluconazol - utilizado para las infecciones por hongos
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - utilizados para las infecciones bacterianas
- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, nevirapina, efavirenz- utilizados para las infecciones víricas, incluyendo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - utilizados para las infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis (TB)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - utilizados como sedantes o para tratar crisis (convulsiones) y epilepsia
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - un medicamento a base de plantas utilizado principalmente para la depresión

- digoxina, diltiazem, furosemida, verapamilo, valsartán – utilizados para tratar enfermedades del corazón o hipertensión arterial
- bosentan – utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar
- estatinas, por ejemplo, simvastatina, pravastatina – utilizadas para disminuir los niveles de colesterol en la sangre
- dabigatran – utilizado para diluir la sangre
- glibenclamida, metformina, repaglinida – utilizados para tratar la diabetes
- alcaloides ergotamínicos – utilizados para tratar migrañas y dolores de cabeza
- fentanilo – utilizado para tratar el dolor producido por el cáncer
- pimozida – utilizada para tratar la esquizofrenia
- cisaprida – utilizada para tratar problemas de estómago
- colchicina – utilizada para tratar la gota
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus – utilizados para suprimir el sistema inmune
- metotrexato – utilizado para tratar el cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis

### **Toma de Lynparza® con bebidas**

No beba jugo de pomelo durante el periodo de tiempo que está tomando **Lynparza®**. Esto puede afectar a la forma en que funciona el medicamento.

### **Anticoncepción, Embarazo y Lactancia**

#### Pacientes femeninas:

- No debe tomar **Lynparza®** si está embarazada o cree que pudiera estarlo, pues podría dañar al feto.
- Debe evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento. Usted debe emplear métodos anticonceptivos eficaces mientras toma este medicamento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de **Lynparza®**. Se desconoce si **Lynparza®** puede afectar a la eficacia de algunos anticonceptivos orales. Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo oral, ya que su médico podría recomendarle también la adición de un método anticonceptivo no hormonal.
- Se debe realizar una prueba de embarazo antes de empezar a tomar **Lynparza®**, a intervalos regulares durante el tratamiento y 6 meses después de recibir la última dosis de **Lynparza®**. Si se queda embarazada durante este periodo, consulte inmediatamente a su médico.
- Se desconoce si **Lynparza®** pasa a la leche materna. No debe amamantar si está tomando **Lynparza®**, ni durante un mes después de recibir la última dosis de este medicamento. Si tiene previsto amamantar, informe a su médico.

#### Pacientes masculinos:

- Usted debe utilizar un preservativo cuando mantenga relaciones sexuales con una pareja femenina, incluso si está embarazada, mientras toma **Lynparza®**, y durante 3 meses después de tomar la última dosis. Se desconoce si **Lynparza®** pasa al semen.
- Su pareja femenina también debe utilizar un método anticonceptivo adecuado.
- Usted no debe donar esperma mientras toma **Lynparza®** y durante 3 meses después de tomar la última dosis.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Información sobre otros ingredientes de este medicamento**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 100 mg o de 150 mg, quiere decir que es esencialmente “libre de sodio”.

### 3. Cómo utilizar Lynparza®

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

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

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

- Si está tomando **Lynparza®** 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®**, a menos que haya tenido una cirugía para disminuir la cantidad de testosterona de su cuerpo (castración quirúrgica).

#### Cómo tomar

- Tome los comprimidos de **Lynparza®** por boca enteros, con o sin alimentos.
- Tome **Lynparza®** una vez por la mañana y una vez por la noche.
- No mastique, triture, disuelva ni divida los comprimidos ya que esto puede afectar la rapidez con la que el medicamento ingresa a su cuerpo.
- **No** tome más de 4 comprimidos de **Lynparza®** en 1 día. Si tiene alguna pregunta sobre **Lynparza®**, consulte a su médico.
- Durante el tratamiento con **Lynparza®**, evite el pomelo, el jugo de pomelo ya que pueden aumentar el nivel de **Lynparza®** en su sangre.

#### Qué cantidad debe tomar

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

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

- Si tiene problemas renales. Se le indicará que tome 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) dos veces al día, un total de 4 comprimidos al día.
- Usted está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar a **Lynparza®** (Ver *Toma de Lynparza® con otros medicamentos*)
- Tiene ciertos efectos adversos mientras toma **Lynparza®** (Ver *Posibles efectos adversos*). Su médico puede reducir su dosis o interrumpir el tratamiento, ya sea por un tiempo corto o de manera permanente.

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

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

*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.*

**Si olvidó tomar Lynparza®**

Si olvida tomar **Lynparza®**, debe tomar la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

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

**4. Posibles efectos adversos**

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

**Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos – puede necesitar tratamiento médico urgente:**

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

- dificultad para respirar, sensación de mucho cansancio, piel pálida o latido cardíaco acelerado - estos pueden ser signos de un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)

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

- reacciones alérgicas (ej. Urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo que pueden ser signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad)

**Otros efectos adversos incluyen:**

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

- náuseas
- vómitos
- cansancio o debilidad
- indigestión o ardor de estómago (dispepsia)
- pérdida de apetito
- dolor de cabeza
- cambios en el sabor de los alimentos (disgeusia)
- mareo
- tos
- falta de aliento
- diarrea (si se agrava, informe a su médico inmediatamente) dolor en la región superior del estómago (abdomen)

Efectos adversos **muy frecuentes** que pueden aparecer en análisis de sangre  
-disminución en el número de plaquetas en sangre (trombocitopenia) – puede presentar los siguientes síntomas:

Hematomas o sangrado durante más tiempo que lo usual si se lastima

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

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

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

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

- Disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). Puede notar los siguientes síntomas: moretones o sangrado durante más tiempo de lo normal si se lesiona

- Recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia o linfopenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre
- Aumento de la creatinina en sangre – esta prueba se usa para verificar el funcionamiento de los riñones

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

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

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

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Su médico puede recetarle un medicamento para tratar sus síntomas tales como náuseas, vómitos, diarrea y dispepsia.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

*“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”*

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **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)
- Tinta de impresión: shellac®, óxido de hierro negro (E172)

##### **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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> se presenta en envases que contienen 56 comprimidos recubiertos (7 blísteres de 8 comprimidos cada uno) o envases múltiples que contienen 112 (2 envases de 56) comprimidos recubiertos.

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 3025, Pilar, Buenos Aires, Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Juan Martín Saune – Farmacéutico.

Importado, distribuido y representado en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, Yaguarón 1407 Of. 1205, Montevideo. Lynparza 100 mg - N° Registro: 45879. Lynparza 150 mg - N° Registro: 45880. Venta bajo receta profesional. Directora Técnica: Q.F. Adriana Cuñetti.

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

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.



ARANGUREN Andrea Natalia  
CUIL 27260601828



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-08267763 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.11.10 09:15:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.10 09:15:18 -03:00