CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS
Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LYNPARZA® 100 mg (Olaparib)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 7 blisteres de AL/AL con 8 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia.
Fabricante (es) del producto,	1. ABBVIE LIMITED, Barceloneta, Puerto Rico. Producto terminado. 2. ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Macclesfield, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-19-072-L01
Fecha de Inscripción:	7 de noviembre de 2019
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Olaparib	100,0 mg
Manitol	58,67 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamie	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

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

Lynparza está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, en las trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario en estadio avanzado con mutación somática o en línea germinal deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA* (g*BRCA*m o s*BRCA*m) que han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia de primera línea basada en platino.

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

Lynparza está indicado, en combinación con bevacizumab, para la terapia de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer epitelial ovárico avanzado, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, que han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia de primera línea basada en platino y cuyo cáncer se asocia a una condición positiva de deficiencia de recombinación homóloga (HRD, por sus siglas en inglés), definida por:

Una mutación deletérea o presuntamente deletérea de *BRCA* y/o

Inestabilidad genómica.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

Lynparza está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario recurrente que han respondido de forma completa o parcial a la quimioterapia basada en platino.

Cáncer de mama metastásico con mutación en línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo

Lynparza está indicado para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutaciones en línea germinal deletéreas o presuntamente deletéreas del *BRCA*, que han sido tratadas con quimioterapia en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con cáncer de mama con receptor de hormonas (HR) positivo deben haber sido tratadas con una terapia endocrina previa o ser considerados como no aptas para la terapia endocrina

Terapia de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación del *BRCA* en línea germinal

Lynparza está indicado para la terapia de mantenimiento de pacientes adultos con adenocarcinoma pancreático metastásico con mutaciones deletéreas o presuntamente deletéreas del BRCA en línea germinal (g*BRCA*m), cuya enfermedad no ha progresado mientras han recibido al menos 16 semanas de un esquema quimioterapéutico de primera línea basado en platino.

Cáncer prostático resistente a la castración metastásico con mutación en los genes de reparación homóloga (HRR)

Lynparza está indicado para la tratamiento de pacientes adultos con cáncer prostático resistente a la castración metastásico (mCRPC, por sus siglas en inglés), con mutaciones deletéreas o presuntamente deletéreas en los genes de reparación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) en línea germinal o somáticos, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona.

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones:

Ver Advertencias**.**

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Se ha producido síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes tratados con Lynparza y algunos casos fueron mortales.

En los estudios clínicos con 2901 pacientes quienes tenían diversos cánceres y habían recibido Lynparza como monoterapia *[*consultar Reacciones adversas (6.1)], la incidencia acumulativa del (MDS/AML, por sus siglas en inglés) fue aproximadamente1.5% 43/2901 De ellos, 51% (22/43). el desenlace fue mortal.. La duración media de la terapia con Lynparza

en los pacientes que desarrollaron MDS/AML relacionada con la terapia contra el cáncer fue 2 años (rango <6 meses y > 10 años. Todos estos pacientes habían recibido una quimioterapia previa con agentes de platino y/u otros agentes que dañan el ADN, incluso la radioterapia.

No se debe iniciar el tratamiento con Lynparza antes de que los pacientes se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por una quimioterapia previa (≤ grado 1). Se debe dar seguimiento a la citopenia con recuentos sanguíneos (hemograma completo) en la línea basal y luego mensualmente, para detectar cambios clínicamente significativos durante el tratamiento. En caso de toxicidades hematológicas prolongadas, se debe interrumpir la administración de Lynparza y monitorear los recuentos sanguíneos de forma semanal hasta la recuperación. En caso de que los niveles no se hayan recuperado hasta un grado 1 o menos después de 4 semanas, referir el paciente a un hematólogo para realizar investigaciones adicionales, entre otras, el análisis de la médula ósea y la toma de muestras de sangre para análisis de citogenética. En caso de confirmarse el MDS/AML, Lynparza se debe descontinuar de forma permanente

Neumonitis

En los estudios clínicos con 2901 pacientes quienes tenían diversos cánceres y habían recibido Lynparza como monoterapia *[consultar* Reacciones adversas (6.1)], la incidencia de neumonitis, con casos mortales, ocurrió en 0.8%(24/2901)). En caso de que los pacientes presenten síntomas respiratorios nuevos o si empeoran, tales como disnea, tos y fiebre, o si se detecta una anomalía radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza y se debe analizar inmediatamente el origen de los síntomas. En caso de confirmarse la neumonitis, se debe descontinuar de forma permanente el tratamiento con Lynparza y tratar al paciente apropiadamente.

Toxicidad embriofetal

Lynparza puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, dado su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. En un estudio de reproducción en animales, la administración de olaparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis ocasionó teratogenicidad y toxicidad embriofetal con exposiciones inferiores a las de pacientes que recibían la dosis recomendada para seres humanos de 300 mg dos veces al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial de lesiones a un feto y de pérdida del embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por 6 meses después de la última dosis de Lynparza. Con base en los hallazgos de estudios sobre toxicidad genética y reproducción en animales, se debe aconsejar a los pacientes de sexo masculino con parejas femeninas con capacidad de quedar embarazadas o que estén embarazadas que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de Lynparza.

Eventos tromboembólicos venosos

En el estudio PROfound, hubo eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en el 7% de los pacientes con cáncer prostático metastásico resistente a la castración que recibieron Lynparza más una terapia de privación de andrógeno (ADT, por sus siglas en inglés), en comparación con un 3.1% de los pacientes que recibieron enzalutamida o abiraterona más ADT. La incidencia de embolia pulmonar en los pacientes que recibieron Lynparza y ADT fue del 6%, en comparación con un 0.8% de los pacientes tratados con ADT más enzalutamida o abiraterona. Se debe monitorear a los pacientes para detectar los signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y se debe administrar el tratamiento médicamente apropiado, que podría incluir anticoagulantes a largo plazo según esté clínicamente indicado.

Efectos indeseables:

En otras partes de la etiqueta se hace mención a las siguientes reacciones adversas:

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

Neumonitis

Eventos tromboembólicos venosos.

Experiencia en ensayos clínicos

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

Los datos descritos en la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a Lynparza como monoterapia en 2901 pacientes: 2135 pacientes con exposición a tabletas con una dosis de 300 mg dos veces al día en cinco ensayos aleatorizados controlados (SOLO-1, SOLO-2, OlympiAD, POLO y PROfound) y a cápsulas con una dosis de 400 mg dos veces al día en 766 pacientes en otros ensayos que fueron agrupados para ejecutar los análisis de seguridad. En estos ensayos, el 56% de los pacientes estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 28% estuvo expuesto por más de un año en el grupo con Lynparza.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes en ≥10% de los pacientes fueron náuseas (60%), fatiga (55%), anemia (36%), vómito (32%), diarrea 24%), disminución del apetito (22%), cefalea (16%), neutropenia (14%), disgeusia (15%), tos (15%), disnea (14%), mareos (12%), dispepsia (12%), leucopenia (11%), y trombocitopenia (10%).

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

SOLO-1

En SOLO-1, se investigó la seguridad de Lynparza como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer ovárico avanzado con mutación del *BRCA* después del tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino *[consultar* Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día por vía oral (n = 260) o de placebo (n = 130) hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 25 meses para los pacientes que recibieron Lynparza y 14 meses para los pacientes que recibieron placebo.

En los pacientes que recibieron Lynparza, la dosis se interrumpió debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 52% y la dosis se redujo debido a una reacción adversa en el 28%. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción o reducción de la dosis de Lynparza fueron anemia (23%), náuseas (14%) y vómito (10%). El 12% de los pacientes que recibían Lynparza descontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la descontinuación de Lynparza fueron fatiga (3.1%), anemia (2.3%) y náuseas (2.3%).

Los Cuadros 2 y 3 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en SOLO-1.

Cuadro 2 Reacciones adversas* en SOLO-1 (≥10% de pacientes que recibían Lynparza)

Reacción adversa	**Lynparza n=260**	**Placebo n=130**

	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)		
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas						
Dolor abdominal †						
Vómito						
Diarrea ‡						
Estreñimiento						
Dispepsia						
Estomatitis §	11	0	2	77	1	38
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						45
Fatiga ¶	67	4	42	40	0	15
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	38	21	9	28	0	19
Neutropenia #	17	6	7	17	0	12
Leucopenia Þ	13	3	8	0		
Trombocitopenia ß	11	1	4	2		
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior/influenza/nasofaringitis/ bronquitis	28	0	23	0		
Infección del tracto urinario superior à	13	1	7	0		
Trastornos del sistema nervioso						
Disgeusia	26	0	4	0		
Mareos	20	0	15	1		
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	20	0	10	0		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales						
Disnea è	15	0	6	0		

*Clasificación según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, distensión abdominal, molestia abdominal y sensibilidad abdominal

‡ Incluye colitis, diarrea y gastroenteritis

§ Incluye estomatitis, úlcera aftosa y ulceración bucal

¶ Incluye astenia, fatiga, letargo y malestar general

Incluye neutropenia y neutropenia febril

Þ Incluye leucopenia y disminución del recuento de leucocitos en la sangre

ƀ Incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia

à Incluye sepsis urinaria, infección del tracto urinario, dolor en el tracto urinario y piuria

è Incluye disnea y disnea por esfuerzo

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas en SOLO-1 que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibían Lynparza fueron aumento de la creatinina en la sangre (8%), linfopenia (6%), hipersensibilidad (2%), MDS/AML (1%) dermatitis (1%) y aumento del volumen corpuscular medio (0.4%).

Cuadro 3 Anormalidades de laboratorio reportadas en ≥25% de las pacientes en SOLO-1

Parámetro de laboratorio*	**Tabletas de Lynparza n † = 260**		**Placebo n † = 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 del recuento absoluto 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 incluir a pacientes en los ensayos clínicos con valores de laboratorio de grado 1 según la CTCAE.

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

Terapia de mantenimiento de primera línea en el cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

PAOLA-1

En PAOLA-1, se investigó la seguridad de Lynparza en combinación con bevacizumab para la terapia de mantenimiento de pacientes con cáncer ovárico avanzado después de un tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino y bevacizumab. *[*consultar Estudios clínicos (14.2)]. Este estudio fue un ensayo a doble ciego, controlado con placebo, en el que 802 pacientes recibieron ya fuera Lynparza 300 mg BID en combinación con bevacizumab (n = 535) o placebo en combinación con bevacizumab (n = 267) hasta la

progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En la rama con Lynparza y bevacizumab, la duración mediana del tratamiento con Lynparza fue de 17.3 meses y 11 meses para el bevacizumab después de la aleatorización.

Hubo una reacción mortal en un paciente, debido a neumonía concurrente y anemia aplásica. Las reacciones adversas serias se presentaron en el 31% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab. Las reacciones adversas serias en >5% de los pacientes fueron hipertensión (19%) y anemia (17%).

El 54% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab interrumpieron la dosificación debido a una reacción adversa de cualquier grado y hubo reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 41% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab.

Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción de la dosificación en la rama de Lynparza y bevacizumab fueron anemia (21%), náuseas (7%), vómito (3%) y fatiga (3%) y las reacciones adversas más frecuentes que causaron la reducción de la dosis en la rama de Lynparza y bevacizumab fueron anemia (19%), náuseas (7%) y fatiga (4%).

El 20% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab descontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas específicas que causaron la descontinuación con más frecuencia los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab fueron anemia (4%) y náuseas (3%).

Los Cuadros 4 y 5 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio en PAOLA-1, respectivamente.

Cuadro 4 Reacciones adversas* que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con Lynparza y bevacizumab en PAOLA-1 y con una frecuencia ≥5% en comparación con la rama del placebo y bevacizumab

Reacciones adversas	**Lynparza/bevacizumab n=535**		**Placebo/bevacizumab n=267**	
	Grados 1 - 4 (%)	**Grados 3 - 4 (%)**	**Grados 1 - 4 (%)**	**Grados 3 - 4 (%)**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga (incluye astenia) †	53	5	32	1.5
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	53	2.4	22	0.7
Vómito	22	1.7	11	1.9
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia ‡	41	17	10	0.4
Linfopenia §	24	7	9	1.1
Leucopenia ‖	18	1.9	10	1.5

*Clasificación según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (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 normocrómica y disminución del recuento de eritrocitos.

§ Incluye disminución del recuento de linfocitos B, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia y disminución del recuento de linfocitos T.

ll Incluye leucopenia y disminución del recuento de leucocitos.

Las reacciones adversas más comunes (≥10%) en los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab independientemente de la frecuencia en comparación con la rama del placebo y bevacizumab fueron náuseas (53%), fatiga (incluida la astenia) (53%), anemia (41%), linfopenia 24%, vómito (22%), diarrea (18%), neutropenia (18%), leucopenia (18%), infección del tracto urinario (15%) y cefalea(14%).

Las reacciones adversas que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab fueron disgeusia (8%), disnea (8%), estomatitis (5%), dispepsia (4.3%), eritema (3%), mareos (2.6%) ~~e~~ hipersensibilidad ((1.7%) and MDS/AML (0.7%).

Adicionalmente, los eventos de tromboembolismo venoso ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Lynparza y bevacizumab (5%) que en quienes recibieron el placebo y bevacizumab (1.9%).

Cuadro 5 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en PAOLA-1*

Parámetro de laboratorio †	**Tabletas de Lynparza n † = 535**		**Placebo n ‡ = 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 del recuento absoluto de neutrófilos	35	7	30	3.7
Disminución de las plaquetas	35	2.4	28	0.4

* Reportados en los 30 días después de la última dosis

† Se permitió incluir a pacientes en los ensayos clínicos con valores de laboratorio de grado 1 según la CTCAE.

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

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

SOLO-2

En SOLO-2, se investigó la seguridad de Lynparza para la terapia de mantenimiento de pacientes con cáncer ovárico sensible al platino con mutación en línea germinal de *BRCA*

(g*BRCA*m) 2 *[*consultar Estudios clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día (n = 195) o placebo (n = 99) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 19.4 meses en pacientes que recibieron Lynparza y de 5.6 meses en pacientes que recibieron placebo.

Entre quienes recibieron Lynparza, las interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado ocurrieron en el 45% y un 27% redujo la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron una interrupción o reducción de la dosis de Lynparza fueron anemia (22%), neutropenia (9%) y fatiga y/o astenia (8%). El 11% de los pacientes que recibieron Lynparza descontinuó el estudio.

Los Cuadros 6 y 7 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en SOLO-2.

Cuadro 6 Reacciones adversas* en SOLO-2 (≥20% de los pacientes tratados con Lynparza)

Reacción adversa	**Lynparza n = 195**		**Placebo n = 99**	
	Grados 1 -4 (%)	**Grados 3 - 4 (%)**	**Grados 1 -4 (%)**	**Grados 3 - 4 (%)**
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	76	3	33	0
Vómito	37	3	19	1
Diarrea	33	2	22	0
Estomatitis †	20	1	16	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga, incluida la astenia	66	4	39	2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia ‡	44	20	9	2
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis, infección del tracto urinario superior, sinusitis, rinitis, influenza	36	0	29	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia, mialgia	30	0	28	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	27	0	7	0
Cefalea	26	1	14	0

Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	22	0	11	0

*Clasificación según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Representa una agrupación de términos que consiste en absceso oral, úlcera aftosa, absceso gingival, trastorno gingival, dolor gingival, gingivitis, ulceración oral, infección de mucosa, inflamación de mucosa, candidiasis oral, molestia oral, herpes oral, infección oral, eritema de la mucosa oral, dolor oral, molestia orofaríngea y dolor orofaríngeo.

‡ Representa una agrupación de términos que consiste en anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, deficiencia de hierro, aumento del volumen corpuscular medio y disminución del recuento de eritrocitos.

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas en SOLO-2 que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibían Lynparza fueron neutropenia (19%), tos (18%), leucopenia (16%), hipomagnesemia (14%), trombocitopenia (14%), mareos (13%), dispepsia (11%), aumento de la creatinina (11%), MDS/AML (8%), edema (8%), salpullido (6%) y linfopenia (1%).

Cuadro 7 Anormalidades de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en SOLO-2

Parámetro de laboratorio*	**Tabletas de Lynparza n † = 195**		**Placebo n † = 99**	
	Grados 1-4 (%)	**Grados 3-4 (%)**	**Grados 1-4 (%)**	**Grados 3-4 (%)**
Disminución 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 del recuento absoluto de neutrófilos	51	7	34	3
Aumento de la creatinina sérica	44	0	29	0
Disminución de las plaquetas	42	2	22	1

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

‡ Representa la proporción de sujetos cuyo volumen corpuscular medio fue >límite superior del rango normal (ULN, por sus siglas en inglés).

Estudio 19

La seguridad de las cápsulas de Lynparza como monoterapia de mantenimiento también se evaluó en pacientes con cáncer ovárico sensible a platino, quienes habían recibido 2 o más esquemas previos con platino en el Estudio 19. *[*consultar Estudios clínicos (14.3)]. Las pacientes recibieron cápsulas de Lynparza 400 mg por vía oral dos veces al día (n = 136) o placebo (n = 128). Al momento del análisis final, la duración mediana de la exposición había

sido de 8.7 meses en las pacientes que recibían Lynparza y 4.6 meses en las pacientes que recibían placebo.

Las reacciones adversas causaron la interrupción de la dosis en el 35% de las pacientes que recibían Lynparza; el 26% redujo la dosis y el 6% descontinuó en forma permanente del estudio.

Los Cuadros 8 y 9 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el Estudio 19.

Cuadro 8 Reacciones adversas* en el Estudio 19 (≥20% de las pacientes tratadas con Lynparza)

Reacción adversa	**Lynparza n = 136**		**Placebo n = 128**	
	Grados 1 - 4 (%)	**Grados 3 - 4 (%)**	**Grados 1 - 4 (%)**	**Grados 3 - 4 (%)**
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	71	2	36	0
Vómito	35	2	14	1
Diarrea	28	2	25	2
Estreñimiento	22	1	12	0
Dispepsia	20	0	9	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga, incluida la astenia	63	9	46	3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia †	23	7	7	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio	22	2	11	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	0	13	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	21	0	13	0

Clasificación según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

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

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas en el Estudio 19 que ocurrieron en <20% de las pacientes que recibían 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%) MDS/AML (1%) y linfopenia (1%).

Cuadro 9 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de las pacientes en el Estudio 19

Parámetro de laboratorio*	**Tabletas de Lynparza 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 del recuento absoluto de neutrófilos	47	7	40	2
Aumento de la creatinina sérica	45	0	14	0
Disminución de las plaquetas	36	4	18	0

Tratamiento del cáncer de mama metastásico con mutación de línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo

OlympiAD

La seguridad de Lynparza se evaluó en pacientes con cáncer de seno HER2 negativo metastásico con mutación del *BRCA* en línea germinal, que habían recibido previamente hasta dos líneas de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica en OlympiAD *[*consultar Estudios clínicos (14.4)*]*. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día (n = 205) o una quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbina) de preferencia del médico tratante (n = 91) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 8.2 meses en los pacientes que recibieron Lynparza y de 3.4 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia.

Entre los pacientes que recibieron Lynparza, el 35% interrumpió la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado y el 25% de los pacientes con Lynparza requirió la reducción de la dosis debido a una reacción adversa. El 5% de los pacientes que recibieron Lynparza descontinuó permanentemente el tratamiento del estudio debido a una reacción adversa.

Los Cuadros 10 y 11 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en OlympiAD.

Cuadro 10 Reacciones adversas* en OlympiAD (≥20% de los pacientes que recibieron Lynparza

Reacción adversa	**Lynparza n = 205**	**Placebo n = 91**

	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	58	0	35	1
Vómito	30	0	15	1
Diarrea	21	1	22	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia †	40	16	26	4
Neutropenia ‡	27	9	50	26
Leucopenia §	25	5	31	13
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga (incluye astenia)	37	4	36	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ¶	27	1	22	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	20	1	15	2

*Clasificación según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Representa términos agrupados de anemia (anemia eritropénica, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de eritrocitos)

‡ Representa términos agrupados de neutropenia (neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos)

§ Representa términos agrupados de leucopenia (leucopenia y disminución del recuento de leucocitos)

¶ Representa los términos agrupados que consisten en bronquitis, influenza, infección del tracto respiratorio inferior, nasofaringitis, faringitis, infección el tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección bacteriana del tracto respiratorio superior.

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas en OlympiAD que ocurrieron en <20% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron tos (18%), disminución del apetito (16%), trombocitopenia (11%), disgeusia (9%), linfopenia (8%), dispepsia (8%), mareos (7%), estomatitis (7%), dolor abdominal superior (7%), salpullido (5%), aumento de la creatinina sérica (3%) y dermatitis (1%).

Cuadro 11 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en OlympiAD

	Tabletas de Lynparza	Placebo

Parámetro de laboratorio*	n † = 205		n † = 91	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución en la hemoglobina	82	17	66	3
Disminución en los linfocitos	73	21	63	3
Disminución en los leucocitos	71	8	70	23
Aumento en el volumen corpuscular medio ‡	71	-	33	-
Disminución en el recuento absoluto de neutrófilos	46	11	65	38
Disminución de las plaquetas	33	3	28	0

* Se permitió incluir en los ensayos clínicos a pacientes con valores de laboratorio de grado 1 según la CTCAE.

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

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

Terapia de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de BRCA en línea germinal

POLO

La seguridad de Lynparza en pacientes con un adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de *BRCA* en línea germinal que habían recibido previamente una quimioterapia de primera línea basada en platino fue evaluada en POLO *[*consultar Estudios clínicos (14.6)]. Los pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día (n = 90) o placebo (n = 61) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En los pacientes que recibieron Lynparza, el 34% estuvo expuesto por 6 meses o más y el 25% estuvo expuesto por más de un año En los pacientes que recibieron Lynparza, el 35% interrumpió la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado y el 17% de los pacientes con Lynparza requirió la reducción de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción o reducción de la dosis en los pacientes que recibieron Lynparza fueron anemia (11%), vómito (5%), dolor abdominal (4%), astenia (3%) y fatiga (2%). El 6% de los pacientes que recibieron Lynparza descontinuó el tratamiento en forma permanente del estudio debido a una reacción adversa y la reacción adversa más frecuente que causó la descontinuación de Lynparza fue la fatiga (2.2%).

Los Cuadros 12 y 13 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en POLO.

Cuadro 12 Reacciones adversas* en POLO (≥10% de los pacientes tratados con Lynparza)

Reacción adversa	Lynparza tabletas (n = 91) †		Placebo (n = 60) †	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga ‡	60	5	35	2
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	45	0	23	2
Dolor abdominal ^	34	2	37	5
Diarrea	29	0	15	0
Estreñimiento	23	0	10	0
Vómito	20	1	15	2
Estomatitis §	10	0	5	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	27	11	17	3
Trombocitopenia ‖	14	3	7	0
Neutropenia ¶	12	4	8	3
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución del apetito	25	3	7	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	19	0	17	2
Artralgia	15	1	10	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Salpullido #	15	0	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea **	13	0	5	2
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	12	0	3	0
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	11	0	5	0

* Clasificación según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

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

‡ Incluye astenia y fatiga

^ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior

§ Incluye estomatitis y ulceración oral

‖ Incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia

¶ Incluye neutropenia, neutropenia febril y disminución del recuento de neutrófilos

Incluye salpullido eritematoso, salpullido macular y salpullido maculopapular

** Incluye disnea y disnea por ejercicio

Adicionalmente, las reacciones adversas observadas en POLO que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron Lynparza fueron tos (9%), dolor abdominal superior (7%), aumento de la creatinina sanguínea (7%), mareos (7%), cefalea (7%), dispepsia (5%), leucopenia (5%), hipersensibilidad (2%) y linfopenia (2%).

Cuadro 13 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en POLO

Parámetro de laboratorio*	**Tabletas de Lynparza n † = 91**		**Placebo n † = 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 ‡	71	-	30	-
Disminución de los linfocitos	61	9	27	0
Disminución de las plaquetas	56	2	39	0
Disminución de los leucocitos	50	3	23	0
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	25	3	10	0

*Se permitió incluir en POLO a pacientes con hemoglobina ≥9 g/dL (CTCAE grado 2) y otros valores de laboratorio de CTCAE grado 1.

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

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

Cáncer prostático resistente a la castración metastásico (mCRPC) con mutación de HRR

PROfound

La seguridad de Lynparza como monoterapia en pacientes con mCRPC y mutaciones en los genes HRR, quienes habían progresado tras un tratamiento previo con enzalutamida o abiraterona, se evaluó en PROfound *[consultar* Estudios clínicos (14.7)]. Este fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, a etiqueta abierta, en el cual 386 pacientes recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día por vía oral (n = 256) o la terapia que eligiera el investigador entre enzalutamida o acetato de abiraterona (n = 130) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En los pacientes que recibieron Lynparza, el 62% estuvo expuesto por 6 meses o más y el 20% estuvo expuesto por más de un año.

Hubo reacciones adversas mortales en el 4% de los pacientes tratados con Lynparza. Estas fueron neumonía (1.2%), insuficiencia cardiopulmonar (0.4%), neumonía por aspiración (0.4%), divertículos intestinales (0.4%), choque séptico (0.4%), síndrome de Budd-Chiari (0.4%), muerte súbita (0.4%) y falla cardiaca aguda (0.4%).

Hubo reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron Lynparza. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron anemia (9%), neumonía (4%), embolia pulmonar (2%), fatigue y astenia (2%) e infección del tracto urinario (2%).

En los pacientes que recibieron Lynparza, el 45% interrumpió la dosis debido a una reacción adversa de cualquier grado y el 22% de los pacientes con Lynparza requirió la reducción de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción o reducción de la dosis en los pacientes que recibieron Lynparza fueron anemia (25%) y trombocitopenia (6%) y la reacción adversa más frecuente que causó la reducción de la dosis de Lynparza fue anemia (16%). El 18% de los pacientes que recibieron Lynparza descontinuó el tratamiento en forma permanente del estudio debido a una reacción adversa y la reacción adversa más frecuente que causó la descontinuación de Lynparza fue la anemia (7%).

Los Cuadros 14 y 15 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en los pacientes incluidos en PROfound.

Cuadro 14 Reacciones adversas* reportadas en ≥10% de los pacientes en PROfound

Reacción adversa	**Lynparza tabletas (n = 256)** †		**Enzalutamida o abiraterona (n = 130)** †	
	Grados 1-4 (%)	**Grados 3-4 (%)**	**Grados 1-4 (%)**	**Grados 3-4 (%)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia †	46	21	15	5
Trombocitopenia ‡	12	4	3	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41	1	19	0
Diarrea	21	1	7	0
Vómito	18	2	12	1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga (incluye astenia)	41	3	32	5
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	30	1	18	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	11	0	2	0
Disnea	10	2	3	0

*Clasificación según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE), versión 4.0.

† Incluye anemia y disminución de la hemoglobina

‡ Incluye disminución de las plaquetas y trombocitopenia

Adicionalmente, las reacciones adversas de relevancia clínica observadas 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%), salpullido (4%), aumento de la creatinina sanguínea (4%), neumonitis (2%), dolor abdominal superior (2%) e hipersensibilidad (1%).

Cuadro 15 Anomalías de laboratorio reportadas en ≥25% de los pacientes en PROfound

Parámetro de laboratorio*	**Tabletas de Lynparza 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 del recuento absoluto de neutrófilos	83 (34)	8 (3)	11 (9)	0

* Se permitió incluir a pacientes en los estudios clínicos con valores de laboratorio CTCAE grado 1.

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

Posología y modo de administración:

Selección de pacientes

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con Lynparza con base en la presencia de mutaciones genéticas HRR, sean deletéreas o presuntamente deletéreas, tal como mutaciones de *BRCA* o inestabilidad genómica según la indicación, el biomarcador y el tipo de muestra (Cuadro 1).

Cuadro 1 Pruebas de biomarcadores para la selección de pacientes

Indicación	**Biomarcador**	**Tipo de muestra**		
		Tumor	**sangre**	**Plasma (ctADN)**
Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado con *BRCAm* en línea germinal o somático*	*BRCA1*m, *BRCA2*m	X	X	
Terapia de mantenimiento de primera línea de cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en	*BRCA1*m, *BRCA2*m inestabilidad genómica	X		

combinación con bevacizumab*				
Terapia de mantenimiento de cáncer ovárico recurrente	No se requiere hacer pruebas para biomarcadores			
Cáncer ovárico avanzado *gBRCAm*	*gBRCA1*m, *gBRCA2*m		X	
Cáncer de seno metastásico *gBRCAm* HER2 negativo	*gBRCA1*m, *gBRCA2*m		X	
Terapia de mantenimiento de primera línea de adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de *BRCA* en línea germinal	*gBRCA1*m, *gBRCA2*m		X	
Cáncer prostático metastásico resistente a la castración con mutación HRR en línea germinal o somático*	*ATM*m, *BRCA1*m, *BRCA2*m, *BARD1*m, *BRIP1*m, *CDK12*m, *CHEK1*m, *CHEK2*m, *FANCL*m, *PALB2*m, *RAD51B*m, *RAD51C*m, *RAD51D*m, *RAD54L*m	X		
	g*BRCA1*m, g*BRCA2*m		X	
	*ATM*m, *BRCA1*m, *BRCA2*m			X

* Considerar el uso de una prueba alterna cuando falla la prueba o si la muestra de tejido es insuficiente o no está disponible o cuando la prueba en línea germinal es negativa.

La dosis recomendada de Lynparza es 300 mg (dos tabletas de 150 mg) tomadas via oral dos veces al día, con o sin alimentos, para una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis (en caso sea necesario a decisión médica).

En caso de que un paciente olvide una dosis de Lynparza, instruir al paciente para que tome su próxima dosis en la siguiente hora programada.

Instruir a los pacientes para que traguen las tabletas enteras. No se deben masticar, triturar, disover o dividir las tabletas

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

Continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad no aceptable, o culminación de los 2 años de tratamiento.

Los pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben interrumpir el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, que en opinión del médico tratante pudiera obtener mayor beneficio de un tratamiento continuo.

Terapia de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

Continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o se cumplan 2 años de tratamiento. Los pacientes con respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años pueden recibir el tratamiento por más de 2 años si el médico tratante opina que podrían obtener más beneficio con el tratamiento continuo.

Cuando se usa con Lynparza, la dosis recomendada de bevacizumab es 15 mg/kg cada tres semanas. El bevacizumab debe administrarse por un total de 15 meses, lo que incluye el período de administración con quimioterapia y como mantenimiento. Para obtener más información, consultar la Información de prescripción para bevacizumab cuando se utiliza en combinación con Lynparza.

Cáncer ovárico recurrente, cáncer ovárico avanzado con *BRCA*m en línea germinal, cáncer de seno metastásico negativo por HER2, adenocarcinoma pancreático metastásico y cáncer prostático metastásico resistente a la castración con mutación de genes HRR

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

Terapia de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

Cáncer ovárico avanzado con mutación de *BRCA* en línea germinal

Cáncer de seno metastásico negativo por HER2 con mutación de *BRCA* en línea germinal

Terapia de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma pancreático metastásico con mutación de *BRCA* en línea germinal

Cáncer prostático metastásico resistente a la castración con mutación de genes HRR

Los pacientes que reciben Lynparza para mCRPC también deben recibir, en forma concurrente, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) o deben haber sido sometidos a una orquiectomía bilateral.

Ajustes de dosis por reacciones adversas

Para manejar las reacciones adversas, considere la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis. La reducción recomendada de la dosis es 250 mg dos veces al día.

En caso de que se requiera una reducción adicional de la dosis, reducir a 200 mg dos veces al día.

Modificaciones de la dosis para el uso concomitante con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados de CYP3A con Lynparza.

En caso de no poder evitar el uso concomitante, reducir la dosis de Lynparza a:

100 mg dos veces al día cuando se usa concomitantemente con un inhibidor fuerte de CYP3A.

150 mg dos veces al día cuando se usa concomitantemente con un inhibidor moderado de CYP3A.

Después de haber descontinuado el inhibidor durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, regresar a la dosis de Lynparza administrada antes de iniciar el inhibidor de CYP3A

Modificaciones de la dosis para pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr, por sus siglas en inglés] 31-50 mL/min), reducir la dosis a 200 mg dos veces al día por vía oral.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Agentes contra el cáncer

Los estudios clínicos de Lynparza en combinación con otros agentes mielosupresores contra el cáncer, incluyendo agentes que dañan el ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora.

Efectos de otros medicamentos sobre Lynparza

Inhibidores fuertes y moderados de CYP3A

La coadministración de inhibidores de CYP3A puede aumentar las concentraciones del olaparib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas *[*consultar Farmacología clínica)]. Se debe evitar el uso concomitante de los inhibidores fuertes o moderados de CYP3A. En caso de tener que coadministrar inhibidores fuertes o moderados de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza [consultar Dosis y Administración)*]*.

Inductores fuertes y moderados de CYP3A

El uso concomitante de inductores fuertes o moderados de CYP3A disminuyó la exposición al olaparib, lo que puede disminuir la eficacia de Lynparza *[*consultar Farmacología clínica (12.3)*]*. Se debe evitar el uso concomitante de los inductores fuertes o moderados de CYP3A

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de riesgos

Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción *[consulte,* Lynparza puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre el uso de Lynparza en mujeres embarazadas para informar el riesgo asociado al fármaco. En un estudio sobre reproducción animal, la administración de olaparib en ratas embarazadas durante el período de organogénesis ocasionó teratogenicidad y toxicidad embriofetal a exposiciones por debajo de las observadas en pacientes que recibían la dosis recomendada en seres humanos de 300 mg dos veces al día *[consulte Datos]*. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el potencial peligro para el feto y el potencial riesgo de pérdida del embarazo.

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

Datos

Datos en animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, se administró olaparib oralmente durante 14 días antes de aparearse hasta el Día 6 de embarazo, lo que resultó en un aumento en la pérdida posimplantación a un nivel de dosis de 15 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 7% de la exposición humana (ABC_{0-24h}) bajo la dosis recomendada).

En un estudio de desarrollo embriofetal, las ratas embarazadas recibieron dosis orales de 0.05 y 0.5 mg/kg/día de olaparib durante el período de organogénesis. Una dosis de 0.5 mg/kg/día (con exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente 0,18% de la exposición humana (ABC_{0-24h}) bajo la dosis recomendada) ocasionó toxicidades embriofetales, incluyendo aumento de la pérdida posimplantación y malformaciones importantes en los ojos (anoftalmía, microftalmia), en las vértebras/costillas (costilla extra o centro de osificación; arcos neurales, costillas, y esternebras fusionadas o ausentes), cráneo (exoccipital fusionado) y diafragma (hernia). Entre las anomalías o variantes adicionales se incluye la osificación incompleta o ausente (vertebras/esternebras, costillas, extremidades) y otros hallazgos en las vértebras/esternebras, faja pélvica, pulmones, timo, hígado, uretra y arteria umbilical. Algunos hallazgos señalados anteriormente en los ojos, costillas y la uretra se observaron bajo una dosis de 0.05 mg/kg/día de olaparib a una incidencia menor.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos disponibles con relación a la presencia de olaparib en la leche materna, o sobre sus efectos en los niños lactantes o sobre la producción de leche. En virtud del potencial de reacciones adversas graves derivadas de Lynparza en los niños lactantes, advierta a la mujer en lactancia que no amamante durante el tratamiento con Lynparza y durante un mes luego de recibir la última dosis.

Hombres y mujeres en edad reproductiva

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar prueba de embarazo en el caso de mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

Contracepción

Mujeres

Lynparza puede causar daños al feto cuando se administra en mujeres embarazadas *[consulte* Recomiende a las mujeres con capacidad de quedar embarazadas que usen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Lynparza y durante al menos 6 meses luego de la última dosis.

Hombres

Con base en los hallazgos en estudios de toxicidad genética y reproducción animal, recomiende a pacientes de sexo masculino con parejas femeninas con capacidad de quedar embarazadas o que estén embarazadas que usen método anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 meses luego de la última dosis de Lynparza. Recomiende a los pacientes de sexo masculino que no donen esperma durante la terapia y por 3 meses luego de la última dosis de Lynparza.

Uso pediátrico

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Lynparza en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 2351 pacientes con tumores sólidos en fase avanzada que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día por vía oral como monoterapia, 596 (25%) pacientes tenían edades ≥65 años y esto incluyó a 137 (6%) pacientes con edades ≥75 años. Siete (0.3%) pacientes tenían una edad ≥85 años *[*consultar Reacciones adversas *]*

De los 535 pacientes con tumores sólidos en fase avanzada que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg dos veces al día por vía oral en combinación con bevacizumab, 204 (38%) pacientes tenían edades ≥65 años y esto incluyó a 31 (6%) pacientes con edad ≥75 años.

En general, no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Lynparza entre los pacientes más jóvenes y los de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr] de 51 a 80 mL/min, estimado según Cockcroft-Gault). En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 31 a 50 mL/min), se debe reducir la dosis de Lynparza a 200 mg dos veces al día *[*consultar Dosis y administración *].* No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad en fase terminal (CLcr ≤30 mL/min).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificaciones A y B de Child-Pugh). No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh) [consultar Farmacología clínica].

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No existe tratamiento específico en caso de una sobredosis de Lynparza, y no se han establecido los síntomas de la sobredosis. En caso de sobredosis, los médicos deben seguir las medidas de apoyo general y tratar al paciente de forma sintomatológica.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX46

Grupo farmacoterapéutico: L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01X-Otros agentes antineoplásicoa, L01XX-Otros agentes antineoplásicos.

Olaparib es un inhibidor de la enzima poliadenosina 5'-difosforibosa polimerasa (PARP) en mamíferos.

El nombre químico es 4-[(3-{[4-(ciclopropilcarbonil) piperazina-1-il]carbonil}-4-fluorofenil)metilo]ftalazina-1(2*H*)-uno y tiene la siguiente estructura química:

La fórmula molecular empírica de Lynparza es $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ y la masa molecular relativa es 434.46.

Olaparib es un sólido cristalino, no quiral y muestra una solubilidad baja independiente del pH en todo el rango fisiológico del pH.

Las tabletas de Lynparza para la administración oral contienen 100 mg o 150 mg de olaparib. Los ingredientes inactivos en el núcleo de la tableta son copovidona, manitol, dióxido de silicona coloidal y estearil fumarato sódico. El recubrimiento de la tableta está hecho de hipromelosa, polietileno glicol 400, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo y óxido ferroso férrico (solo tableta de 150 mg).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Lynparza es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), incluyendo PARP1, PARP2, y PARP3. Las enzimas PARP están involucradas en las funciones celulares normales, tales como la transcripción y reparación del ADN. Olaparib ha demostrado inhibir el crecimiento de líneas selectas de células tumorales *in vitro* y reducir el crecimiento tumoral en modelos transgénicos en ratones del cáncer humano, tanto como monoterapia o luego de quimioterapia basada en platino. Se registró un aumento de la citotoxicidad y de la actividad antitumoral luego del tratamiento con olaparib en las líneas

celulares y modelos tumorales en ratones con deficiencias en las proteínas de BRCA y las que no son del BRCA involucradas en la reparación por recombinación homóloga (HRR) del daño de ADN y correlacionado con la respuesta al platino. Los estudios *in vitro* han demostrado que la citotoxicidad inducida por olaparib pudiera involucrar la inhibición de la actividad enzimática de PARP y un aumento en la formación de complejos de PARP-ADN, lo que resulta en el daño del ADN y en la muerte de las células del cáncer.

Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

El efecto de olaparib sobre la repolarización cardíaca se analizó en 119 pacientes luego de una sola dosis de 300 mg y en 109 pacientes luego de múltiples dosis de 300 mg dos veces al día. No se observó un efecto clínicamente relevante de olaparib sobre el intervalo QT.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El área bajo la curva (ABC) del olaparib aumenta más o menos proporcionalmente después de la administración de dosis únicas de 25 mg a 450 mg (0.08 a 1.5 veces la dosis recomendada) y las concentraciones máximas (C_{max}) aumentan ligeramente menos que proporcionalmente para el mismo rango de dosis. El olaparib demostró una farmacocinética dependiente del tiempo y se observa una razón de acumulación media del ABC de 1.8 en el estado estacionario después de una dosis de 300 mg dos veces al día.

La C_{max} media (CV%) del olaparib es 5.4 µg/mL (32%) y el ABC es 39.2 µg*h/mL (44%) después de una dosis única de 300 mg. La C_{max} y el ABC medias del olaparib en el estado estacionario equivalen a 7.6 µg/mL (35%) y 49.2 µg*h/mL (44%) después de una dosis de 300 mg dos veces al día.

Absorción

Tras la administración oral de olaparib, el tiempo mediano hasta la concentración plasmática máxima es de 1.5 horas.

Efecto de los alimentos

La coadministración del olaparib con una comida alta en grasa y calorías (800 – 1000 kcal, con un 50% del contenido calórico constituido por grasa) disminuyó el tiempo de absorción (t_{max} con un retraso de 2.5 horas) pero no alteró significativamente el grado de absorción del olaparib (el ABC media aumentó en aproximadamente un 8%).

Distribución

El volumen de distribución aparente medio (± desviación estándar) del olaparib es de 158 ± 136 L después de una sola dosis de 300 mg de Lynparza. La fijación a las proteínas *in vitro* del olaparib es de aproximadamente el 82%.

Eliminación

La vida media plasmática terminal media (± desviación estándar) del olaparib es de 14.9 ± 8.2 horas y el aclaramiento plasmático aparente es de 7.4 ± 3.9 L/h después de una sola dosis de 300 mg de Lynparza.

Metabolismo

In vitro, el citocromo P450 (CYP) 3A metaboliza el olaparib.

Después de administrar una dosis oral de olaparib radiomarcado en pacientes femeninas, el 70% de la radiactividad circulante en el plasma estuvo representado por el olaparib sin cambios. La dosis fue extensamente metabolizada y el medicamento sin cambios representó el 15% y 6% de la radioactividad en la orina y las heces, respectivamente. La mayor parte

del metabolismo es atribuible a las reacciones de oxidación, con una conjugación subsiguiente con glucurónido o sulfato en una cantidad de los componentes producidos.

Excreción

Después de la administración de una sola dosis de olaparib radiomarcado, el 86% de la radioactividad dosificada se recuperó en un período de recolección de 7 días, con el 44% por la orina y el 42% por las heces. La mayor parte del material se excretó en forma de metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

En un ensayo sobre insuficiencia renal, el ABC media aumentó en un 24% y la C_{max} en un 15%, cuando el olaparib se administró a pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = 51-80 mL/min, según la ecuación Cockcroft-Gault; n = 13) y en un 44% y 26%, respectivamente, cuando olaparib se administró a pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr = 31-50 mL/min; n = 13), en comparación con pacientes con una función renal normal (CLcr ≥ 81 mL/min; n=12). No hubo evidencias de relación entre el grado de fijación a las proteínas plasmáticas de olaparib y la depuración de la creatinina. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase terminal (CLcr ≤30 mL/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

En un ensayo sobre insuficiencia hepática, el ABC media aumentó en un 15% y la C_{max} media aumentó en un 13% cuando el olaparib se administró a pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh; n = 10) y el ABC media aumentó en un 8% mientras que la C_{max} media se redujo en un 13% cuando se administró el olaparib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B de Child-Pugh; n = 8), en comparación con pacientes con una función hepática normal (n = 13). La insuficiencia hepática no tuvo efecto alguno sobre la fijación a las proteínas del olaparib y, por lo tanto, la exposición plasmática total fue representativa del medicamento libre. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh).

Estudios de interacciones farmacológicas

Estudios clínicos

Inhibidores de CYP3A: El uso concomitante del intraconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A) aumentó la C_{max} en un 42% y el ABC en 170%. Se anticipa que el uso concomitante del fluconazol (un inhibidor moderado de CYP3A) podría aumentar la C_{max} del olaparib en un 14% y el ABC en un 121%.

Inductores de CYP3A: El uso concomitante de la rifampicina (un inductor fuerte de CYP3A) disminuyó la C_{max} del olaparib en un 71% y el ABC en un 87%. Se anticipa que el uso concomitante del efavirenz (un inductor moderado de CYP3A) podría disminuir la C_{max} del olaparib en un 31% y el ABC en un 60%.

Estudios in vitro

Enzimas de CYP: El olaparib es tanto un inhibidor como un inductor de CYP3A y es un inductor de CYP2B6. Se anticipa que el olaparib sea un inhibidor débil de CYP3A en los seres humanos.

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

Transportadores: El olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. El olaparib es un substrato y un inhibidor del transportador de eflujo de la glucoproteína-P (P-gp). No se ha evaluado el potencial del olaparib para inducir la P-gp.

Información preclínica sobre la seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

Olaparib fue clastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células ováricas mamíferas de hámsteres chinos (CHO) y en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en la médula ósea de ratas. Esta clastogenicidad es consistente con la inestabilidad genómica que resulta de la farmacología primaria de olaparib e indica el potencial de genotoxicidad en seres humanos. Olaparib no fue mutagénico en una prueba de mutación reversa bacteriana (prueba de Ames).

En un estudio de fertilidad, las ratas hembras recibieron olaparib oralmente en dosis de 0.05, 0.5, y 15 mg/kg/día durante al menos 14 días antes de aparearse hasta la primera semana de embarazo. No existen efectos adversos sobre las tasas de apareamiento y fertilidad bajo dosis de hasta 15 mg/kg/día (exposiciones sistémicas maternas de aproximadamente el 7% de la exposición humana (ABC_{0-24h}) bajo la dosis recomendada).

En un estudio de fertilidad masculina, olaparib no tuvo efecto alguno sobre el apareamiento y la fertilidad en ratas bajo dosis orales de hasta 40 mg/kg/día luego de al menos 70 días de tratamiento con olaparib (con exposiciones sistémicas de aproximadamente 5% de la exposición humana (ABC_{0-24h}) bajo la dosis recomendada).

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

SOLO-1

Se evaluó la eficacia de Lynparza en SOLO-1 (NCT01844986), un ensayo multicéntrico, aleatorizado (2:1), a doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con cáncer ovárico, de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, en estado avanzado y con mutación del *BRCA* (*BRCA*m) después de recibir una quimioterapia de primera línea basada en platino. Los pacientes fueron asignadas aleatoriamente a grupos que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg por vía oral dos veces al día o placebo. El tratamiento con Lynparza continuó hasta por 2 años o hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable; sin embargo, los pacientes con evidencia de la enfermedad a los 2 años, si según la opinión del médico tratante podrían derivar un beneficio adicional con el tratamiento continuo, podían recibir el tratamiento más allá de los 2 años. La aleatorización se estratificó según la respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platino (respuesta completa o parcial). La variable primaria de eficacia fue la supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés) evaluada por el investigador según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés), versión 1.1.

Se aleatorizó un total de 391 pacientes, 260 a Lynparza y 131 al placebo. La edad mediana de los pacientes tratados con Lynparza fue de 53 años (rango: 29 a 82) y de 53 años (rango: 31 a 84) en los pacientes con el placebo. La puntuación ECOG para el estado funcional (PS, por sus siglas en inglés) fue de 0 en el 77% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 80% de los pacientes que recibían placebo. De todos los pacientes, un 82% era de raza caucásica, el 36% fue reclutado en los EE.UU. o Canadá y el 82% tuvo una respuesta completa a su quimioterapia con platino más reciente. La mayoría de los pacientes (n = 389) tenía una mutación del *BRCA* en línea germinal (g*BRCA*m) y 2 pacientes presentaron una mutación somática del *BRCA* (s*BRCA*m).

De las 391 pacientes asignadas aleatoriamente en SOLO-1, en 386 se realizó la prueba Myriad BRACAnalysis de forma retrospectiva o prospectiva y se confirmó que 383 pacientes tenían una condición de mutación deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA* en línea germinal; 253 fueron asignados aleatoriamente a la rama que recibió Lynparza y 130 a la rama del placebo. Se confirmó que dos de los 391 pacientes asignados aleatoriamente en

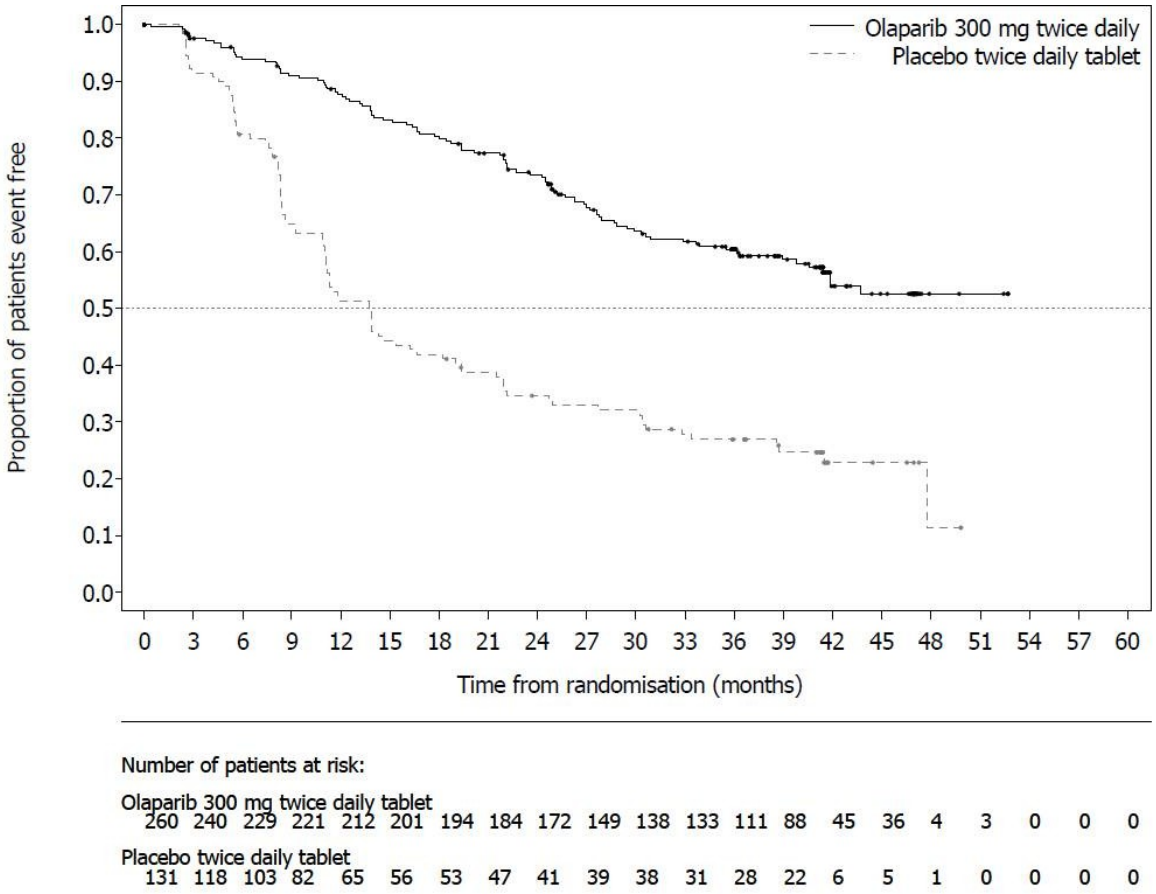
SOLO-1 tenían una mutación somática del *BRCA,* con base en un ensayo investigativo del tejido de Foundation Medicine.

SOLO-1 demostró una mejoría estadísticamente significativa para Lynparza en la PFS evaluada por el investigador, en comparación con el placebo. Los resultados provenientes de una revisión independiente con cegamiento fueron consistentes. Al momento del análisis de la PFS, los datos de supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) no tenían madurez (21% de los pacientes habían muerto). El Cuadro 16 y la Figura 1 presentan los resultados de eficacia.

Cuadro 16 Resultados de eficacia – SOLO-1 (evaluaciones realizadas por el investigador)

	Tabletas de Lynparza (n=260)	**Placebo (n=131)**
Supervivencia sin progresión*		
Número de eventos (%)	102 (39%)	96 (73%)
Mediana, meses	NR	13.8
Razón de riesgo† (95% IC)	0.30 (0.23-0.41)	
Valor de p‡	<0.0001	

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión analizada por investigador-SOLO- 1



Terapia de mantenimiento del cáncer ovárico avanzado positivo por HRD en combinación con bevacizumab

PAOLA-1

PAOLA-1 (NCT02477644) fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que comparó la eficacia de Lynparza en combinación con el bevacizumab versus placebo más bevacizumab para la terapia de mantenimiento del cáncer ovárico epitelial de alto grado, de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, en estado avanzado, tras la administración de una quimioterapia de primera línea con platino y bevacizumab. La aleatorización se estratificó según el resultado con el tratamiento de primera línea (el momento en el tiempo y el resultado de la cirugía citorreductora y la respuesta a la quimioterapia con platino) y la condición de t*BRCA*m, determinada con pruebas locales prospectivas. Todas las muestras clínicas disponibles fueron ensayadas retrospectivamente con Myriad myChoice® CDx. Se requería que los pacientes no tuvieran evidencia de la enfermedad (NED) debido a una resección quirúrgica completa o que estuvieran en respuesta completa (CR, por sus siglas en inglés) o respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés) tras haber terminado la quimioterapia con platino de primera línea y bevacizumab. Los pacientes se aleatorizaron (2:1) a grupos que recibieron tabletas de Lynparza 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). Los pacientes continuaron con el bevacizumab en la fase de mantenimiento y empezaron el tratamiento con Lynparza después de un mínimo de 3 semanas y hasta un máximo de 9 semanas tras haber terminado su última dosis de quimioterapia. El tratamiento con Lynparza se continuó hasta por 2 años o hasta la progresión de la enfermedad subyacente o una toxicidad inaceptable. Los pacientes quienes según la opinión del médico tratante podrían derivar un beneficio

adicional con el tratamiento continuo, podían recibir el tratamiento más allá de los 2 años. El tratamiento con bevacizumab se administró por un total de hasta 15 meses, lo que incluye el período de administración con la quimioterapia y de mantenimiento.

La variable primaria de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador, según los criterios RECIST, versión 1.1. Una variable de eficacia adicional fue la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés).

La edad mediana de los pacientes en ambas ramas fue de 61 años (rango de 26 a 87). El cáncer ovárico fue el tipo de tumor primario en el 86% de los pacientes en ambas ramas. El 96% de los tumores fue de tipo serológico seroso. La puntuación de desempeño ECOG fue de 0 en el 70% de los pacientes y de 1 en el 28% de las pacientes, en términos generales. Todos los pacientes habían recibido una terapia de primera línea basada en platino y bevacizumab. Los resultados del tratamiento de primera línea al momento del tamizaje indicaron que las pacientes no tenían evidencias de la enfermedad, con resección macroscópica completa en la cirugía inicial para reducir la masa del tumor (32% en ambas ramas), no tenían evidencias de la enfermedad/CR con resección macroscópica completa en la cirugía inicial para reducir la masa del tumor (31% en ambas ramas), no tenían evidencias de la enfermedad/CR en pacientes que tuvieron una resección incompleta (ya fuera en la cirugía inicial o la cirugía inicial para reducir la masa del tumor) o sin cirugía para reducir la masa del tumor (15% en ambas ramas) y pacientes con una respuesta parcial (22% en ambas ramas). El 30% de los pacientes en ambas ramas tenía una mutación deletérea. El resultado quirúrgico no restringió a los pacientes, ya que el 65% había tenido una citorreducción completa en la cirugía inicial o en el intervalo para reducir el volumen del tumor y el 35% tenía una enfermedad macroscópica residual. Las características demográficas y patológicas en la línea de base estuvieron equilibradas y fueron comparables entre las ramas del estudio y del placebo en la población de intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) y también en el subgrupo positivo por HRD.

El Cuadro 17 y la Figura 2 resumen los resultados de eficacia en un análisis de biomarcadores en un subgrupo de 387 pacientes con tumores positivos por HRD, identificados después de la aleatorización usando la prueba tumoral Myriad myChoice® HRD Plus, quienes habían recibido Lynparza/bevacizumab (n=255) o placebo/bevacizumab (n=132). Los resultados de una revisión independiente bajo cegamiento de la PFS fueron consistentes. Los datos de la supervivencia global en esta subpoblación estaban inmaduros, con 16 muertes.

Cuadro 17 Resultados de eficacia – PAOLA-1 (condición de positividad por HRD,* evaluaciones realizadas por el investigador)

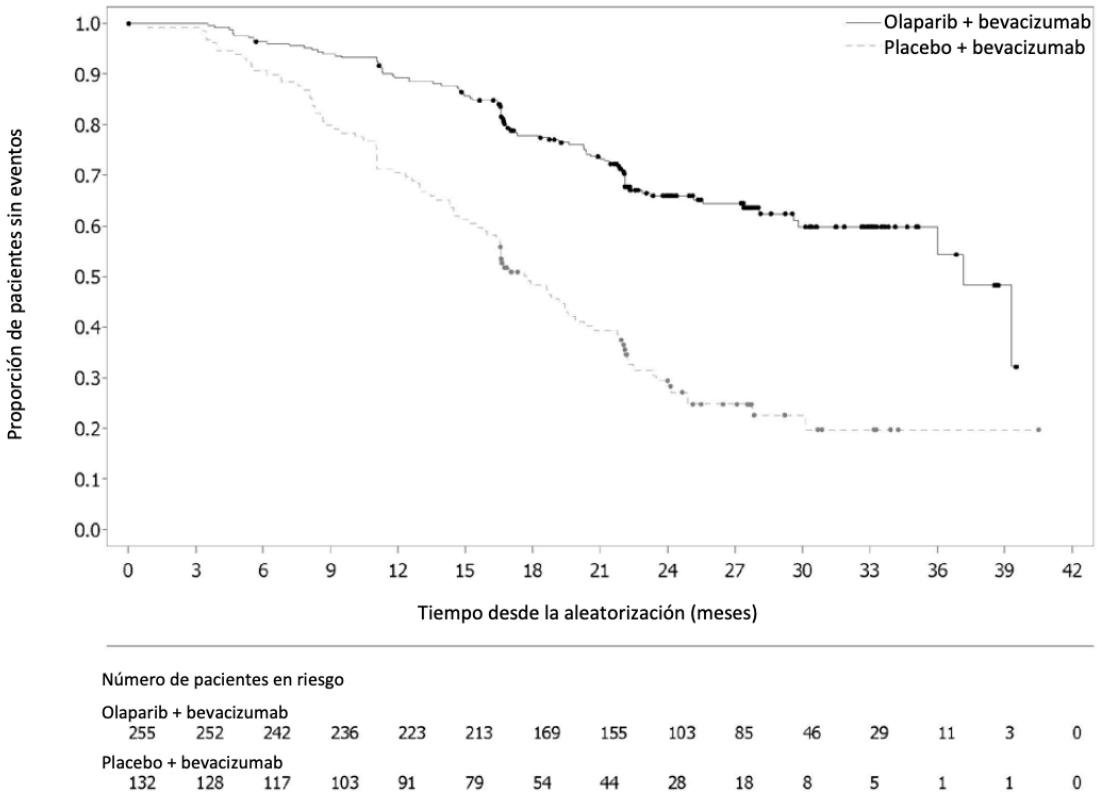
	Lynparza/bevacizumab (n=255)	**Placebo/bevacizumab (n=132)**
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	87 (34%)	92 (70%)
Mediana, meses	37.2	17.7
Razón de riesgo [a] (95% IC)	0.33 (0.25, 0.45)	

* Seguimiento mediano de 27,4 meses en la rama con Lynparza/bevacizumab y 27.5 meses en la rama con placebo/bevacizumab.

a El análisis se realizó usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox sin estratificación

IC: intervalo de confianza.

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión evaluada por el investigador en PAOLA-1 (condición de positividad por HRD)



Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario recurrente

La eficacia de Lynparza se investigó en dos estudios aleatorizados, controlados por placebo, doble ciego, multicéntricos en pacientes con cáncer de ovario recurrente que habían tenido respuesta a la terapia basada en platino.

Se evaluó la eficacia de Lynparza en SOLO-2 (NCT01874353), un ensayo aleatorizado (2:1), a doble ciego, controlado con placebo, en el cual se asignó aleatoriamente a pacientes con cáncer ovárico, en las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario y mutación del *BRCA* en línea germinal a grupos que recibieron tabletas de Lynparza 300 mg oralmente dos veces al día o placebo, hasta una toxicidad inaceptable o enfermedad progresiva. La aleatorización se estratificó en función de la respuesta a la última quimioterapia con platino (completa versus parcial) y al tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino antes del reclutamiento (6-12 meses versus >12 meses). Todos los pacientes habían recibido al menos dos esquemas previos que contenían platino y seguían con una respuesta (completa o parcial) a su esquema basado en platino más reciente. La principal variable de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador, analizada de acuerdo con RECIST, versión 1.1. Un criterio de valoración adicional fue la OS.

Se aleatorizó un total de 295 pacientes; 196 a Lynparza y 99 al placebo. La edad mediana de los pacientes tratados con Lynparza fue de 56 años (rango: 28 a 83) y de 56 años (rango:

39 a 78) entre los pacientes tratados con el placebo. La puntuación de desempeño ECOG fue 0 en el 83% de los pacientes que recibían Lynparza y en el 78% de los pacientes que recibían el placebo. De todos los pacientes, el 89% era de raza caucásica, se reclutó el 17% en los EE.UU. o Canadá, el 47% tenía una respuesta completa a su esquema basado en platino más reciente y el 40% había tenido un intervalo sin progresión de 6-12 meses desde su penúltimo esquema con platino. Se reportó una terapia previa con bevacizumab en el 17% de los pacientes tratados con Lynparza y el 20% de quienes recibieron el placebo. Aproximadamente el 44% de los pacientes en la rama con Lynparza y el 37% con el placebo habían recibido tres o más líneas de tratamiento basado en platino.

Todos los pacientes presentaron una mutación deletérea o presuntamente deletérea en línea germinal del *BRCA,* según de detectó ya fuera mediante una prueba local (n=236) o una prueba centralizada Myriad CLIA (n=59), que se confirmó posteriormente mediante BRACAnalysis CDx®(n=286).

SOLO-2 demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el investigador en los pacientes asignados aleatoriamente a Lynparza, en comparación con el placebo. Los resultados de una revisión independiente con cegamiento fueron consistentes Al final del análisis de OS alcanza significación estadística . Los resultados de eficacia se presentan en el Cuadro 18 y la Figura 3 y 4

Cuadro 18 Resultados de eficacia – SOLO-2 (evaluación realizada por el investigador)

	Lynparza tablets (n=196)	**Placebo (n=99)**
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	107 (55%)	80 (81%)
Mediana meses	19.1	5.5
Razón de Riesgo[*] (95% CI)	0.30 (0.22, 0.41)	
Valor p-[†]	<0.0001	
Supervivencia Global		
Número de eventos (%)	116 (59)	65 (66)
Mediana meses	51.7	38.8
Razón de riesgo[*] (95% CI)	0.74 (0.54, 1.00)	
Valor p-[†]	0.0537	

a Razón de riesgo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial) y el tiempo

hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino antes del reclutamiento (6-12 meses versus >12 meses) como covariables.

† El valor de p se deriva de una prueba estratificada de rangos logarítmicos.

Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión analizada por investigador – SOLO-2

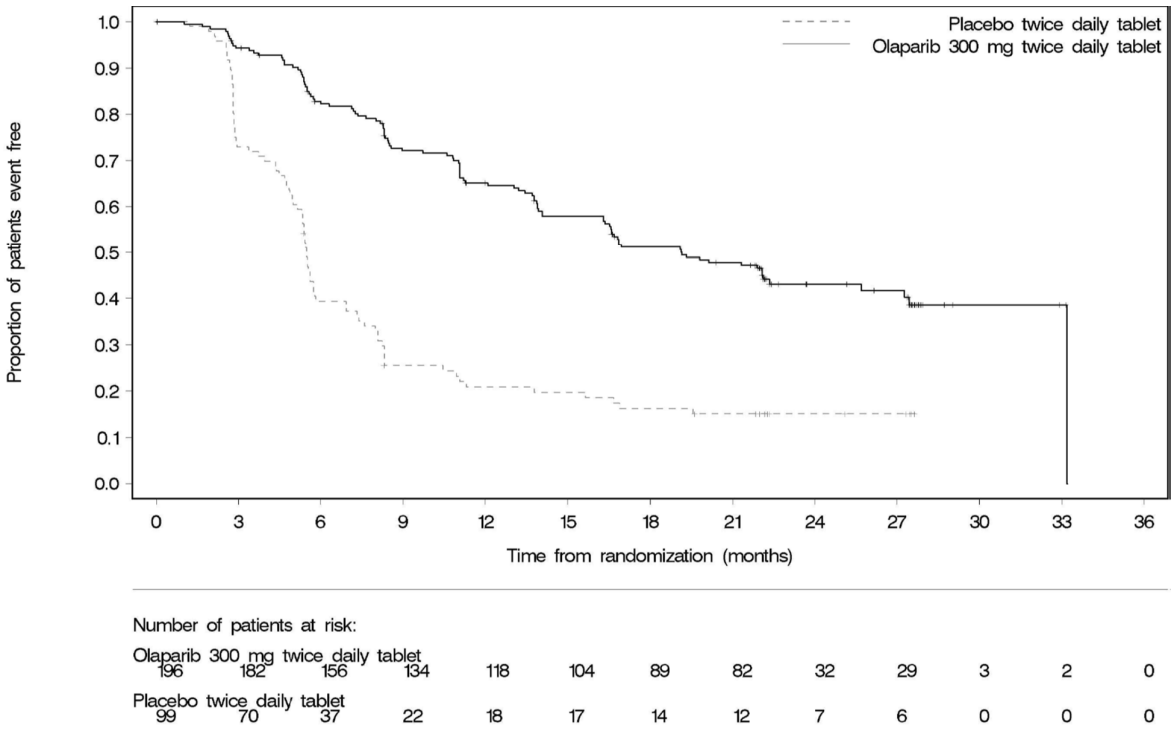
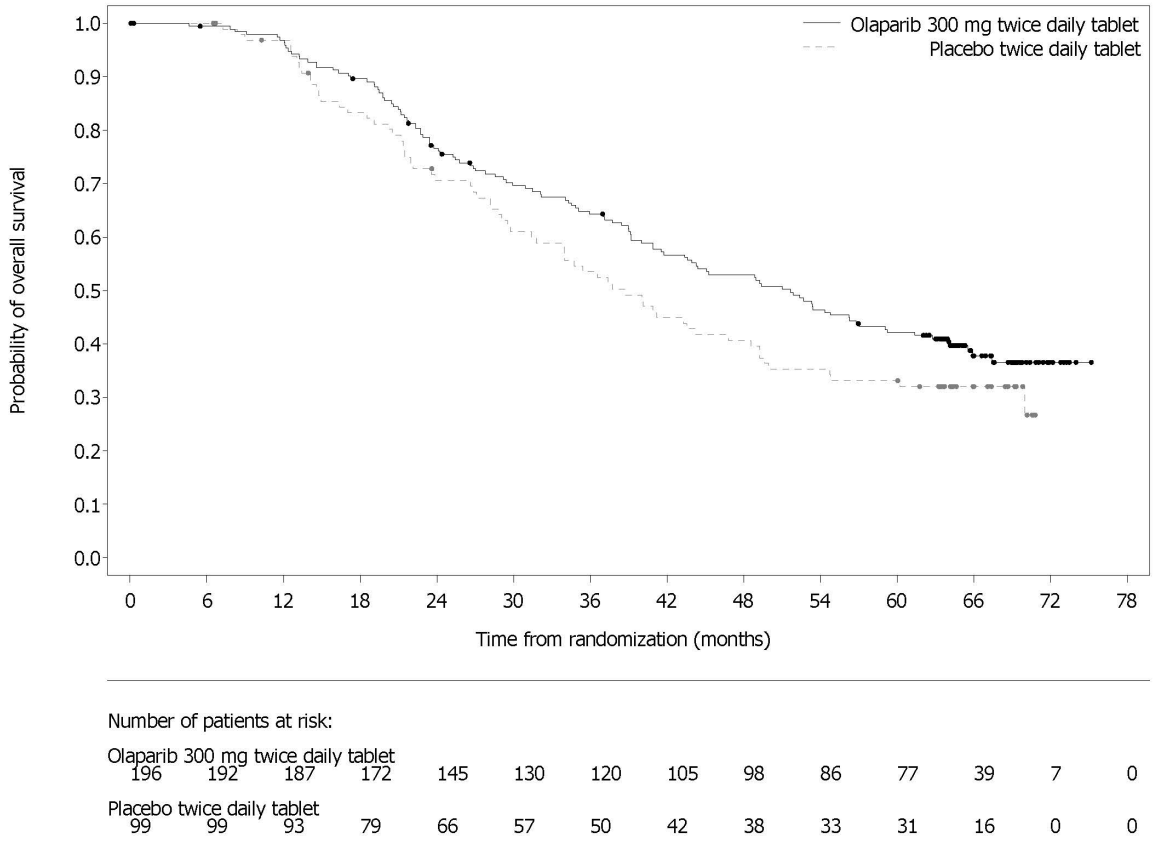


Figura 4 Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global - SOLO-2



Estudio 19

La eficacia de Lynparza se evaluó en el Estudio 19 (NCT00753545), un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con cáncer ovárico sensible al platino que habían recibido 2 o más esquemas previos con platino. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a grupos que recibieron cápsulas de Lynparza 400 mg oralmente dos veces al día o placebo hasta una toxicidad inaceptable o la enfermedad progresiva. La aleatorización se estratificó en función de la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), el tiempo hasta progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino (6-12 meses versus >12 meses) y ascendencia (judía versus no judía). La variable primaria de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador, de acuerdo con RECIST, versión 1.0.

Se aleatorizó un total de 265 pacientes, 136 a Lynparza y 129 al placebo. La edad mediana de las pacientes tratadas con Lynparza fue de 58 años (rango: 21 a 89) y 59 años (rango 33 a 84) entre las pacientes tratadas con el placebo. La condición de desempeño ECOG fue 0 en el 81% de las pacientes que recibían Lynparza y en 74% de las pacientes que recibían el placebo. De todas las pacientes, el 97% era de raza caucásica, 19% fue reclutado en los EE.UU. o Canadá, 45% tuvo respuesta completa después de su esquema de quimioterapia con platino más reciente y el 40% tuvo un intervalo sin progresión de 6-12 meses desde su penúltimo esquema con platino. Se reportó la administración de una terapia previa con bevacizumab en el 13% de las pacientes que recibían Lynparza y en el 16% de las pacientes que recibían placebo.

Un análisis retrospectivo sobre el estatus de mutación del *BRCA* en línea germinal, en algunos casos realizado con la prueba Myriad, indicó que el 36% (n = 96) de las pacientes en la población ITT presentó una mutación deletérea en línea germinal del *BRCA*, con un

39% (n = 53) de las pacientes en el grupo de Lynparza y 33% (n = 43) de las pacientes con el placebo.

El Cuadro 19 y la Figura 4 muestran los resultados de eficacia. El Estudio 19 demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS evaluada por el investigador en pacientes tratadas con Lynparza versus placebo.

Cuadro 19 Resultados de eficacia - Estudio 19 (evaluación realizada por el investigador)

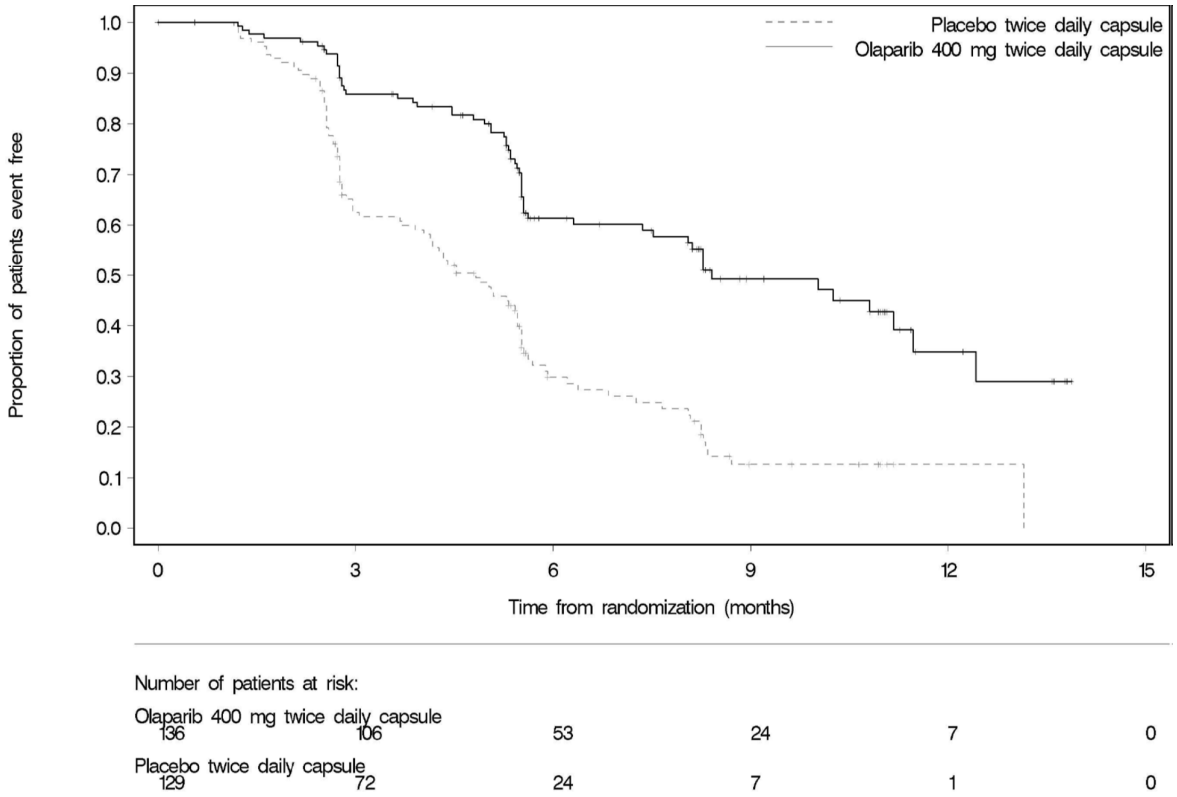
	Cápsulas de Lynparza (n=136)	**Placebo (n=129)**
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	60 (44%)	94 (73%)
Mediana, meses	8.4	4.8
Razón de riesgo* (95% IC)	0.35 (0.25, 0.49)	
Valor de p†	<0.0001	
Supervivencia global‡		
Número de eventos (%)	98 (72%)	112 (87%)
Mediana, meses	29.8	27.8
Razón de riesgo (95% IC)	0.73 (0,55, 0.95)	

* La razón de riesgo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que incluye la respuesta a la última quimioterapia con platino (respuesta completa versus respuesta parcial), el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la penúltima quimioterapia basada en platino (6-12 meses versus >12 meses) y ascendencia judía (sí versus no) como covariables.

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

‡ Sin ajustar por análisis múltiples.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión analizada por investigador – Estudio 19



Tratamiento del cáncer de mama metastásico con mutación en línea germinal del *BRCA* y HER2 negativo

La eficacia de Lynparza fue evaluada en OlympiAD (NCT02000622), un estudio a etiqueta abierta, aleatorizado (2:1), en pacientes con cáncer de seno metastásico HER2 negativo y con una mutación del *BRCA* en línea germinal. Los pacientes debían haber recibido el tratamiento con una antraciclina (salvo que estuviera contraindicado) y un taxano, en el entorno neoadyuvante, adyuvante o metastásico. Los pacientes con una enfermedad con receptores hormonales positivos debían haber progresado bajo al menos 1 terapia endocrina (entorno adyuvante o metastásico) o tener una enfermedad que el médico tratante considerara era inapropiada para la terapia endocrina. Los pacientes con terapia previa con platino no debían tener evidencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento con platino. No se permitió el tratamiento previo con un inhibidor de PARP. Los pacientes fueron asignadas aleatoriamente a grupos que recibieron tabletas de Lynparza de 300 mg por vía oral dos veces al día o la opción de quimioterapia seleccionada por el médico tratante (capecitabina, eribulina o vinorelbina, con las dosis estándar) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó en función del uso previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica (sí vs. no), estatus de receptor hormonal (receptor hormonal positivo vs. triple negativo) y uso previo de quimioterapia basada en platino (sí vs. no). La variable primaria de eficacia fue la PFS evaluada por un grupo centralizado independiente de revisión con cegamiento (BICR, por sus siglas en inglés), usando los criterios de RECIST versión 1.1.

Se distribuyó aleatoriamente un total de 302 pacientes, 205 a Lynparza y 97 a la quimioterapia. Entre los 205 pacientes tratados con Lynparza, la edad mediana fue de 44 años (rango: 22 a 76), un 65% era de raza caucásica, 4% era de sexo masculino y todos los pacientes tenían un PS ECOG de 0 o 1. Aproximadamente el 50% de los pacientes tenía

tumores triple negativos y el 50% tenía tumores positivos por receptores de estrógeno y/o progesterona y las proporciones estuvieron balanceadas entre las ramas de tratamiento. Los pacientes en cada rama de tratamiento habían recibido una mediana de 1 esquema previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica; aproximadamente el 30% no había recibido un esquema previo de quimioterapia para el cáncer de seno metastásico. El 21% de los pacientes en la rama con Lynparza y el 14% en la rama con quimioterapia habían recibido terapia con platino para la enfermedad metastásica. Un 7% de los pacientes en cada rama de tratamiento había recibido terapia con platino para la enfermedad localizada.

De los 302 pacientes asignados aleatoriamente en el ensayo OlympiAD, se realizó la prueba BRACAnalysis CDx™ en 299 y se confirmó que 297 tenían una condición de mutación deletérea o presuntamente deletérea del *BRCA* en línea germinal; 202 fueron asignados aleatoriamente a la rama con Lynparza, mientras que 95 se asignaron a la rama con opción de quimioterapia seleccionada por el médico tratante.

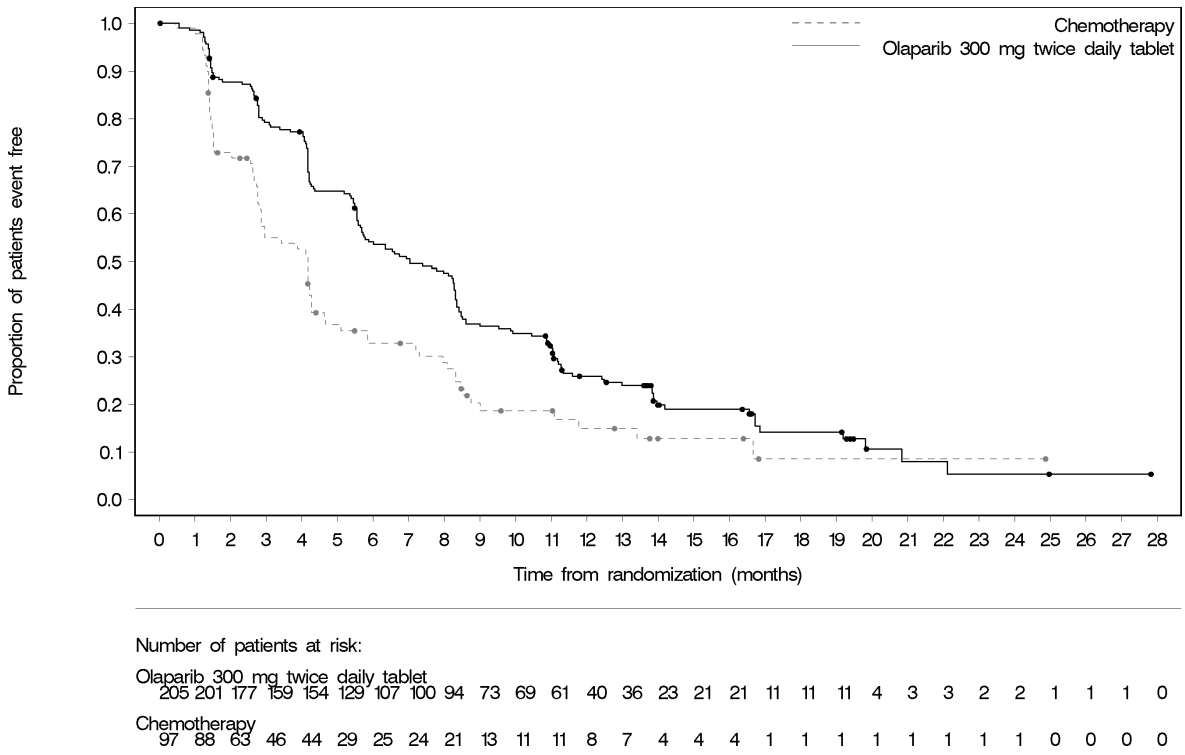
Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la PFS en la rama con Lynparza, en comparación con la rama con quimioterapia. Los datos de eficacia para OlympiAD se muestran en el Cuadro 20 y en la Figura 5. Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos de pacientes, definidos en función de los factores de estratificación del estudio. Un análisis exploratorio de la PFS evaluada por el investigador fue consistente con los resultados de la PFS analizados por el BICR.

Cuadro 20 Resultados de eficacia - OlympiAD (según el análisis del BICR)

	Tabletas de Lynparza (n = 205)	**Quimioterapia (n = 97)**
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	163 (80%)	71 (73%)
Mediana, meses	7.0	4.2
Razón de riesgo (95% IC)*	0.58 (0.43, 0.80)	
Valor de p†	0.0009	
Pacientes con enfermedad medible	n = 167	n = 66
Tasa de respuesta objetiva (95% IC) ‡	52% (44, 60)	23% (13, 35)
Supervivencia global		
Número de eventos (%)	130 (63%)	62 (64%)
Mediana, meses	19.3	17.1
Razón de riesgo (95% IC)*	0.90 (0.66, 1.23)	

* La razón de riesgo se derivó de una prueba estratificada de rangos logarítmicos, estratificada en función de la condición ER, PgR negativo versus ER y/o PgR positivo y quimioterapia previa (sí versus no).† En cuanto a la PFS, el valor de p (dos colas) se comparó con 0.05.‡ La respuesta se basó en repuestas confirmadas. La tasa de respuesta completa confirmada fue de 7.8% para Lynparza, en comparación con 1.5% para la rama con quimioterapia.

Figura 6:Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – OlympiAD



Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de Lynparza. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal frente a la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad (salpullido/dermatitis/ angioedema)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema nodosum, erupción cutánea, dermatitis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2023.