



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-102492036-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-102492036-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 autorización para importar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de OLAPARIB 100 mg y OLAPARIB 150 mg, para la especialidad medicinal denominada LYNPARZA, inscripto bajo Condiciones Especiales, certificado N° 58.049.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4° del Decreto N° 150/92, modificado por los Decretos N° 1890/92, 177/93 y las Reglamentaciones Conjuntas N° 470/92 y 268/92 y a la Disposición 4622/2012.

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

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

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar importar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de OLAPARIB 100 mg y OLAPARIB 150 mg, siendo las fórmulas cualicuantitativas: 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; siendo su país de origen: Estados Unidos; su país de procedencia: Reino Unido; establecimiento elaborador: Abbvie Limited, Carretera 2 Km 58, Cruce Davila, Barceloneta, Puerto Rico (PR) 00617, Estados Unidos de Norteamérica; establecimiento acondicionador: AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Reino Unido; Nombre de la razón social del establecimiento de control de calidad: ASTRAZENECA S.A. sito en Argerich 536, Haedo, Provincia de Buenos Aires.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de OLAPARIB 100 mg y OLAPARIB 150 mg, en las presentaciones de contenido por unidad de venta: Estuche 56 y 112 comprimidos recubiertos y siendo su envase primario: Blister ALU / ALU.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva forma farmacéutica y concentraciones autorizadas por el Artículo 1º serán de Venta Bajo Receta Archivada Autorizado Bajo Condiciones Especiales, que el período de vida útil es de: 36 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30° C, protegido de la luz.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2020-22852376-APN-DERM#ANMAT (100 mg), IF-2020-22852159-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-22851890-APN-DERM#ANMAT (150 mg), IF-2020-22852633-APN-DERM#ANMAT (150 mg); prospecto obrante en el documento IF-2020-22853348-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2020-22852887-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5º.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive en el Certificado N° 58.049, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6º.- Inscríbanse las nuevas concentraciones y forma farmacéutica autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-102492036-APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.20 17:31:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.20 17:32:40 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO
(ESTUCHE)

Lynparza®
Olaparib 100 mg
Comprimidos recubiertos
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía oral

Industria Estadounidense

Contenido del envase: 56 comprimidos recubiertos.

Venta bajo receta archivada

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: Núcleo 1: Copovidona K28, Silica coloidal anhidra; Núcleo 2: Manitol, Silica coloidal anhidra, Estearil fumarato de sodio; Recubrimiento: Hipromelosa 2910/6CP, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONDICION DE CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C en su envase original, para protegerlo de la humedad. Proteger de la luz.

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

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

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Lynparza® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca 


FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 16011 - M.P. 20189

Nota: Lo/s envase/s conteniendo 112 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102492036- -APN-DGA#ANMAT LYNPARZA Rotulo secundario 100 mg (125).pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:01:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:01:02 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO
Lynparza®
Olaparib 100 mg
Comprimidos recubiertos
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES



Vía oral

Industria Estadounidense

Lote N°

Vencimiento:


FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 M.P. 20180



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102492036- -APN-DGA#ANMAT LYNPARZA Rotulo primario 100 mg (129)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:00:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:01:31 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

(ESTUCHE)

Lynparza®
Olaparib 150 mg
Comprimidos recubiertos

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía oral

Industria Estadounidense

Contenido del envase: 56 comprimidos recubiertos.

Venta bajo receta archivada

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®** 150 mg contiene 150 mg de olaparib, Excipientes: Núcleo 1: Copovidona K28, Silica coloidal anhidra; Núcleo 2: Manitol, Silica coloidal anhidra, Estearil fumarato de sodio; Recubrimiento: Hipromelosa 2910/6CP, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro negro c.s.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO: Ver prospecto adjunto.

CONDICION DE CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C en su envase original, para protegerlo de la humedad. Proteger de la luz.

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

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

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Lynparza® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca 


FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado

M.N. 10911 - M.P. 20180

***Nota:** Lo/s envase/s conteniendo 112 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102492036- -APN-DGA#ANMAT LYNPARZA Rotulo secundario 150 mg (127)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:00:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:00:27 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Lynparza®
Olaparib 150 mg
Comprimidos recubiertos
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES



Vía oral

Industria Estadounidense

Lote N°
Vencimiento:


FARM JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18811 M.P. 28188



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102492036- -APN-DGA#ANMAT LYNPARZA Rotulo primario 150 mg (131)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:02:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:01:19 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

Lynparza®

Olaparib 100 mg

Olaparib 150 mg

Comprimidos recubiertos – vía oral

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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 BCRA1/2(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.

Cáncer de mama:

Lynparza® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tiene mutaciones germinales en BRCA1/2. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una

Última revisión interna: Sep-2019

IF-2020-14814013-APN-DEPM-ANMAT
FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180



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.

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 BCCA

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

Última revisión interna: Sep-2019

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
IF-2020-14814013-APN-~~DERM~~#ANMAT
M.N. 15611 - M.P. 20180

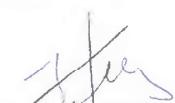


línea de quimioterapia basada en platino, en un ensayo Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. En este estudio 391 pacientes fueron aleatorizadas 2:1 para recibir **Lynparza**[®] (300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día) o placebo. Las pacientes fueron estratificadas 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**[®] 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

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIÁN FLORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 19911 - M.P. 20180

(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 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.

	Olaparib 300 mg comprimidos bd	Placebo
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	102:260 (39)	96:131 (73)
Mediana de tiempo (meses)	NA	13,8
HR (IC 95%) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Valor p (bilateral)	p<0,0001	
PFS2 (31% madurez)		
Número de acontecimientos: Número total de pacientes (%)	69:260 (39)	52:131 (40)
Mediana de tiempo (meses)	NA	41,9
HR (IC95%) ^b	0,50 (0,35-0,72)	
Valor p (bilateral)	P=0,0002	
TFST (49% madurez)		
Número de acontecimientos: Número de pacientes (%)	99:260 (38)	94:131 (72)
Mediana de tiempo (meses)	51,8	15,1
HR (IC 95%) ^c	0,30 (0,22-0,40)	
Valor p (bilateral)	P<0,0001	

^a 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.

^b 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.

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

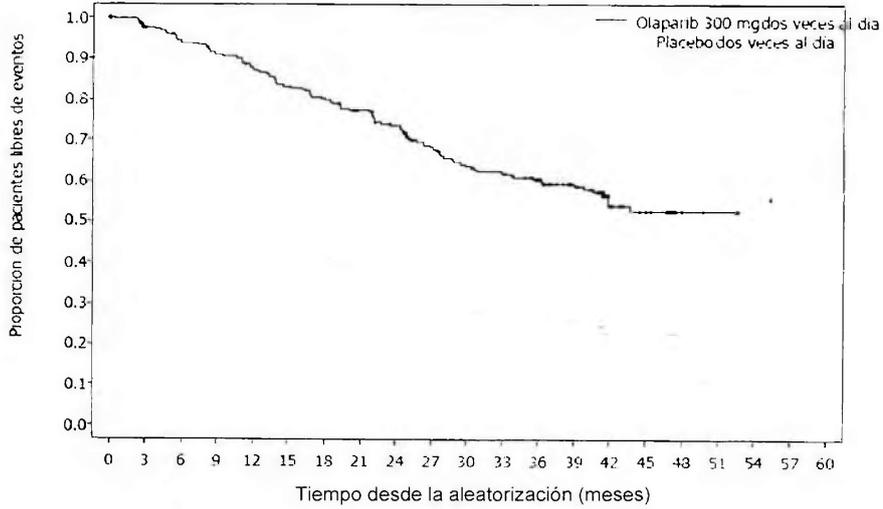
*No controlado para multiplicidad

^{bd} 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.

Última revisión interna: Sep-2019

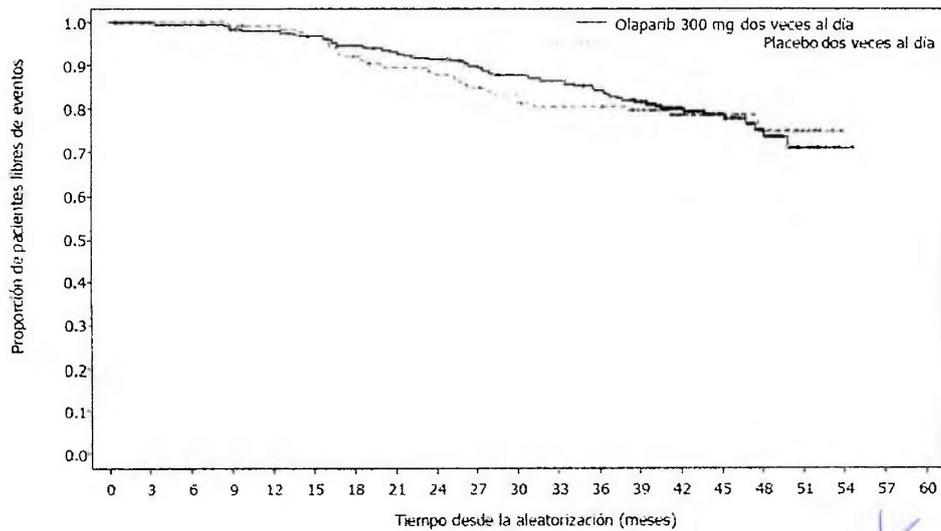

 FARM. JULIAN FIORI
 Director de Área de Derm#ANMAT
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15811 - M.P. 20100

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)



Última revisión interna: Sep-2019


 FARM. JULIÁN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 IF-2020-14814015-CAPN-DERM#ANMAT
 M.N. 15811 - M.P. 20180

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**® (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*® 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

Última revisión interna: Sep-2019

FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico APN-DERM
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15011 - M.P. 20180

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 *gBRCA1/2m* 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
PFS (63% madurez)		
Número de acontecimientos: número total de pacientes (%)	107:196 (55)	80:99 (81)
Mediana de tiempo (meses) (IC 95%)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC 95%) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
Valor p (bilateral)	$p < 0,0001$	

^a HR = Hazard Ratio. Un valor < 1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando 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

Última revisión interna: Sep-2019

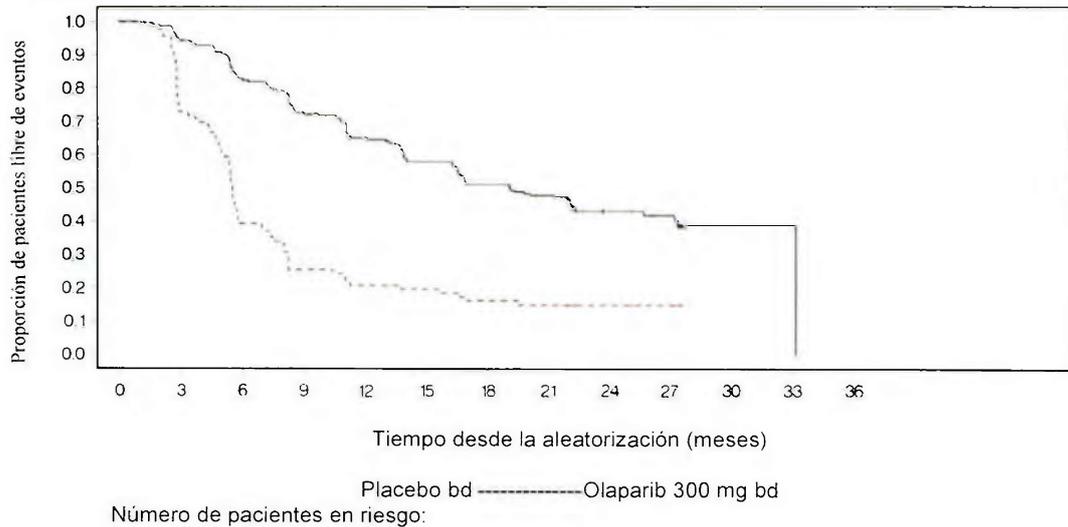

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.
IF_2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
M.N. 15611 - M.P. 20180

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT



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



196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg bd
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo bd

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.

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

* No controlado para multiplicidad

^a HR = Hazard Ratio. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó utilizando 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.

Última revisión interna: Sep-2019

FARM. JULIAN FIORI
 D.N. 2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180



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**[®] frente al 17% en el brazo de placebo. De las pacientes tratadas con **Lynparza**[®] que entraron en el ensayo con evidencia de enfermedad (lesiones diana o no diana al inicio), el 15,0% experimentó respuesta completa, en comparación con el 9,1% de las pacientes en el brazo placebo.

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

Estudio 19 (D0810C00019)

La seguridad y la eficacia de olaparib en el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario PSR, incluyendo pacientes con cáncer de trompa de Falopio o peritoneal primario, tras terapia con dos o más pautas de tratamiento previos de quimioterapia basada en platino, fue evaluada en un gran estudio Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (estudio 19). El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con cápsulas de **Lynparza**[®] (400 mg [8 x 50 mg cápsulas] dos veces al día) administrado hasta la progresión respecto a placebo en 265 (136 olaparib y 129 placebo) pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado PSR que estaban en respuesta (RC o RP) tras finalizar quimioterapia basada en platino. La variable principal fue PFS basada en la evaluación del investigador mediante los RECIST 1.0. Las variables secundarias de eficacia incluyeron OS, tasa de control de la enfermedad (DCR) definida como RC/RP + SD (enfermedad estable) confirmadas, HRQoL y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios de TFST y TSST.

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

Las pacientes con mutaciones *BRCA1/2* fueron identificadas mediante un test germinal en sangre utilizando un test local o 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

Última revisión interna: Sep-2019


FABIÁN JUAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 13611 - M.P. 20189

Página 67 de 132

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 ≥ 2 años, comparado con el 3,9% ($n=5/128$) de las pacientes con placebo. Aunque el número de pacientes era limitado, el 13,2% ($n=18/136$) de las pacientes en el grupo tratado siguieron recibiendo tratamiento durante ≥ 5 años, comparado con el 0,8% ($n=1/128$) en el grupo placebo.

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

En la Tabla 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.

Tabla53 Resumen de los resultados de los objetivos principales para todas las pacientes con cáncer de ovario PSR y para las pacientes *BRCA1/2*-mutadas y *BRCA1/2* wt/VUS en el estudio 19

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

10/11/2020 10:11:11 AM

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT

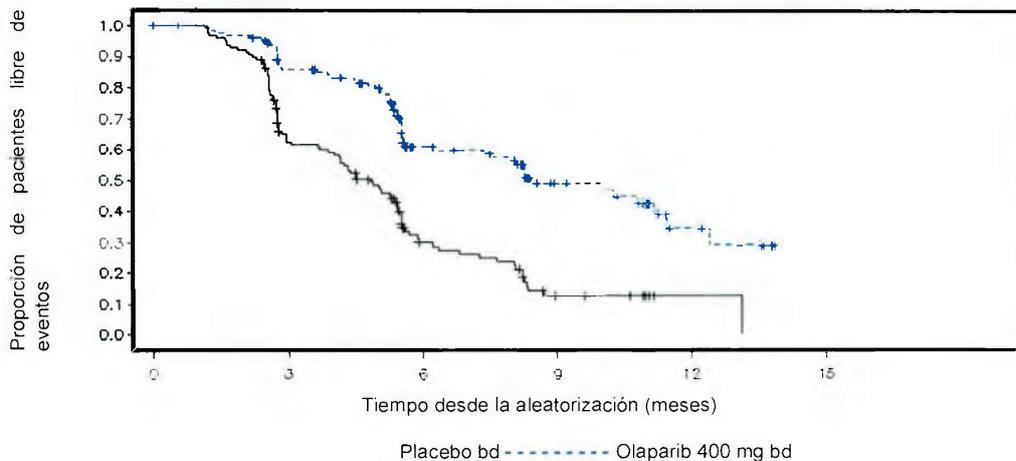


^a Todas las pacientes comprenden los siguientes subgrupos: *BRCA1/2* mutadas, *BRCA1/2 wt/VUS* y estatus *BRCA1/2* desconocido (11 pacientes con estatus desconocido, no mostrados como un subgrupo separado en la tabla).

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

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

Figura 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.

Última revisión interna: Sep-2019


 FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
 M.N. 15611 - M.P. 20180

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

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

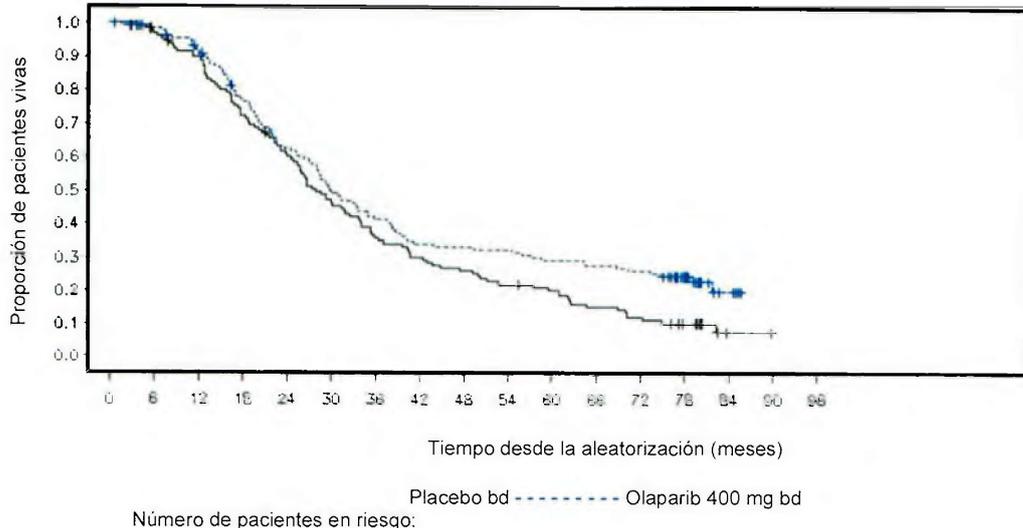
^a Todas las pacientes comprende los siguientes subgrupos: *BRCA1/2* mutadas, *BRCA1/2 wt/VUS* y estado *BRCA1/2* desconocido (11 pacientes con estado desconocido, no mostrado como un subgrupo separado en la tabla).

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

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

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

Figura 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≥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**[®] (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

Última revisión interna: Sep-2019

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
IF-2020-14814013-APN-**DERM**#ANMAT
AstraZeneca
M.N. 15611 - M.P. 20180

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
Género (%)		
Femenino	200 (98)	95 (98)
Masculino	5 (2)	2 (2)
Raza (%)		
Blanca	134 (65)	63 (65)
Asiática	66 (32)	28 (29)
Otra	5 (2)	6 (6)
Estado funcional ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Clasificación global de la enfermedad		
Metastásica	205 (100)	97 (100)
Localmente avanzada	0	0
Cáncer de mama metastásico de novo (%)	26 (13)	12 (12)
Estadio de receptores hormonales (5)		
HR +	103 (50)	49 (51)
TNBC	102 (50)	48 (49)
Tipo de mutación gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 y gBRCA2	4 (2)	0
>2 Sitios con metastásis (%)	159 (78)	72 (74)
Localización de la metastásis		
Solo ósea	16 (8)	6 (6)
Otra	189 (92)	91 (94)
Enfermedad medible (%)	167 (82)	66 (68)
Enfermedad con progresión en el momento de la aleatorización (%)	159 (78)	73 (75)
Grado del tumor al diagnóstico		
Bien diferenciado (G1)	5 (2)	2 (2)

Última revisión interna: Sep-2019


 FARM. JULIAN FIORI
 Médico - Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 19911 - M.P. 20180



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

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

Última revisión interna: Sep-2019

FARM. JULIÁN FIORI
 Director Técnico - APN-DE-
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 15611 - M.P. 20180

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

a Basado en un modelo de log Rank estratificado.

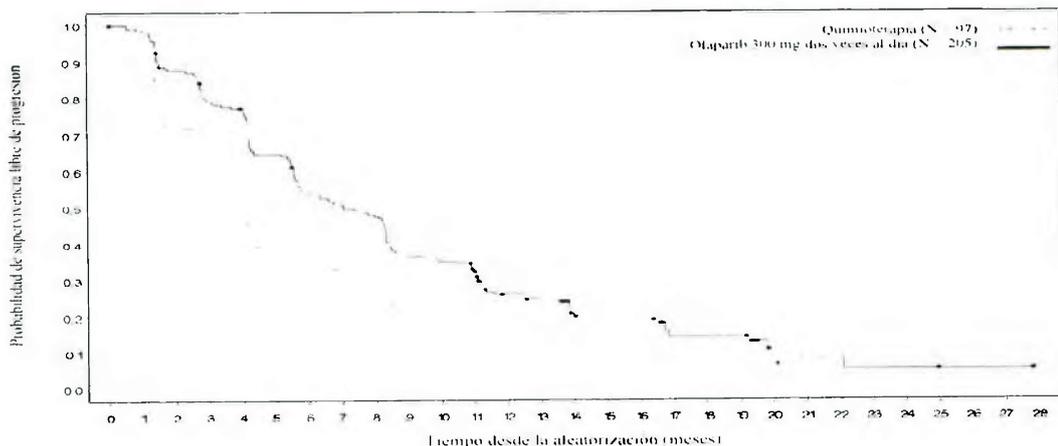
b Análisis post-hoc.

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

d Las respuestas confirmadas (por BICR) se definieron como respuestas registradas como RC/RP, confirmadas por imagen repetida al menos 4 semanas después de la visita en la que fue observada la respuesta por primera vez. En el brazo de olaparib el 8% de los pacientes con enfermedad medible tuvo respuesta completa frente al 1.5% en el brazo comparador: 74/167 (44%) de los pacientes en el brazo de olaparib tuvo respuesta parcial frente a 14/66 (21 %) en el brazo de quimioterapia. En el subgrupo de pacientes TNBC la ORR confirmada fue del 48% (41/86) en el brazo de olaparib y del 12% (4/33) para el comparador. En el subgrupo de pacientes HR+ la ORR confirmada fue del 57% (46/81) en el brazo de olaparib y del 33% (11/33) en el brazo comparador.

bd Dos veces al día; IC intervalo de confianza; DoR Duración de la respuesta; 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



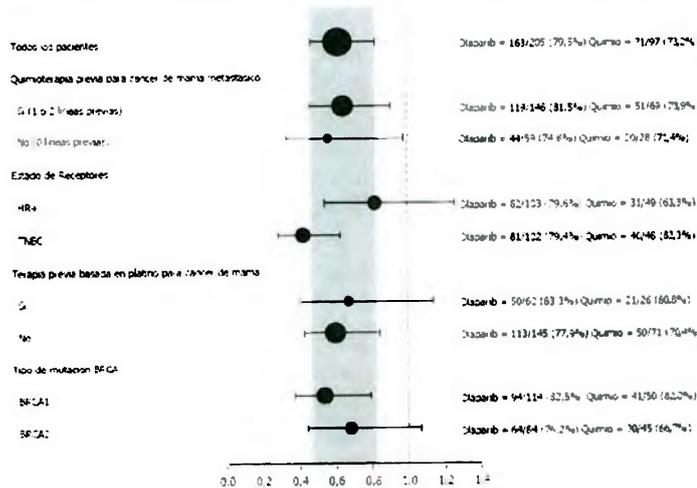
Última revisión interna: Sep-2019


 FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 IF-2020-414874013-APN-DERM#ANMAT
 M.N. 15611 - M.P. 20180

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



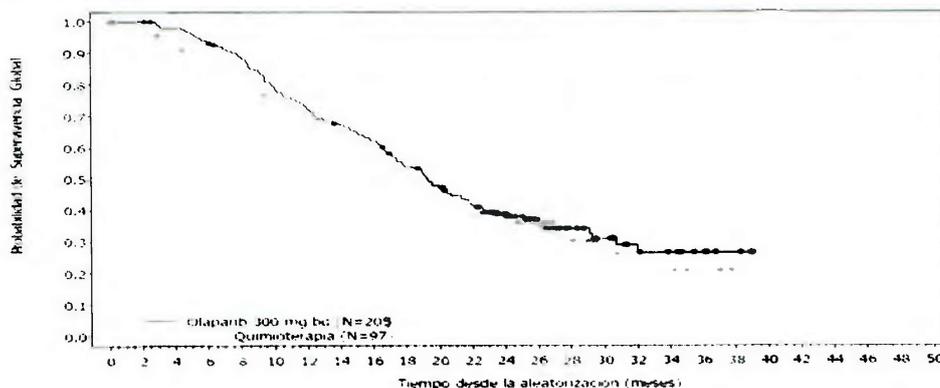
En un análisis post-hoc de subgrupos de pacientes que no habían progresado con quimioterapia distinta de platino, la mediana de PFS en el brazo de olaparib (n=22) fue de 8,3 meses (IC 95% 3,1-16,7) y 2,8 meses (IC 95% 1,4-4,2) en el brazo de quimioterapia (n= 16), con un HR de 0,54 (IC 95% 0,24-1,23). 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.

Última revisión interna: Sep-2019


 FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca SA
 IF-2020-14814013-APN-DERMI-ANMAT
 M.P. 29109



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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con **Lynparza®**, en todos los diferentes grupos de la población pediátrica en carcinoma de ovario (excluyendo rhabdomiosarcoma y tumores de células germinales) (Ver *Posología y modo de administración para información sobre el uso en la población pediátrica*).

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_{max} retrasada 2,5 horas y C_{max} reducida aproximadamente un 21%) pero no afectó significativamente a la extensión de la absorción de olaparib (AUC aumentado en un 8%). Consecuentemente, **Lynparza®** puede tomarse con independencia de las comidas (Ver *Posología y modo de administración*).

Distribución

Última revisión interna: Sep-2019


 FARM. JULIAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
 M.N. 15611 - M.P. 20180

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT

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

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

Biotransformación

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

Tras la administración oral de olaparib-¹⁴C a las pacientes, olaparib sin alterar fue responsable de la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma (70%) y fue el componente principal encontrado en orina y heces (15% y 6% de la dosis respectivamente). El metabolismo de olaparib es extenso. La mayoría del metabolismo fue atribuible a reacciones de oxidación con una serie de componentes producidos bajo posterior conjugación de 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 piperacín-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-¹⁴C, 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_{max} un 15% comparado con las pacientes con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), el AUC incrementó un 44% y la C_{max} un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda ajustar la dosis de **Lynparza**[®] en pacientes con insuficiencia renal moderada (Ver *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_{max} un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada



(Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la C_{max} disminuyó un 13%, comparado con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis de **Lynparza**® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Ver *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., anoftalmia, 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**® se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Detección de mutaciones BRCA1/2

Antes de iniciar **Lynparza**® para el tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario epitelial de alto grado (COE), cáncer de trompa de Falopio (CTF) o cáncer peritoneal primario (CPP), las pacientes deben tener confirmación de mutaciones germinales o somáticas dañinas o con indicios serios en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (BCRA) 1 o 2 utilizando un test válido.

No se requiere realizar el test BCRA1/2 antes de utilizar **Lynparza**® para el tratamiento de mantenimiento de la recaída del COE, CTF o CPP platino sensible, que responde de forma completa o parcial a terapia basada en platino.

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JOSUÁN FIORI
ID-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
Astrazeneca S.A.
M.N. 16611 - M.P. 20180

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT



Para el cáncer de mama metastásico con mutación germinal de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (gBRCA1/2), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) negativo, los pacientes deben tener confirmación de una mutación gBRCA 1/2 dañina o con indicios de serlo, antes de comenzar el tratamiento con **Lynparza**[®]. El estado de la mutación de gBRCA debe determinarse por un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado. Actualmente no hay datos de validación clínica del test BRCA1/2 en tumor. Para pacientes con mutaciones BRCA1/2 se debe realizar consejo genético de acuerdo a las regulaciones locales.

Posología

La dosis recomendada de **Lynparza**[®] es 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Los comprimidos de 100 mg están disponibles para la reducción de dosis.

Las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con recaída platino sensible (RPS), que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino deben iniciar el tratamiento con **Lynparza**[®] no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de su última dosis del esquema de tratamiento que contiene platino.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente. No existen datos de retratamiento con **Lynparza**[®] tras recaída posterior (Ver *Propiedades Farmacodinámicas*).

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 del cáncer de ovario en recaída platino-sensible

Para las pacientes con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, platino sensible, se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama HER2 negativo con mutación gBRCA1/2:

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

No hay datos de eficacia o seguridad de retratamiento de mantenimiento con **Lynparza**[®] tras la primera recaída o siguientes en pacientes con cáncer de ovario o de retratamiento de pacientes con cáncer de mama (ver *Propiedades farmacodinámicas*)

Diferencias importantes entre la posología de los comprimidos y las cápsulas de **Lynparza**[®].

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

Dosis olvidada

Si una paciente olvida una dosis de **Lynparza**[®], debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIAN E. FERRER
Dirección Técnica - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 16611 - M.P. 20180

12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT



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**[®] a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de **Lynparza**[®] a 150 mg (un comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) (Ver *Advertencias y Precauciones & Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

Lynparza[®] se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación A o B de Child-Pugh) (Ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

No se recomienda el uso de **Lynparza**[®] en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes.

Pacientes no caucásicas

Existen datos clínicos limitados en pacientes no caucásicas. No obstante, no es necesario ajuste de dosis en función de la raza (Ver *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**[®] en niños y adolescentes.

No se dispone de datos.

Modo de administración:

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT



Lynparza[®] se administra por vía oral.

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

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**[®], incluyendo el diagnóstico clínico y/o los hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia, generalmente leves o moderadas (CTCAE grado 1 ó 2). Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con **Lynparza**[®] hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por la terapia antineoplásica previa (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben ser \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**[®] y se debe iniciar un análisis hematológico adecuado. Si los parámetros sanguíneos continúan siendo clínicamente anormales tras 4 semanas de la interrupción de la dosis de **Lynparza**[®], es recomendable un análisis de la médula ósea y/o un análisis citogenético de sangre.

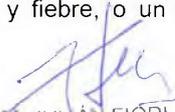
Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

La incidencia total de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con **Lynparza**[®] en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue $<1,5\%$ y la mayoría de los acontecimientos fueron mortales. La duración del tratamiento con olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de <6 meses a >2 años; los datos con más duración de exposición son limitados. Todas las pacientes presentaban factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido regímenes previos de quimioterapia basada en platino. Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de las notificaciones fueron en portadoras de la mutación germinal en el gen 1 ó 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (gBRCA1/2). La incidencia de casos de SMD/LMA fue similar en pacientes gBRCA1m y gBRCA2m (1,7% y 1,4%, respectivamente). Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o de displasia de médula ósea. Si durante el tratamiento con **Lynparza**[®] se confirma SMD y/o LMA, es recomendable que se interrumpa el tratamiento con **Lynparza**[®] y que se trate a la paciente adecuadamente.

Neumonitis

En ensayos clínicos se ha notificado neumonitis en $<1,0\%$ de las pacientes tratadas con **Lynparza**[®], incluyendo acontecimientos mortales. Los informes de neumonitis carecían de un patrón clínico coherente y se confundían con varios factores de predisposición (cáncer y/o metástasis en pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, antecedentes de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previas). Si las pacientes presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos tales como disnea, tos y fiebre, o un hallazgo

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico, Apoderado
HF-2020-148/4013-APN-DERM#ANMAT
AstraZeneca S.A.
M.N. 15011 - M.P. 20180



radiológico anormal de tórax, se debe interrumpir el tratamiento con **Lynparza**[®] e iniciar una rápida investigación. Si se confirma neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento con **Lynparza**[®] y tratar a la paciente adecuadamente.

Toxicidad embriofetal

Según su mecanismo de acción (inhibición de PARP), **Lynparza**[®] podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada en humanos de 300 mg dos veces al día.

Embarazo/anticoncepción

Lynparza[®] no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con **Lynparza**[®], durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**[®]. Se 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**[®] (Ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

Interacciones

No se recomienda la administración concomitante de **Lynparza**[®] 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**[®] (Ver *Posología y modo de Administración & Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

No se recomienda la administración concomitante de **Lynparza**[®] con inductores potentes o moderados del CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo **Lynparza**[®] precise tratamiento con un inductor potente o moderado del CYP3A, el médico prescriptor debe tener en cuenta que la eficacia de **Lynparza**[®] puede reducirse substancialmente (Ver *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**[®] en monoterapia no es adecuada para la combinación con medicamentos antineoplásicos mielosupresores.

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

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

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

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la C_{max} media de olaparib un 42% (90% IC: 33-52%) y el AUC medio un 170% (90% IC: 144-197%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (p. ej., itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados (p. ej., eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) de esta isoenzima con **Lynparza**[®] (Ver *Advertencias y precauciones*). Si es

Última revisión interna: Sep-2019

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT

FABIO JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 18911 P. 20180
Página 97 de 132

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

Un estudio clínico para evaluar el impacto de rifampicina, un inductor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib disminuye la C_{max} media de olaparib un 71% (90% IC: 76-67%) y el AUC medio un 87% (90% CI: 89-84%). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inductores potentes conocidos de esta isoenzima (p. ej., fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, hierba de San Juan) con **Lynparza**[®], ya que es posible que la eficacia de **Lynparza**[®] pueda reducirse sustancialmente. No se ha establecido la magnitud del efecto de los inductores de moderados a potentes (p.ej., efavirenz, rifabutina) sobre la exposición a olaparib, por lo que no se recomienda la administración concomitante de **Lynparza**[®] con estos medicamentos (Ver *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 (IC₅₀=76 µM), por lo tanto, no puede excluirse que olaparib pueda causar interacciones farmacológicas relevantes con sustratos de P-gp (por ej. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digoxina y colchicina). Se recomienda realizar una monitorización clínica adecuada a las pacientes que reciben de forma concomitante este tipo de medicamentos.

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

Combinación con anastrozol, letrozol y tamoxifeno

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Última revisión interna: Sep-2019



Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando **Lynparza**[®] y no deben estar embarazadas al inicio del tratamiento. Antes del tratamiento se debe realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**[®] (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**[®] 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**[®].

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y efectos en la supervivencia embrionofetal 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**[®] no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**[®]. (Ver párrafo anterior: "Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres", para información adicional sobre los métodos anticonceptivos y las pruebas de embarazo.)

Lactancia

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

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

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

Incompatibilidades:

No presenta.

Última revisión interna: Sep-2019

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 19611 - M.P. 20189
Página 101 de 132

101

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Lynparza[®] en monoterapia se ha asociado con reacciones adversas generalmente de gravedad leve o moderada (CTCAE grado 1 ó 2) y por lo general no requieren interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron **Lynparza**[®] en monoterapia las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (≥10%) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, fatiga, cefalea, disgeusia, disminución del apetito, mareo, dolor en la parte superior del abdomen, tos, disnea, y anemia, neutropenia, trombocitopenia y leucemia.

Las reacciones adversas de grado ≥3 que ocurrieron en >2% de los pacientes fueron anemia (16%), neutropenia (6%), fatiga/astenia (6%), leucopenia (3%), trombocitopenia (2%) y vómitos (2%).

Las reacciones adversas que mas frecuentemente ocasionaron interrupciones y/o reducciones de la dosis fueron anemia (13,9%), vómitos (7,1%), náuseas (6,6%), fatiga/astenia (6,1%) y neutropenia (5,8%). Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la discontinuación definitiva fueron anemia (1,3%), náuseas (0,8%) y trombocitopenia (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

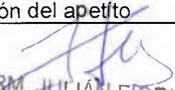
El perfil de seguridad se basa en los datos combinados de 1826 pacientes con tumores sólidos tratadas con **Lynparza**[®] en monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron **Lynparza**[®] en monoterapia, con exposición conocida, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran en la Tabla 5 mediante la Clasificación de Órganos y del Sistema (COS) MedDRA y después por el nivel de término preferido MedDRA. Dentro de cada COS, los términos preferidos se ordenan por orden decreciente de frecuencia y de gravedad. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1000); muy raras (<1/10.000); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5 Tabla de reacciones adversas

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones Adversas	
	Frecuencia de CTCAE todos los grados	Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Muy frecuentes Anemia ^a , Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Frecuentes Linfopenia ^a	Muy frecuentes Anemia ^a Frecuentes Neutropenia ^a , Trombocitopenia ^a , Leucopenia ^a Poco frecuentes Linfopenia ^a
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Exantema ^a Poco frecuentes Hipersensibilidad ^a , Dermatitis ^a	-
Trastornos del metabolismo y de	Muy frecuentes Disminución del apetito	Poco frecuentes Disminución del apetito

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca
IF-2020-14814013-APN-DERM-ANMAT
M.N. 19911 - M.P. 20180

la nutrición		
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareo, Cefalea, Disgeusia	Poco frecuentes Mareo, Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Tos ^a , Disnea ^a	Frecuentes Disnea ^a Poco frecuentes Tos ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas, Dispepsia, Dolor en la parte superior del abdomen Frecuentes Estomatitis ^a	Frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas Poco frecuentes Estomatitis ^a , Dolor en la parte superior del abdomen
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)	Frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)
Exploraciones complementarias	Frecuentes Aumento de creatinina en sangre Poco Frecuentes Elevación del volumen corpuscular medio	Poco frecuentes Aumento de creatinina en sangre

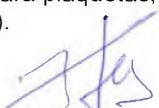
a- Anemia incluye los términos preferidos (TPs) de anemia, anemia macrocítica, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos, eritropenia, disminución del hematocrito, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica; Neutropenia incluye TPs de neutropenia febril, agranulocitosis granulocitopenia, disminución del recuento de granulocitos granulocitopenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia febril, infección neutropénica y sepsis neutropénica; Trombocitopenia incluye TPs de trombocitopenia, disminución del recuento de plaquetas, disminución de la producción de plaquetas y disminución del plaquetocrito; Leucopenia incluye TPs de leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos; Linfopenia incluye TPs de leucopenia, disminución del recuento de Linfocitos B; Tos incluye TPs de tos y tos productiva; Exantema incluye TPs de exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema exfoliativo y eritema generalizado. Hipersensibilidad incluye TPs de hipersensibilidad e hipersensibilidad al medicamento. Dermatitis incluye TPs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa; Disnea incluye TPs de disnea y disnea de esfuerzo; Estomatitis incluye TPs de úlcera aftosa, ulceración de la boca y estomatitis.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas fueron generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2). No obstante, se notificaron acontecimientos CTCAE grado 3 y superior. La anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado ≥ 3 notificada en ensayos clínicos. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de anemia fue aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimientos CTCAE grado ≥ 3). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (Ver *Posología y modo de administración*) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En estudios clínicos con la formulación en comprimidos, la incidencia de reacciones adversas de anemia fue del 38,8% (CTCAE grado ≥ 3 17,4%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 15,7%, 10,8% y 1,9%, respectivamente. El 20,9 % de las pacientes tratadas con olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las disminuciones en la hemoglobina. En los ensayos clínicos con **Lynparza**[®] la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado ≥ 2 respecto al valor inicial fue del 20% para hemoglobina, del 20% para neutrófilos absolutos, del 5% para plaquetas, del 30% para linfocitos y del 20% para leucocitos (todo porcentaje aproximado).

Última revisión interna: Sep-2019


 FARM. JULIÁN FIORI
 D. N.º 14814013, APN-DERM#ANMAT
 AstraZeneca S.A.
 M.N. 19917 - M.P. 29189



La incidencia de elevaciones en el volumen corpuscular medio desde valores inicialmente bajos o normales hasta por encima del LSN, fue aproximadamente del 55%. Los niveles parecían volver a la normalidad después de la interrupción del tratamiento y no parecían tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda realizar pruebas al inicio, seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de ese momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir la interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional (Ver *Posología y modo de administración & Advertencias y Precauciones*).

Otros hallazgos de laboratorio

En ensayos clínicos con **Lynparza**[®], la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado ≥ 2 respecto al valor inicial de creatinina en sangre, fue aproximadamente del 10%. Los datos de un estudio controlado con placebo, doble ciego, mostraron una mediana de incremento de hasta el 23% con respecto al valor inicial, permaneciendo constante a lo largo del tiempo y volviendo al valor inicial después de la interrupción del tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. El 90% de las pacientes tenían valores de creatinina de CTCAE grado 0 al inicio y el 10% eran de CTCAE grado 1 al inicio.

Toxicidad gastrointestinal

Generalmente se comunicaron náuseas muy temprano, con la primera aparición durante el primer mes del tratamiento con **Lynparza**[®] en la mayoría de las pacientes. Se comunicaron vómitos temprano, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses del tratamiento con **Lynparza**[®] en la mayoría de las pacientes. Se notificó que, tanto las náuseas como los vómitos, eran intermitentes para la mayoría de las pacientes y que pueden manejarse mediante interrupción de la dosis, reducción de la dosis y/o con terapia antiemética. No es necesaria profilaxis antiemética.

En el tratamiento de mantenimiento de primera línea para cáncer de ovario, las pacientes experimentaron como acontecimientos adversos náuseas (77% con olaparib, 38% con placebo), vómitos (40% con olaparib, 15% con placebo), diarrea (34% con olaparib, 25% con placebo) y dispepsia (17% con olaparib, 12% con placebo). Los acontecimientos de náuseas causaron la suspensión en el 2,3% de las pacientes en tratamiento con olaparib (CTCAE Grado 2) y en el 0,8% de las pacientes tratadas con placebo (CTCAE Grado 1); el 0,8% y 0,4% de las pacientes en tratamiento con olaparib suspendieron el tratamiento debido a vómitos y dispepsia de grado bajo (CTCAE Grado 2), respectivamente. Ninguna paciente con placebo suspendió el tratamiento debido a vómitos o dispepsia. Los acontecimientos de náuseas causaron interrupción y reducción de la dosis en el 14% y el 4% respectivamente, de las pacientes en tratamiento con olaparib. Los acontecimientos de vómitos causaron la interrupción en el 10% de las pacientes en tratamiento con olaparib: ninguna paciente en tratamiento con olaparib experimentó vómitos que causaran reducción de la dosis.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

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

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

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. 14814013-APN-DERM#ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18811 - M.F. 20189
Página 107 de 132



no se notificaron reacciones adversas inesperadas. No se han establecido los síntomas de sobredosis y no hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con **Lynparza**[®]. En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y deben tratar a la paciente sintomáticamente.

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**[®] 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**[®] 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 por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. - Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.

Última revisión interna: Sep-2019

IF-2020-14814013-APN-DERM-30#ANMAT

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 15611

M.P. 20180

Página 109 de 132



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102492036- -APN-DGA#ANMAT LYNPARZA Prospecto 100 mg y 150 mg (51-109)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 59 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:02:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:02:52 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

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

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

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* (BReast CAncer).

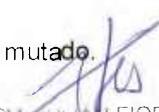
Para qué se utiliza Lynparza®

Lynparza® se utiliza para el tratamiento de:

- **cáncer de ovario (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.

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIAN FIORI
Directo. Técnica - Apoderado
Astrazeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

- **cáncer de ovario que ha vuelto a aparecer (recurrente).** Puede utilizarse después que el cáncer haya respondido a tratamiento previo con quimioterapia estándar basada en platino.
- **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.

2. Qué necesita saber antes de utilizar Lynparza®

No tome Lynparza®

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

No tome **Lynparza®** si algo de lo anterior es aplicable a usted. Si no está segura, 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 usted tiene un recuento sanguíneo bajo en los análisis. Éste puede ser un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), de glóbulos blancos (neutropenia) o de plaquetas (trombocitopenia). Ver *Posibles efectos adversos*, para más información sobre los mismos. Esta sección incluye los signos y síntomas a los que usted necesita prestar atención (fiebre o infección, hematomas o sangrado). Raramente, estos pueden ser un signo de un problema más grave de la médula ósea tal como “Síndrome Mielodisplásico” (SMD) o “Leucemia Mieloide Aguda” (LMA). Su médico puede querer analizar su médula ósea para comprobar estos problemas.
- 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®** comunicaron inflamación de los pulmones (neumonitis). La neumonitis es una enfermedad grave que a menudo puede requerir tratamiento en el hospital.

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®**.

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® 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®** puede afectar la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre **Lynparza®**.

No tome **Lynparza®** 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 - utilizados para las infecciones por hongos
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - utilizados para las infecciones bacterianas

- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, neviraparina, efavirenz- utilizados para las infecciones víricas, incluyendo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - utilizados para las infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis (TB)
- fenitoina, 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 1 mes 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 1 mes 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

Última revisión interna: Sep-2019


IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
EARN, FLOBI, FLOBI, FLOBI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 16011 = M.P. 20100

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 ó 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.

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.

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 sí:

- 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.

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.

Si olvidó tomar **Lynparza**[®]

Última revisión interna: Sep-2019

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT

FARRI, JULIAN FIORI

Director Técnico - Apoderado

AstraZeneca S.A.

Página 17 de 132 M.P. 20180

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

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 cardiaco 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)

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

[Faint header text]

[Faint vertical text]

2021/04/20
12:30

- 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 caducidad 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.

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180



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

Lynparza[®] se presenta en envases que contienen 56 comprimidos recubiertos (7 blísteres de 8 comprimidos cada uno) 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.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires, Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.

Última revisión interna: Sep-2019


FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.

M.N. 16911 - M.P. 29:99

IF-2020-14814013-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-102492036- -APN-DGA#ANMAT LYNPARZA Información para el paciente 100 mg y 150 mg (111-123)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:01:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.02 22:02:22 -03:00