



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-83100759-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-83100759-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LYNPARZA / OLAPARIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, OLAPARIB 50 mg; aprobado por Certificado N° 58.048.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, y Disposiciones N°: 4622/2012, 5904/96 y Circular N° 004/13.

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

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

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LYNPARZA / OLAPARIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, OLAPARIB 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-14707800-APN-DERM#ANMAT; y los

nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-14707700-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.048, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-83100759-APN-DGA#ANMAT

ML

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.04.05 17:14:37 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.04.05 17:14:40 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO  
(Prospecto para prescribir)**

**Lynparza®  
Olaparib 50 mg  
Cápsulas**

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

*Este medicamento ha sido aprobado BAJO CONDICIONES ESPECIALES, está por lo tanto sujeto a un seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de información sobre seguridad y datos de efectividad. (Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad). Estos datos serán presentados por el laboratorio ante la reinscripción al año del producto. Se solicita a los médicos tratantes aportar la documentación necesaria.*

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

**COMPOSICIÓN:**

Cada cápsula contiene: Olaparib 50 mg. Excipientes: Contenido en la cápsula: lauril macrogol-32 glicéridos; Cubierta de la cápsula: hipromelosa, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio; Tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antineoplásicos  
Código ATC: L01XX46

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

**Lynparza®** está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario seroso de alto grado recaído, con *BRCA* mutado y sensible al platino (incluyendo trompas de Falopio o peritoneal primario), que estén respondiendo (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia a base de platino.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

**Propiedades farmacodinámicas:**

*Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos*

**Lynparza®** es un potente inhibidor de las enzimas de la poli (ADP-ribosa) polimerasa humana (PARP-1, PARP-2 y PARP-3); y ha demostrado inhibir el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y crecimiento tumoral *in vivo* ya sea como un tratamiento único o en combinación con quimioterapias establecidas.

Las PARP se requieren para la reparación eficiente de las rupturas de una sola cadena de ADN, y un aspecto importante de la reparación inducida por PARP requiere que después de la modificación de la cromatina, la PARP se modifique a sí misma y se disocie del ADN para facilitar el acceso a las enzimas de reparación por escisión de base (BER). Cuando **Lynparza®** se une al sitio activo de PARP asociada al ADN, previene la disociación de PARP y la atrapa en el ADN, bloqueando así la reparación. En las células replicadoras, esto ocasiona las rupturas de doble cadena de ADN (DSB) cuando las bifurcaciones de replicación se encuentran con el aducto de ADN-PARP. En células normales, la reparación de recombinación homóloga (HRR), la cual requiere de genes funcionales *BRCA* 1 y 2, es efectiva para reparar estas rupturas de doble cadena de ADN. En la ausencia de *BRCA*1 o 2 funcionales, las DSB de ADN no

se pueden reparar por medio de la HRR. En su lugar, se activan vías alternativas propensas a errores, tales como la vía de recombinación no homóloga (NHEJ), lo que lleva a una inestabilidad genómica aumentada. Después de varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles intolerables y resultar en la muerte de células cancerosas, dado que estas tienen una alta carga de daños en el ADN en comparación con las células normales.

En modelos *in vivo* deficientes de *BRCA*, olaparib administrado después del tratamiento con platino dio como resultado un retraso en la progresión del tumor y un aumento en la supervivencia global en comparación con el tratamiento con solo platino.

#### *Detección de la mutación BRCA*

Se han utilizado tests locales o centrales en muestras de sangre o tumorales para las mutaciones BRCA 1/2 en diferentes estudios. Dependiendo del test y del consenso internacional de clasificación utilizados, las mutaciones BRCA1/2 han sido identificadas como dañinas/con indicios de ser dañinas o patogénicas/probablemente patogénica. El test genético debe ser realizado por un laboratorio con experiencia utilizando un test validado.

#### *Eficacia clínica*

Se estudió la seguridad y eficacia de olaparib como tratamiento de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario PSR, después del tratamiento con dos o más esquemas que contenían platino en un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase II controlado con placebo (Estudio 19). El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib administrado hasta la progresión respecto al grupo sin tratamiento de mantenimiento en 265 pacientes (136 olaparib y 129 placebo) que estaban en respuesta (RC [respuesta completa] o RP [respuesta parcial]) después de completar una quimioterapia que contenía platino. El criterio de valoración primario fue SLP (supervivencia libre de progresión) con base en la evaluación del investigador utilizando RECIST 1.0, y/o por el criterio CA-125 definido por el "Gynecologic Cancer InterGroup" (GCIg) (al menos un 50% de reducción en los niveles de CA-125 desde la última muestra previa al tratamiento, confirmado 28 días después) tras finalizar dos o más tratamientos previos de quimioterapia basada en platino. La variable principal era la SLP (supervivencia libre de progresión) basada en la evaluación del investigador mediante los RECIST 1.0.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron SG (sobrevivencia global), DCR (tasa de control de la enfermedad) definida como RC/RP+SD (enfermedad estable), CVRS (calidad de vida relacionada con la salud) y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios del tiempo al primer tratamiento subsecuente o muerte (TFST) y del tiempo al segundo tratamiento subsecuente o muerte (TSST- una aproximación de PFS2).

Solamente se reclutaron pacientes PSR que tuvieran respuesta al término de la quimioterapia a base de platino y cuya enfermedad haya sido recurrente luego de 6 meses después del término de la penúltima quimioterapia previa a base de platino. Las pacientes no podían haber recibido olaparib previamente ni otro tratamiento inhibidor de la PARP. Las pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el esquema inmediatamente previo a la aleatorización.

Las pacientes fueron aleatorizadas en el estudio una mediana de 40 días después de completar su quimioterapia final de platino. La mediana de regímenes previos de quimioterapia de las pacientes fue de 3 (intervalo 2-11) y 2,6 quimioterapias previas que contenían platino (intervalo 2-8). El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y >6-12 meses en el 40%. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 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.

Las pacientes del grupo de olaparib siguieron recibiendo tratamiento más tiempo que las del grupo de placebo. Un total de 32 (23,5%) pacientes recibieron tratamiento durante >2 años en el grupo de olaparib en comparación con 5 (3,9%) pacientes en el grupo de placebo. Un total de 18 (13,2%) pacientes recibieron tratamiento durante  $\geq$  5 años en el grupo olaparib en comparación con 1 (0,8%) paciente en el grupo placebo. El estudio cumplió su objetivo principal de mejora estadísticamente significativa de la SLP para la monoterapia de mantenimiento con olaparib en comparación con placebo, en la población general (mediana de 8,4 meses para olaparib frente a 4,8 meses para placebo, HR 0.35; IC de 95% 0.25-0.49;  $p < 0.00001$ ). En el análisis final de OS 79% de madurez, el HR comparando olaparib con placebo fue de 0,73 (IC del 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 a 27,8 meses para placebo).

El análisis de subgrupo preplanificado por estado de mutación BRCA, identificó a las pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado ( $n=136$ , 51,3%) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib. El reclutamiento no requería evidencia de mutación BRCA1/2 (el estado de mutación BRCA para algunas pacientes fue determinado retrospectivamente). Los datos de pacientes con tumores con mutación BRCA somática son limitados; 10 pacientes en el brazo de olaparib y 10 pacientes en el brazo placebo fueron definidas como portadoras de mutación somática BRCA1/2. No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupo.

En pacientes con BRCA mutado ( $n=136$ ) hubo una mejora estadísticamente significativa en SLP, TFST y TSST. La mediana de mejora en SLP fue de 6.9 meses sobre el placebo (HR 0.18; IC de 95% 0.10-0.31;  $p < 0.00001$ ; mediana 11.2 vs. 4.3 meses). El tiempo desde la aleatorización al inicio de la primera terapia subsecuente o muerte (TFST) fue 9.4 meses más largo para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0.33; IC de 95% 0.22-0.50;  $p < 0.00001$ ; mediana 15.6 meses vs. 6.2 meses). El tiempo desde la aleatorización al inicio de la segunda terapia subsecuente o muerte (TSST) fue 6.1 meses más largo para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0.43; IC de 95% 0.29-0.64;  $p = 0.00003$ ; mediana 21.4 meses vs. 15.3 meses). Para la variable secundaria de OS, el HR para olaparib frente a placebo fue de 0,62 (IC al 95% 0,42-0,93;  $p = 0,02140$ ; mediana de 34,9 meses frente a 30,2 meses) (Tabla 1). En el grupo tratado con olaparib, el 28,4% de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante  $\geq 2$  años y el 14,9% durante  $\geq 5$  años. En el grupo tratado con placebo, el 8,1% de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante  $\geq 2$  años y el 1,6% durante  $\geq 5$  años. En la población BRCA-mutada, el índice de control de la enfermedad a las 24 semanas era del 57% y del 24% para las pacientes de los grupos de olaparib y placebo, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre olaparib y placebo en los síntomas notificados por las pacientes o HRQoL, medibles por las tasas de mejora y empeoramiento en el Índice de Síntomas Ováricos FACT/NCCN (FOSI), Índice del Resultado del Ensayo (TOI) y Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-Cuestionario sobre el cáncer de ovario (FACT-O total). Los hallazgos clave de eficacia del estudio 19 para pacientes BRCA mutadas se presentan en la Tabla 1, y las Figuras 1 y 2.

**Tabla 1 Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con cáncer de ovario PSR con BRCA mutado en el Estudio 19**

| SLP                                    | N<br>(acontecimientos<br>/pacientes) (%) | Mediana de la<br>SLP (meses) | HR <sup>a</sup> | IC al 95% | Valor p  |
|--|--|------------------------------|-----------------|-----------|----------|
| Olaparib 400<br>mg dos veces<br>al día | 26/74 (35%)                              | 11,2                         | 0,18            | 0,10-0,31 | <0,00001 |
| Placebo                                | 46/62 (74%)                              | 4,3                          |                 |           |          |

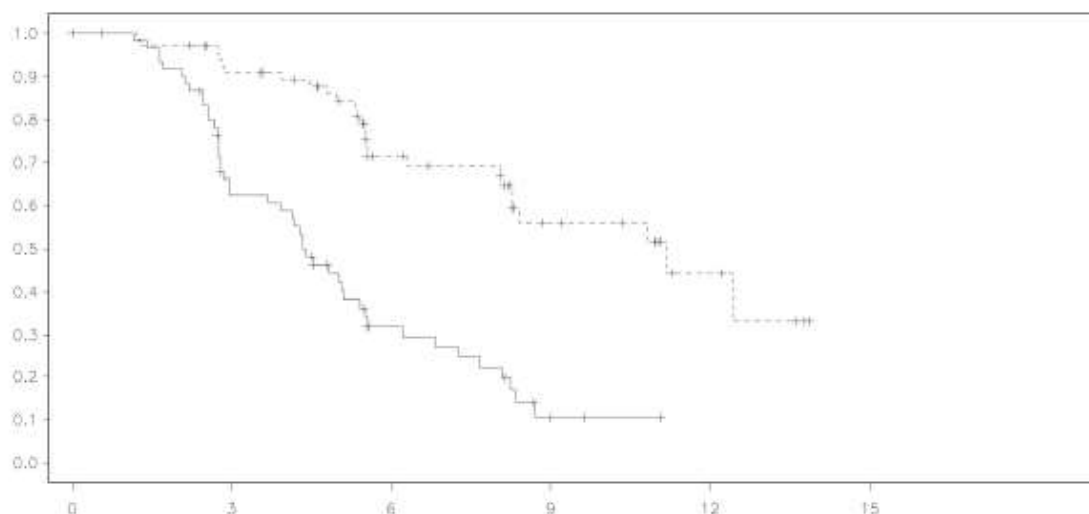
| TSST- una aproximación de la SLP2 | N           | Mediana del TSST (meses) | HR <sup>a</sup> | IC al 95% | Valor p |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|-----------|---------|
| Olaparib 400 mg dos veces al día  | 53/74 (72%) | 21,4                     | 0,43            | 0,29-0,64 | 0,00003 |
| Placebo                           | 56/62 (90%) | 15,3                     |                 |           |         |
| SG interina (madurez del 52%)     | N           | Mediana de la SG (meses) | HR <sup>a</sup> | IC al 95% | Valor p |
| Olaparib 400 mg dos veces al día  | 49/74 (66%) | 34,9                     | 0,62            | 0,42-0.93 | 0,02140 |
| Placebo <sup>b</sup>              | 50/62 (81%) | 30,2                     |                 |           |         |

<sup>a</sup> No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para los análisis de subgrupos. HR= Cociente de riesgos. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó con un modelo de regresión de Cox con factores para tratamiento, ascendencia étnica, sensibilidad a platino y respuesta a la última terapia con platino.

<sup>b</sup> Aproximadamente un cuarto de las pacientes tratadas con placebo en el subgrupo con *BRCA* mutado (14/62; 22.6%) recibió un inhibidor de PARP subsecuente.

<sup>N</sup> Número de eventos/número de pacientes aleatorizados; SG sobrevida global; SLP supervivencia libre de progresión; IC intervalo de confianza; TSST Tiempo desde la aleatorización hasta el principio de la segunda terapia siguiente o fallecimiento.

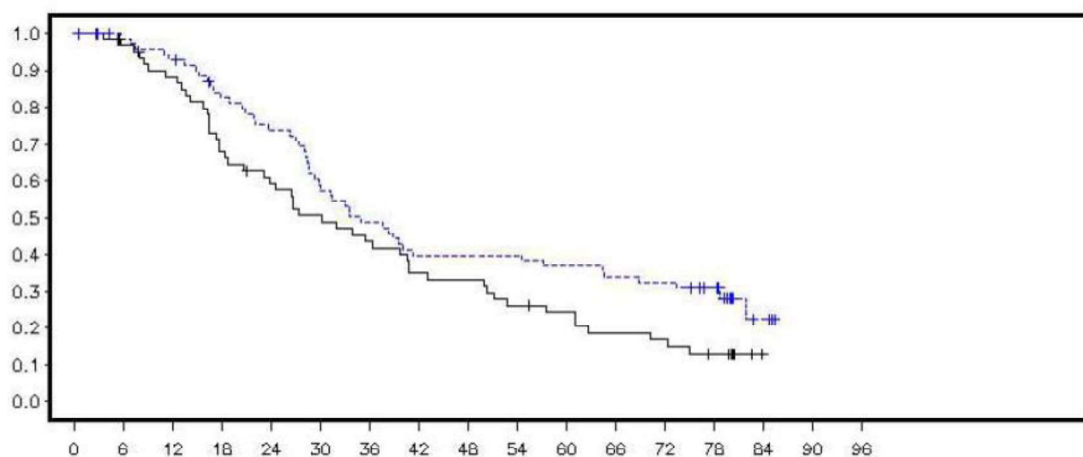
**Figura 1 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en pacientes *BRCA* mutadas (madurez del 53%-evaluación del investigador)**



|            |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|----|----|
| meses      | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 |
| n-olaparib | 74 | 59 | 34 | 15 | 5  | 0  |
| n-placebo  | 62 | 35 | 13 | 2  | 0  | 0  |

-----olaparib 400 mg, dos veces al día \_\_\_\_\_placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=SLP (supervivencia libre de progresión), n-olaparib=número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

**Figura 2 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la SG en pacientes *BRCA* mutadas (madurez del 73%)**



|            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| meses      | 0  | 6  | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 | 90 | 96 |
| n-olaparib | 74 | 69 | 65 | 56 | 50 | 39 | 33 | 27 | 27 | 27 | 25 | 23 | 22 | 16 | 3  | 0  | 0  |
| n-placebo  | 62 | 58 | 52 | 40 | 34 | 29 | 25 | 20 | 19 | 15 | 13 | 10 | 9  | 6  | 0  | 0  | 0  |

|            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| meses      | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 |
| n-olaparib | 74 | 71 | 69 | 67 | 65 | 62 | 56 | 53 | 50 | 48 | 39 | 36 | 26 | 12 | 7  | 0  | 0  | 0  |
| n-placebo  | 62 | 62 | 58 | 52 | 50 | 46 | 39 | 36 | 33 | 29 | 29 | 27 | 21 | 10 | 4  | 0  | 0  | 0  |

----Olaparib 400 mg, dos veces al día \_\_\_\_placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=SG (supervivencia global), n-olaparib= número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

En el Estudio 19, se identificaron 20 pacientes con una mutación somática tumoral *BRCA* (una mutación en el tumor, pero no en la línea germinal). Los datos limitados para estas pacientes con mutación somática tumoral *BRCA* (*sBRCA*) muestran que menos pacientes tratadas con olaparib notificaron eventos de progresión o fallecimiento en comparación con placebo (Tabla 2).

**Tabla 2 Resumen de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global: población *sBRCA* mutada en el Estudio 19**

|                                  | N<br>eventos/pacientes<br>(%) |
|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>SLP</b>                       |                               |
| Olaparib 400 mg dos veces al día | 3/10 (30%)                    |
| Placebo                          | 8/10 (80%)                    |
| <b>OS</b>                        |                               |
| Olaparib 400 mg dos veces al día | 6/10 (60%)                    |
| Placebo                          | 8/10 (80%)                    |

#### Población pediátrica

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

#### Propiedades farmacocinéticas:

La farmacocinética de olaparib en la dosis de 400 mg dos veces al día se caracteriza por una depuración aparente en plasma de ~8.6 l/h, un volumen de distribución aparente de ~167 l y una semivida terminal de 11.9 horas.

#### **Absorción**

Después de la administración oral de olaparib mediante la formulación en cápsula, la absorción es rápida con concentraciones pico de plasma típicamente alcanzadas entre 1 y 3 horas después de la dosificación. No hay acumulación marcada en dosis múltiples, con exposiciones en estado de equilibrio alcanzadas dentro de ~3 a 4 días. La coadministración con alimentos hizo más lenta la velocidad (t<sub>máx</sub> retrasada por 2 horas) e incrementó la extensión de la absorción de olaparib (el ABC-área bajo la curva- aumentó aproximadamente 20%). Consecuentemente, las pacientes deben tomar **Lynparza**<sup>®</sup> al menos una hora después de los alimentos y deben abstenerse de ellos por 2 horas después de su consumo (consultar la *Posología y modo de administración*).

#### **Distribución**

La unión a proteínas *in vitro* de olaparib en concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la dosificación de 400 mg dos veces al día es ~82%.

Olaparib se une moderadamente a ASH (Albúmina Sérica Humana) de forma no saturable (55% aproximadamente) y débilmente (35% aproximadamente) a AAG (Ácido Alfa-1 Glicoproteína).

#### **Biotransformación**

*In vitro*, CYP3A4/5 demostró ser la enzima principalmente responsable del metabolismo de olaparib. (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Después de la dosificación oral de <sup>14</sup>C-olaparib a pacientes del sexo femenino, olaparib sin cambios representaba la mayoría de la radiactividad circulante en plasma (70%) y fue el mayor componente encontrado tanto en orina como en heces (15% y 6% de la dosis, respectivamente). El metabolismo de olaparib es extenso. La mayor parte del metabolismo fue atribuible a las reacciones de oxidación con varios componentes producidos bajo conjugación de glucurónido o sulfato subsecuente. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en plasma, orina y heces, respectivamente, la mayoría de ellos representaba <1% del material dosificado.

Una fracción de anillo de hidrox ciclopropilo abierta y dos metabolitos monooxigenados (cada uno de ~10%) fueron los componentes de mayor circulación, con uno de los metabolitos monooxigenados siendo también el mayor metabolito en las excreciones (6% y 5% de la radiactividad urinaria y fecal respectivamente).

*In vitro*, olaparib produjo poca/nula inhibición de UGT1A4, UGT1A9, 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 estos enzimas P450. *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 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

#### **Eliminación**

Después de una dosis única de <sup>14</sup>C-olaparib, ~86% de la radiactividad dosificada se recuperó dentro de un período de recolección de 7 días, ~44% en la orina y ~42% en las heces. La mayor parte del material se excretó como metabolitos.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min), el AUC incrementó un 24% y la C<sub>máx</sub> un 15% comparado con las pacientes



con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave (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 Cmáx un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la Cmáx disminuyó un 13%, comparada con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Ver *Posología y modo de administración*). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado ninguna relación entre las concentraciones plasmáticas de olaparib y la edad de la paciente.

#### Peso

No existen datos en pacientes obesas (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) o en pacientes con peso inferior al normal (IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>). Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado evidencias de que el peso de la paciente afecte a las concentraciones plasmáticas de olaparib.

#### Raza

No existen datos suficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de olaparib, ya que la experiencia clínica es principalmente en pacientes caucásicas (el 94% de las pacientes incluidas en el análisis de población eran caucásicas). En los datos limitados disponibles, no hubo evidencia de una diferencia étnica marcada en la farmacocinética de olaparib entre pacientes japonesas y caucásicas.

#### Población pediátrica

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

### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

#### *Genotoxicidad*

Olaparib no demostró potencial mutagénico, pero fue clastogénico en células de mamífero *in vitro*. Cuando se dosificó oralmente a ratas, olaparib indujo micronúcleos en la médula ósea. Esta clastogenicidad es consistente con la farmacología primaria de olaparib e indica potencial de genotoxicidad en el ser humano.

#### *Toxicidad a dosis repetidas*

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y perros, se toleraron bien las dosis orales diarias de olaparib. El principal órgano primario objetivo para toxicidad en ambas especies fue la médula ósea, con cambios asociados en los parámetros de hematología periférica. Estos resultados ocurrieron a exposiciones por debajo de las observadas clínicamente y fueron, en gran parte, reversibles a las 4 semanas de cese de la dosificación. Estudios *ex vivo* en células de médula ósea humanas también confirmaron que la exposición directa a olaparib es citotóxico para las células de médula ósea humanas.

#### *Toxicología reproductiva*

En un estudio de fertilidad en hembras en el que las ratas fueron tratadas hasta la implantación, se observó un período estral extendido en algunos animales, aunque la

capacidad de apareamiento y la fertilidad no se vieron afectadas. La supervivencia embriofetal fue reducida en este estudio.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas, y a niveles de dosis que no indujeron toxicidad maternal significativa, olaparib ocasionó una supervivencia embriofetal reducida, bajo peso fetal y anomalías en el desarrollo fetal, incluyendo importantes malformaciones oculares (por ej. anoftalmia, microftalmia), malformación de vertebras/costillas, y anomalías viscerales y esqueléticas.

#### *Carcinogenicidad*

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

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

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

Antes de que se inicie el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, las pacientes deben tener una confirmación de una mutación del gen de susceptibilidad (*BRCA*) al cáncer de mama (germinal o somática). El estado de la mutación *BRCA* lo debe determinar un laboratorio experimentado utilizando un método de prueba validado (Ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Para pacientes con mutaciones *BRCA* se debe realizar consejo genético de acuerdo a las regulaciones locales.

#### **Posología**

La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> es de 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Las pacientes deben iniciar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de su última dosis del régimen que contiene platino.

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente. No existen datos de retratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> tras recaída posterior (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

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

Las cápsulas de **Lynparza**<sup>®</sup> (50 mg) no deben ser sustituidas por los comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> (100 mg y 150 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 la paciente se salta una dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>, debe tomar su siguiente dosis normal en su horario establecido.

#### *Ajustes de dosis para reacciones adversas*

El tratamiento se puede interrumpir 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 se recomienda a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere, más adelante, una reducción de dosis final, se debe considerar una reducción a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

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

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes ni moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor

moderado de CYP3A (ver *Advertencias y precauciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 300 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total de 600 mg al día) (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

**Lynparza**<sup>®</sup> se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve (Clasificación A o B de Child-Pugh) (ver *Propiedades farmacocinéticas*). No se recomienda el uso de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos 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 muy limitados en pacientes con estado funcional de 2 a 4.

#### *Población pediátrica*

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

### **Modo de administración**

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

Debido al efecto de la comida en la absorción de olaparib, las pacientes deben tomar **Lynparza**<sup>®</sup> al menos una hora después de las comidas, y abstenerse de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde.

### **CONTRAINDICACIONES:**

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

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

#### *Toxicidad hematológica*

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con olaparib, incluyendo diagnósticos clínicos o resultados de laboratorio de anemia, trombocitopenia, neutropenia y linfopenia leve o moderada (CTCAE de grado 1 o 2). Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica ocasionada por terapias oncológicas previas (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben estar dentro del intervalo normal de CTCAE de grado 1). Se recomiendan pruebas iniciales, seguidas por vigilancia mensual con hemogramas completos en los primeros 12 meses de tratamiento y

periódicamente después de este período para vigilar cualquier alteración clínicamente significativa en cualquiera de los parámetros durante el tratamiento.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica aguda o dependencia a las transfusiones sanguíneas, se debe interrumpir el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y se deberán iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos continuaran siendo anormales después de 4 semanas tras la interrupción del tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, se recomiendan análisis de médula ósea o citogenéticos.

#### *Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda*

La incidencia total de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con **Lynparza**<sup>®</sup> en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue <1,5% y la mayoría de los acontecimientos fueron mortales. Se ha reportado síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en un número reducido de pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, solo o en combinación con otro medicamento y, en algunos casos, ha sido fatal. La duración del tratamiento con olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA secundario osciló de <6 meses a >2 años. Los casos fueron típicos de LMA secundaria/SMD relacionado con el tratamiento antineoplásico. Todas las pacientes tuvieron factores potenciales contributivos para el desarrollo de SMD/LMA; la mayoría de los casos fueron en portadoras de la mutación *gBRCA* y algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o displasia de médula ósea. Todas habían recibido regímenes previos de quimioterapia basada en platino y muchas habían recibido también otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Si se confirma SMD/LMA durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, se recomienda que la paciente se trate adecuadamente. Si se le recomienda terapia oncológica adicional, se debe suspender el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y no administrarse en combinación con dicha terapia antineoplásica.

#### *Neumonitis*

En ensayos clínicos se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes <1% que reciben olaparib y algunos informes han sido fatales. Los informes de neumonitis no tuvieron un patrón clínico consistente y se confundieron por varios factores de pre-disposición (cáncer y/o metástasis en pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, antecedentes de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Si las pacientes se presentan con síntomas respiratorios nuevos o empeorados como disnea, tos y fiebre, o si ocurre una alteración radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> e iniciarse una investigación pronta. Si se confirma la neumonitis, se deberá suspender el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y tratar a la paciente adecuadamente.

#### *Toxicidad embriofetal*

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de la PARP), olaparib podría ocasionar daño fetal cuando se administre en mujeres embarazadas. Estudios preclínicos en ratas han mostrado que olaparib ocasiona efectos adversos en la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales mayores a exposiciones por debajo de las esperadas en la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día para seres humanos.

#### *Embarazo/anticoncepción*

**Lynparza**<sup>®</sup> no se debe usar durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

#### *Interacciones*

No se recomienda la administración concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A (ver *Interacción 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 olaparib (ver *Posología y modo de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

No se recomienda la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). En caso de que una paciente que ya esté recibiendo olaparib precise tratamiento con un inductor potente del CYP3A, el médico prescriptor debe tener en cuenta que la eficacia de olaparib puede reducirse substancialmente (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En el caso de que una paciente que ya esté recibiendo olaparib precise tratamiento con un inhibidor de la P-gp, se recomienda una monitorización cuidadosa de los acontecimientos adversos asociados a olaparib y el tratamiento de dichos acontecimientos mediante una reducción de la dosis (ver *Posología y modo de administración*).

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

### *Interacciones farmacodinámicas*

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes antineoplásicos, incluyendo agentes dañinos del ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> en monoterapia no es apta para la combinación con otros agentes antineoplásicos.

No se ha estudiado la combinación de olaparib con vacunas o agentes inmunosupresores. Por consiguiente, se debe tomar precaución si estos fármacos se administran de forma concomitante con olaparib y las pacientes deben ser monitorizadas minuciosamente.

### *Interacciones farmacocinéticas*

#### Efecto de otros fármacos sobre olaparib

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

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<sub>máx</sub> media de olaparib un 71% (ratio de tratamiento: 0,29; 90% IC: 0,24-0,33) y el AUC medio un 87% (ratio de tratamiento: 0,13; 90% IC: 0,11-0,16). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inductores potentes conocidos de esta isoenzima (por ej., fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y hierba de San Juan) con olaparib, ya que es posible que pueda reducirse sustancialmente la eficacia de olaparib (ver *Advertencias y precauciones*). La magnitud del efecto de los inductores moderados a potentes (por ej. efavirenz, rifabutina) sobre la exposición a olaparib no ha sido establecida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de olaparib con estos fármacos.

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la C<sub>máx</sub> media de olaparib del orden de 1,42 veces (90% IC: 1,33-1,52) y el AUC medio del orden de 2,70-veces (90% CI: 2,44-2,97). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (por e.j. itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados de esta isoenzima (por e.j. eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con olaparib (ver *Advertencias y precauciones*). Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de olaparib. Se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A

(ver *Posología y modo de administración y Advertencias y precauciones*). Tampoco se recomienda el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con olaparib.

Olaparib *in vitro* es un sustrato para el transportador de eflujo P-gp y, por lo tanto, los inhibidores de la P-gp podrían aumentar la exposición a olaparib (ver *Advertencias y precauciones*).

#### Efecto de olaparib sobre otros fármacos

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del CYP3A4 y se espera que *in vivo* sea un inhibidor leve. Por tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A4 o sustancias con un estrecho margen terapéutico (por 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 sustratos de estas enzimas metabólicas y de la proteína transportadora. La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran junto con olaparib (ver también *Advertencias y precauciones y Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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

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 los sustratos de BCRP (p.ej., metotrexato, rosuvastatina), OATP1B1 (por ej., bosentán, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina) OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej. furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej. metformina) y MATE2K (por ej. metformina). En particular, se debe tener precaución si se administra olaparib en combinación con cualquier estatina.

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

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

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

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

Las mujeres en edad fértil no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando **Lynparza**<sup>®</sup> y no deben estar embarazadas al inicio del tratamiento. Antes del tratamiento se debe realizar un test de embarazo en todas las mujeres premenopáusicas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>, a menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo (ver sección 4.4). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales pueden reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda

reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 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 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

#### **Embarazo**

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

#### **Lactancia**

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

#### **Fertilidad**

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

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

Durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> se han notificado astenia, fatiga y mareo, y aquellas pacientes que experimenten estos síntomas deberán tener precaución al conducir o utilizar maquinaria.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

La monoterapia con olaparib se ha asociado con resultados de laboratorio o diagnósticos clínicos generalmente de gravedad de leve a moderada (CTCAE 1 o 2) y en general sin requerir la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron olaparib en monoterapia las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, fatiga, cefalea, disgeusia, disminución del apetito, mareo, dolor de la parte superior del abdomen, tos, disnea, anemia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y leucemia. .

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  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 más 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**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con 1.826 pacientes que recibieron la monoterapia de **Lynparza**<sup>®</sup>. Su frecuencia se presenta utilizando la clasificación de frecuencia CIOMS III, enumeradas de acuerdo con la SOC de MedDRA y en el nivel del término preferido. Las frecuencias de incidencia de

los efectos adversos se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo informes aislados. Esta sección incluye solamente datos derivados de estudios completos de monoterapia en donde se conoce la exposición de la paciente.

**Tabla 3 Tabla de reacciones adversas**

| Clasificación de Órganos y del Sistema MedDRA                     | Reacciones adversas  |   |
|---|--|---|
|   | Frecuencia de CTCAE todos los grados   | Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | <b>Muy frecuentes</b><br>Anemia <sup>a</sup> , Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia <sup>a</sup> , Leucopenia <sup>a</sup><br><b>Frecuentes</b><br>Linfopenia <sup>a</sup> | <b>Muy frecuentes</b><br>Anemia <sup>a</sup><br><b>Frecuentes</b><br>Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia <sup>a</sup> , Leucopenia <sup>a</sup><br><b>Poco frecuentes</b><br>Linfopenia <sup>a</sup> |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | <b>Frecuentes</b><br>Exantema <sup>a</sup><br><b>Poco frecuente</b><br>Hipersensibilidad <sup>a</sup> , Dermatitis <sup>a</sup>  | -   |
| Trastorno del metabolismo y de la nutrición                       | <b>Muy frecuentes</b><br>Disminución del apetito   | <b>Poco frecuentes</b><br>Disminución del apetito   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | <b>Muy frecuentes</b><br>Cefalea, Mareo, Disgeusia   | <b>Poco frecuentes</b><br>Cefalea, Mareo  |
| Trastornos del sistema respiratorios, torácicos y mediastínicos   | <b>Muy frecuentes</b><br>Tos <sup>a</sup> , Disnea <sup>a</sup>  | <b>Frecuentes</b><br>Disnea <sup>a</sup><br><b>Poco frecuentes</b><br>Tos <sup>a</sup>  |
| Trastornos gastrointestinales                                     | <b>Muy frecuentes</b><br>Náuseas, Vómitos, Diarrea, Dispepsia, Dolor en la parte superior del abdomen<br><b>Frecuentes</b><br>Estomatitis <sup>a</sup>                           | <b>Frecuentes</b><br>Náuseas, Vómitos, Diarrea<br><b>Poco frecuentes</b><br>Dolor en la parte superior del abdomen, Estomatitis <sup>a</sup>  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <b>Muy frecuentes</b><br>Fatiga (incluyendo astenia)   | <b>Frecuentes</b><br>Fatiga (incluyendo astenia)  |
| Exploraciones complementarias                                     | <b>Frecuentes</b><br>Aumento de creatinina en sangre<br><b>Poco frecuentes</b><br>Aumento del volumen corpuscular medio  | <b>Poco frecuentes</b><br>Aumento de creatinina en sangre   |

<sup>a</sup> Anemia incluye los términos preferidos (TPs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos; Neutropenia incluye TPs de agranulocitosis, neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos; Trombocitopenia incluye TPs de disminución del recuento de plaquetas, disminución de la producción de plaquetas, disminución del plaquetocrito y trombocitopenia; Leucopenia incluye TPs de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos; Linfopenia incluye TPs de disminución del recuento de linfocitos B, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia y disminución del recuento de linfocitos T; Tos incluye TPs de tos y tos productiva; Exantema incluye PTs de exantema,



exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema exfoliativo y eritema generalizado. Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa. Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye TP de disnea y disnea de esfuerzo; Estomatitis incluye TP de úlcera aftosa, ulceración de la boca y estomatitis

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En la terapia con olaparib se han notificado con frecuencia toxicidades gastrointestinales y son generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2) e intermitentes, pudiendo ser tratadas interrumpiendo la dosis o reduciéndola y/o con medicamentos concomitantes (por ej., terapia antiemética). No se requiere profilaxis antiemética.

#### Toxicidad hematológica

Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2). No obstante, se han notificado acontecimientos CTCAE grado 3 y superior.

Anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado  $\geq 3$  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  $\geq 3$ ). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (*ver Posología y modo de administración*) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En el Estudio 19, la incidencia de anemia fue del 22,8% (CTCAE grado  $\geq 3$ : 7,4%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 2,9%, 5,1% y 0%, respectivamente. El 16,2% de las pacientes tratadas con olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas durante el tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las disminuciones de la hemoglobina. En ensayos clínicos con **Lynparza**<sup>®</sup> la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado  $\geq 2$  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).

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 y Advertencias y precauciones*).

#### Otros hallazgos de laboratorio

En ensayos clínicos con **Lynparza**<sup>®</sup>, la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado  $\geq 2$  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**<sup>®</sup> en la mayoría de las pacientes. Se comunicaron vómitos temprano, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses del tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> 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.

#### **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.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### **SOBREDOSIS:**

No hay un tratamiento específico en el caso de una sobredosis con **Lynparza®** y los síntomas de la sobredosis no están establecidos. En caso de sobredosis, los médicos deben tomar las medidas de apoyo general y tratar sintomáticamente.

*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:**

Envases conteniendo 448 cápsulas (4 frascos con 112 cápsulas cada uno)

**Conservar en heladera (2°C a 8°C). No congelar. Se deben descartar todas las cápsulas que hayan sido congeladas.**

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

País de procedencia: Reino Unido

Elaborado en: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio, 45237-1625, Estados Unidos

Acondicionado 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, B176EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-83100759- ASTRAZENECA - Prospectos - Certificado N58.048

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:41 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO  
(Información para el paciente)**

**Lynparza®  
Olaparib 50 mg  
Cápsulas**

**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 de a otras personas. Puede perjudicarles, 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**

Las cápsulas de **Lynparza®** contienen el principio activo olaparib. Olaparib es un tipo de medicamento para el cáncer, denominado inhibidor de PARP (poli [adenosín-difosfato-ribosa] polimerasa).

En pacientes con mutaciones (cambios) en ciertos genes llamados *BRCA* (gen del cáncer de mama), las cuales presentan riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, los inhibidores del PARP son capaces de desencadenar la muerte de células cancerosas bloqueando un enzima que ayuda a reparar el ADN.

**Para qué se utiliza Lynparza®**

**Lynparza®** se utiliza para el tratamiento de un tipo de cáncer de ovario denominado "cáncer de ovario *BRCA* mutado". Se emplea después de que el cáncer haya respondido al tratamiento previo con quimioterapia estándar basada en platino. Se realiza una prueba para determinar si usted padece un cáncer *BRCA* mutado.

**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 (incluidos en *Contenido del envase e información adicional*).
- si está en período de lactancia (*ver Qué necesita saber antes de tomar Lynparza®*).

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 estos efectos adversos. Ésta 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 a la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre **Lynparza®**.

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:

- cualquier otro medicamento contra el cáncer
- una vacuna o un medicamento que suprime el sistema inmunitario, ya que es posible que deba ser vigilado estrechamente
- 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, nevirapina, efavirenz- utilizados para las infecciones víricas, incluyendo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - utilizados para las infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis (TB)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - utilizados como sedantes o para tratar crisis (convulsiones) y epilepsia
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - un medicamento a base de plantas utilizado principalmente para la depresión
- digoxina, diltiazem, furosemida, verapamilo, valsartan – 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**

- 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®** y 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 dar el pecho si está tomando **Lynparza®**, ni durante un mes después de recibir la última dosis de este medicamento. Si tiene previsto dar el pecho, informe a su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

## **3. Cómo utilizar Lynparza®**

Su médico le ha recetado cápsulas de **Lynparza®**. Tenga en cuenta que **Lynparza®** también está disponible en comprimidos de 100 mg y 150 mg.

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

### **Qué cantidad debe tomar**

- La dosis recomendada es de 8 cápsulas (400 mg) tomadas por boca, dos veces al día (un total de 16 cápsulas cada día). Es importante que tome la dosis diaria total recomendada y siga haciéndolo según las instrucciones de su médico. Su médico le puede prescribir una dosis diferente si usted tiene problemas renales.

### **Cómo tomar**

- Tome una dosis (8 cápsulas) de **Lynparza**<sup>®</sup> por boca con agua, una vez por la mañana y una vez por la noche.
- Tome **Lynparza**<sup>®</sup> al menos una hora después los alimentos. No coma preferiblemente hasta dos horas después de tomar **Lynparza**<sup>®</sup>.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome **Lynparza**<sup>®</sup> a una dosis menor.

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

- tiene problemas con sus riñones Se le indicará que tome 6 cápsulas (300 mg) dos veces al día – un total de 12 cápsulas al día.
- usted está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar a **Lynparza**<sup>®</sup> (ver *Qué necesita saber antes de tomar Lynparza*<sup>®</sup>).

tiene ciertos efectos adversos mientras toma **Lynparza**<sup>®</sup> (ver *Posibles efectos adversos*). Su médico puede reducir su dosis o suspender el tratamiento, ya sea por un tiempo corto o de manera permanente.

### **Si toma más Lynparza<sup>®</sup> del que debe**

Si toma más **Lynparza**<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>**

Si olvida tomar **Lynparza**<sup>®</sup>, 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. Es importante que sea consciente de cuáles pueden ser estos efectos adversos.

Su médico también puede recetarle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

### **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):

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

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

- hematomas o sangrado durante un periodo superior al normal si se lesiona - estos pueden ser signos de un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).

**Poco frecuentes** (pueden afectar de 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).

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los efectos adversos anteriores.

#### **Otros efectos adversos incluyen:**

##### **Muy frecuentes**

- dolor de cabeza
- mareo
- pérdida de apetito
- cansancio o debilidad
- náuseas
- vómitos
- cambios en el gusto de los alimentos
- indigestión o ardor de estómago (dispepsia)
- diarrea. Si se agrava, informe a su médico inmediatamente
- tos

Efectos adversos **muy 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:
  - o moretones o sangrado durante más tiempo de lo normal si se lesiona
- recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia o neutropenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre.

##### **Frecuentes**

- dolor en la boca (estomatitis)
- dolor en la zona del estómago bajo las costillas.

Sarpullido o sarpullido con picazón sobre la piel hinchada y enrojecida (dermatitis)

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

- recuento bajo de glóbulos blancos (linfopenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre
- aumento de la creatinina en sangre - esta prueba se usa para verificar el funcionamiento de los riñones.

##### **Poco frecuentes**

aumento en el tamaño de los glóbulos rojos (no asociado con ningún síntoma).

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 en heladera (2°C a 8°C). No congelar. Se deben descartar todas las cápsulas que hayan sido congeladas. 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 cápsula dura contiene 50 mg de olaparib

Los demás componentes (excipientes) son:

- Contenido de la cápsula: lauril macrogol-32 glicéridos.
- Cubierta de la cápsula: hipromelosa, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio.
- Tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

**Lynparza®** es una cápsula dura, blanca, opaca, marcada con "OLAPARIB 50 mg" y el logotipo de AstraZeneca en tinta negra.

**Lynparza®** está disponible en envases conteniendo 448 cápsulas (4 frascos con 112 cápsulas cada uno).

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

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

País de procedencia: Reino Unido

Elaborado en: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio, 45237-1625, Estados Unidos

Acondicionado 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, B176EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-83100759- ASTRAZENECA - inf pacientes - Certificado N58.048

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:28 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO  
(Prospecto para prescribir)**

**Lynparza®  
Olaparib 50 mg  
Cápsulas**

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

*Este medicamento ha sido aprobado BAJO CONDICIONES ESPECIALES, está por lo tanto sujeto a un seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de información sobre seguridad y datos de efectividad. (Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad). Estos datos serán presentados por el laboratorio ante la reinscripción al año del producto. Se solicita a los médicos tratantes aportar la documentación necesaria.*

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

**COMPOSICIÓN:**

Cada cápsula contiene: Olaparib 50 mg. Excipientes: Contenido en la cápsula: lauril macrogol-32 glicéridos; Cubierta de la cápsula: hipromelosa, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio; Tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antineoplásicos  
Código ATC: L01XX46

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

**Lynparza®** está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario seroso de alto grado recaído, con *BRCA* mutado y sensible al platino (incluyendo trompas de Falopio o peritoneal primario), que estén respondiendo (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia a base de platino.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

**Propiedades farmacodinámicas:**

*Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos*

**Lynparza®** es un potente inhibidor de las enzimas de la poli (ADP-ribosa) polimerasa humana (PARP-1, PARP-2 y PARP-3); y ha demostrado inhibir el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y crecimiento tumoral *in vivo* ya sea como un tratamiento único o en combinación con quimioterapias establecidas.

Las PARP se requieren para la reparación eficiente de las rupturas de una sola cadena de ADN, y un aspecto importante de la reparación inducida por PARP requiere que después de la modificación de la cromatina, la PARP se modifique a sí misma y se disocie del ADN para facilitar el acceso a las enzimas de reparación por escisión de base (BER). Cuando **Lynparza®** se une al sitio activo de PARP asociada al ADN, previene la disociación de PARP y la atrapa en el ADN, bloqueando así la reparación. En las células replicadoras, esto ocasiona las rupturas de doble cadena de ADN (DSB) cuando las bifurcaciones de replicación se encuentran con el aducto de ADN-PARP. En células normales, la reparación de recombinación homóloga (HRR), la cual requiere de genes funcionales *BRCA* 1 y 2, es efectiva para reparar estas rupturas de doble cadena de ADN. En la ausencia de *BRCA*1 o 2 funcionales, las DSB de ADN no

se pueden reparar por medio de la HRR. En su lugar, se activan vías alternativas propensas a errores, tales como la vía de recombinación no homóloga (NHEJ), lo que lleva a una inestabilidad genómica aumentada. Después de varias rondas de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles intolerables y resultar en la muerte de células cancerosas, dado que estas tienen una alta carga de daños en el ADN en comparación con las células normales.

En modelos *in vivo* deficientes de *BRCA*, olaparib administrado después del tratamiento con platinos dio como resultado un retraso en la progresión del tumor y un aumento en la supervivencia global en comparación con el tratamiento con solo platino.

#### *Detección de la mutación BRCA*

Se han utilizado tests locales o centrales en muestras de sangre o tumorales para las mutaciones BRCA 1/2 en diferentes estudios. Dependiendo del test y del consenso internacional de clasificación utilizados, las mutaciones BRCA1/2 han sido identificadas como dañinas/con indicios de ser dañinas o patogénicas/probablemente patogénica. El test genético debe ser realizado por un laboratorio con experiencia utilizando un test validado.

#### *Eficacia clínica*

Se estudió la seguridad y eficacia de olaparib como tratamiento de mantenimiento para pacientes con cáncer de ovario, trompas de Falopio o peritoneal primario PSR, después del tratamiento con dos o más esquemas que contenían platino en un estudio aleatorizado, doble ciego, de fase II controlado con placebo (Estudio 19). El estudio comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib administrado hasta la progresión respecto al grupo sin tratamiento de mantenimiento en 265 pacientes (136 olaparib y 129 placebo) que estaban en respuesta (RC [respuesta completa] o RP [respuesta parcial]) después de completar una quimioterapia que contenía platino. El criterio de valoración primario fue SLP (supervivencia libre de progresión) con base en la evaluación del investigador utilizando RECIST 1.0, y/o por el criterio CA-125 definido por el "Gynecologic Cancer InterGroup" (GCIg) (al menos un 50% de reducción en los niveles de CA-125 desde la última muestra previa al tratamiento, confirmado 28 días después) tras finalizar dos o más tratamientos previos de quimioterapia basada en platino. La variable principal era la SLP (supervivencia libre de progresión) basada en la evaluación del investigador mediante los RECIST 1.0.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron SG (sobrevivencia global), DCR (tasa de control de la enfermedad) definida como RC/RP+SD (enfermedad estable), CVRS (calidad de vida relacionada con la salud) y síntomas relacionados con la enfermedad. También se realizaron análisis exploratorios del tiempo al primer tratamiento subsecuente o muerte (TFST) y del tiempo al segundo tratamiento subsecuente o muerte (TSST- una aproximación de PFS2).

Solamente se reclutaron pacientes PSR que tuvieran respuesta al término de la quimioterapia a base de platino y cuya enfermedad haya sido recurrente luego de 6 meses después del término de la penúltima quimioterapia previa a base de platino. Las pacientes no podían haber recibido olaparib previamente ni otro tratamiento inhibidor de la PARP. Las pacientes podían haber recibido previamente bevacizumab, excepto en el esquema inmediatamente previo a la aleatorización.

Las pacientes fueron aleatorizadas en el estudio una mediana de 40 días después de completar su quimioterapia final de platino. La mediana de regímenes previos de quimioterapia de las pacientes fue de 3 (intervalo 2-11) y 2,6 quimioterapias previas que contenían platino (intervalo 2-8). El intervalo libre de platino fue >12 meses en el 60% de las pacientes y >6-12 meses en el 40%. La respuesta a la quimioterapia basada en platino previa fue completa en el 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.

Las pacientes del grupo de olaparib siguieron recibiendo tratamiento más tiempo que las del grupo de placebo. Un total de 32 (23,5%) pacientes recibieron tratamiento durante >2 años en el grupo de olaparib en comparación con 5 (3,9%) pacientes en el grupo de placebo. Un total de 18 (13,2%) pacientes recibieron tratamiento durante  $\geq$  5 años en el grupo olaparib en comparación con 1 (0,8%) paciente en el grupo placebo. El estudio cumplió su objetivo principal de mejora estadísticamente significativa de la SLP para la monoterapia de mantenimiento con olaparib en comparación con placebo, en la población general (mediana de 8,4 meses para olaparib frente a 4,8 meses para placebo, HR 0.35; IC de 95% 0.25-0.49;  $p < 0.00001$ ). En el análisis final de OS 79% de madurez, el HR comparando olaparib con placebo fue de 0,73 (IC del 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 a 27,8 meses para placebo).

El análisis de subgrupo preplanificado por estado de mutación BRCA, identificó a las pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado ( $n=136$ , 51,3%) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib. El reclutamiento no requería evidencia de mutación BRCA1/2 (el estado de mutación BRCA para algunas pacientes fue determinado retrospectivamente). Los datos de pacientes con tumores con mutación BRCA somática son limitados; 10 pacientes en el brazo de olaparib y 10 pacientes en el brazo placebo fueron definidas como portadoras de mutación somática BRCA1/2. No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para el análisis de subgrupo.

En pacientes con BRCA mutado ( $n=136$ ) hubo una mejora estadísticamente significativa en SLP, TFST y TSST. La mediana de mejora en SLP fue de 6.9 meses sobre el placebo (HR 0.18; IC de 95% 0. 10-0.31;  $p < 0.00001$ ; mediana 11.2 vs. 4.3 meses). El tiempo desde la aleatorización al inicio de la primera terapia subsecuente o muerte (TFST) fue 9.4 meses más largo para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0.33; IC de 95% 0.22-0.50;  $p < 0.00001$ ; mediana 15.6 meses vs. 6.2 meses). El tiempo desde la aleatorización al inicio de la segunda terapia subsecuente o muerte (TSST) fue 6.1 meses más largo para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0.43; IC de 95% 0.29-0.64;  $p = 0.00003$ ; mediana 21.4 meses vs. 15.3 meses). Para la variable secundaria de OS, el HR para olaparib frente a placebo fue de 0,62 (IC al 95% 0,42-0,93;  $p = 0,02140$ ; mediana de 34,9 meses frente a 30,2 meses) (Tabla 1). En el grupo tratado con olaparib, el 28,4% de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante  $\geq 2$  años y el 14,9% durante  $\geq 5$  años. En el grupo tratado con placebo, el 8,1% de las pacientes siguieron recibiendo tratamiento durante  $\geq 2$  años y el 1,6% durante  $\geq 5$  años. En la población BRCA-mutada, el índice de control de la enfermedad a las 24 semanas era del 57% y del 24% para las pacientes de los grupos de olaparib y placebo, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre olaparib y placebo en los síntomas notificados por las pacientes o HRQoL, medibles por las tasas de mejora y empeoramiento en el Índice de Síntomas Ováricos FACT/NCCN (FOSI), Índice del Resultado del Ensayo (TOI) y Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer-Cuestionario sobre el cáncer de ovario (FACT-O total). Los hallazgos clave de eficacia del estudio 19 para pacientes BRCA mutadas se presentan en la Tabla 1, y las Figuras 1 y 2.

**Tabla 1 Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con cáncer de ovario PSR con BRCA mutado en el Estudio 19**

| SLP                                    | N<br>(acontecimientos<br>/pacientes) (%) | Mediana de la<br>SLP (meses) | HR <sup>a</sup> | IC al 95% | Valor p  |
|--|--|------------------------------|-----------------|-----------|----------|
| Olaparib 400<br>mg dos veces<br>al día | 26/74 (35%)                              | 11,2                         | 0,18            | 0,10-0,31 | <0,00001 |
| Placebo                                | 46/62 (74%)                              | 4,3                          |                 |           |          |

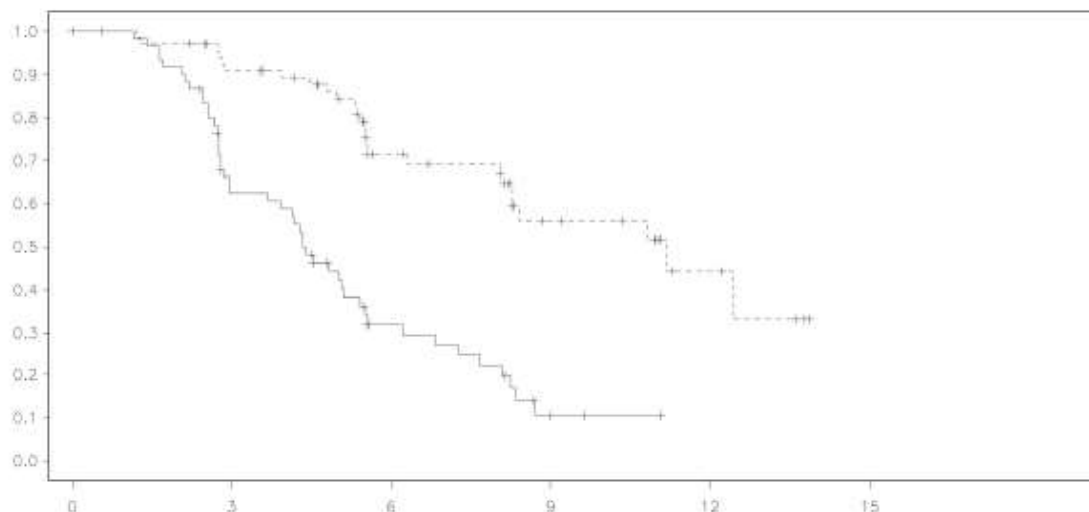
| TSST- una aproximación de la SLP2 | N           | Mediana del TSST (meses) | HR <sup>a</sup> | IC al 95% | Valor p |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|-----------|---------|
| Olaparib 400 mg dos veces al día  | 53/74 (72%) | 21,4                     | 0,43            | 0,29-0,64 | 0,00003 |
| Placebo                           | 56/62 (90%) | 15,3                     |                 |           |         |
| SG interina (madurez del 52%)     | N           | Mediana de la SG (meses) | HR <sup>a</sup> | IC al 95% | Valor p |
| Olaparib 400 mg dos veces al día  | 49/74 (66%) | 34,9                     | 0,62            | 0,42-0.93 | 0,02140 |
| Placebo <sup>b</sup>              | 50/62 (81%) | 30,2                     |                 |           |         |

<sup>a</sup> No hubo una estrategia para realizar múltiples pruebas para los análisis de subgrupos. HR= Cociente de riesgos. Un valor <1 favorece a olaparib. El análisis se realizó con un modelo de regresión de Cox con factores para tratamiento, ascendencia étnica, sensibilidad a platino y respuesta a la última terapia con platino.

<sup>b</sup> Aproximadamente un cuarto de las pacientes tratadas con placebo en el subgrupo con *BRCA* mutado (14/62; 22.6%) recibió un inhibidor de PARP subsecuente.

<sup>N</sup> Número de eventos/número de pacientes aleatorizados; SG sobrevida global; SLP supervivencia libre de progresión; IC intervalo de confianza; TSST Tiempo desde la aleatorización hasta el principio de la segunda terapia siguiente o fallecimiento.

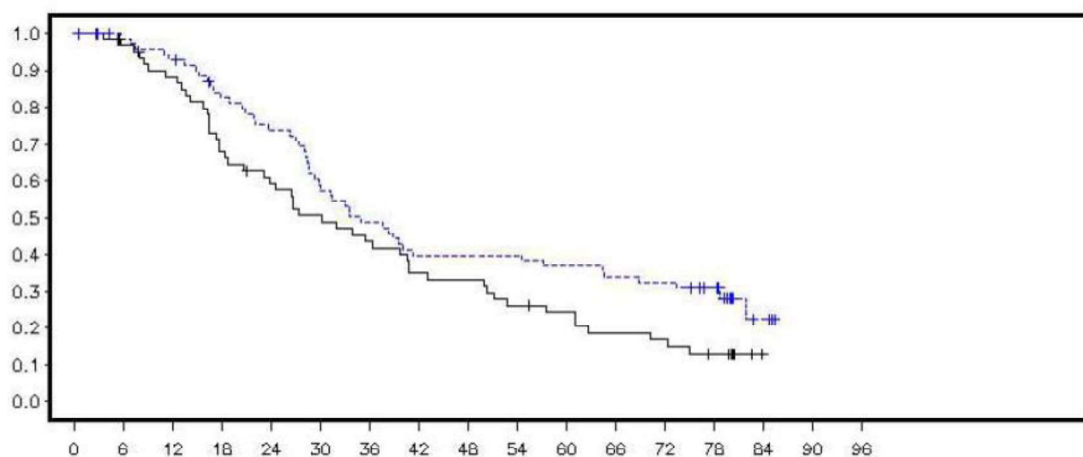
**Figura 1 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en pacientes *BRCA* mutadas (madurez del 53%-evaluación del investigador)**



|            |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|----|----|
| meses      | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 |
| n-olaparib | 74 | 59 | 34 | 15 | 5  | 0  |
| n-placebo  | 62 | 35 | 13 | 2  | 0  | 0  |

-----olaparib 400 mg, dos veces al día \_\_\_\_\_placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=SLP (supervivencia libre de progresión), n-olaparib=número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

**Figura 2 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la SG en pacientes *BRCA* mutadas (madurez del 73%)**



|            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| meses      | 0  | 6  | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 | 90 | 96 |
| n-olaparib | 74 | 69 | 65 | 56 | 50 | 39 | 33 | 27 | 27 | 27 | 25 | 23 | 22 | 16 | 3  | 0  | 0  |
| n-placebo  | 62 | 58 | 52 | 40 | 34 | 29 | 25 | 20 | 19 | 15 | 13 | 10 | 9  | 6  | 0  | 0  | 0  |

|            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| meses      | 0  | 3  | 6  | 9  | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 |
| n-olaparib | 74 | 71 | 69 | 67 | 65 | 62 | 56 | 53 | 50 | 48 | 39 | 36 | 26 | 12 | 7  | 0  | 0  | 0  |
| n-placebo  | 62 | 62 | 58 | 52 | 50 | 46 | 39 | 36 | 33 | 29 | 29 | 27 | 21 | 10 | 4  | 0  | 0  | 0  |

----Olaparib 400 mg, dos veces al día \_\_\_\_placebo, eje x=tiempo desde la aleatorización en meses, eje y=SG (supervivencia global), n-olaparib= número de pacientes en riesgo-olaparib, n-placebo=número de pacientes en riesgo-placebo

En el Estudio 19, se identificaron 20 pacientes con una mutación somática tumoral *BRCA* (una mutación en el tumor, pero no en la línea germinal). Los datos limitados para estas pacientes con mutación somática tumoral *BRCA* (*sBRCA*) muestran que menos pacientes tratadas con olaparib notificaron eventos de progresión o fallecimiento en comparación con placebo (Tabla 2).

**Tabla 2 Resumen de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global: población *sBRCA* mutada en el Estudio 19**

|                                  | N<br>eventos/pacientes<br>(%) |
|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>SLP</b>                       |                               |
| Olaparib 400 mg dos veces al día | 3/10 (30%)                    |
| Placebo                          | 8/10 (80%)                    |
| <b>OS</b>                        |                               |
| Olaparib 400 mg dos veces al día | 6/10 (60%)                    |
| Placebo                          | 8/10 (80%)                    |

#### Población pediátrica

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

#### Propiedades farmacocinéticas:

La farmacocinética de olaparib en la dosis de 400 mg dos veces al día se caracteriza por una depuración aparente en plasma de ~8.6 l/h, un volumen de distribución aparente de ~167 l y una semivida terminal de 11.9 horas.

#### **Absorción**

Después de la administración oral de olaparib mediante la formulación en cápsula, la absorción es rápida con concentraciones pico de plasma típicamente alcanzadas entre 1 y 3 horas después de la dosificación. No hay acumulación marcada en dosis múltiples, con exposiciones en estado de equilibrio alcanzadas dentro de ~3 a 4 días. La coadministración con alimentos hizo más lenta la velocidad (t<sub>máx</sub> retrasada por 2 horas) e incrementó la extensión de la absorción de olaparib (el ABC-área bajo la curva- aumentó aproximadamente 20%). Consecuentemente, las pacientes deben tomar **Lynparza**<sup>®</sup> al menos una hora después de los alimentos y deben abstenerse de ellos por 2 horas después de su consumo (consultar la *Posología y modo de administración*).

#### **Distribución**

La unión a proteínas *in vitro* de olaparib en concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la dosificación de 400 mg dos veces al día es ~82%.

Olaparib se une moderadamente a ASH (Albúmina Sérica Humana) de forma no saturable (55% aproximadamente) y débilmente (35% aproximadamente) a AAG (Ácido Alfa-1 Glicoproteína).

#### **Biotransformación**

*In vitro*, CYP3A4/5 demostró ser la enzima principalmente responsable del metabolismo de olaparib. (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Después de la dosificación oral de <sup>14</sup>C-olaparib a pacientes del sexo femenino, olaparib sin cambios representaba la mayoría de la radiactividad circulante en plasma (70%) y fue el mayor componente encontrado tanto en orina como en heces (15% y 6% de la dosis, respectivamente). El metabolismo de olaparib es extenso. La mayor parte del metabolismo fue atribuible a las reacciones de oxidación con varios componentes producidos bajo conjugación de glucurónido o sulfato subsecuente. Se detectaron hasta 20, 37 y 20 metabolitos en plasma, orina y heces, respectivamente, la mayoría de ellos representaba <1% del material dosificado.

Una fracción de anillo de hidroxíciclopropilo abierta y dos metabolitos monooxigenados (cada uno de ~10%) fueron los componentes de mayor circulación, con uno de los metabolitos monooxigenados siendo también el mayor metabolito en las excreciones (6% y 5% de la radiactividad urinaria y fecal respectivamente).

*In vitro*, olaparib produjo poca/nula inhibición de UGT1A4, UGT1A9, 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 estos enzimas P450. *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 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

#### **Eliminación**

Después de una dosis única de <sup>14</sup>C-olaparib, ~86% de la radiactividad dosificada se recuperó dentro de un período de recolección de 7 días, ~44% en la orina y ~42% en las heces. La mayor parte del material se excretó como metabolitos.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min), el AUC incrementó un 24% y la C<sub>máx</sub> un 15% comparado con las pacientes



con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave (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 Cm<sub>max</sub> un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la Cm<sub>max</sub> disminuyó un 13%, comparada con pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Ver *Posología y modo de administración*). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes de 75 años y mayores. Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado ninguna relación entre las concentraciones plasmáticas de olaparib y la edad de la paciente.

#### Peso

No existen datos en pacientes obesas (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) o en pacientes con peso inferior al normal (IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>). Un análisis de población de los datos disponibles no ha encontrado evidencias de que el peso de la paciente afecte a las concentraciones plasmáticas de olaparib.

#### Raza

No existen datos suficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de olaparib, ya que la experiencia clínica es principalmente en pacientes caucásicas (el 94% de las pacientes incluidas en el análisis de población eran caucásicas). En los datos limitados disponibles, no hubo evidencia de una diferencia étnica marcada en la farmacocinética de olaparib entre pacientes japonesas y caucásicas.

#### Población pediátrica

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

### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

#### *Genotoxicidad*

Olaparib no demostró potencial mutagénico, pero fue clastogénico en células de mamífero *in vitro*. Cuando se dosificó oralmente a ratas, olaparib indujo micronúcleos en la médula ósea. Esta clastogenicidad es consistente con la farmacología primaria de olaparib e indica potencial de genotoxicidad en el ser humano.

#### *Toxicidad a dosis repetidas*

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y perros, se toleraron bien las dosis orales diarias de olaparib. El principal órgano primario objetivo para toxicidad en ambas especies fue la médula ósea, con cambios asociados en los parámetros de hematología periférica. Estos resultados ocurrieron a exposiciones por debajo de las observadas clínicamente y fueron, en gran parte, reversibles a las 4 semanas de cese de la dosificación. Estudios *ex vivo* en células de médula ósea humanas también confirmaron que la exposición directa a olaparib es citotóxico para las células de médula ósea humanas.

#### *Toxicología reproductiva*

En un estudio de fertilidad en hembras en el que las ratas fueron tratadas hasta la implantación, se observó un período estral extendido en algunos animales, aunque la

capacidad de apareamiento y la fertilidad no se vieron afectadas. La supervivencia embriofetal fue reducida en este estudio.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas, y a niveles de dosis que no indujeron toxicidad maternal significativa, olaparib ocasionó una supervivencia embriofetal reducida, bajo peso fetal y anomalías en el desarrollo fetal, incluyendo importantes malformaciones oculares (por ej. anoftalmia, microftalmia), malformación de vertebras/costillas, y anomalías viscerales y esqueléticas.

#### ***Carcinogenicidad***

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con olaparib.

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

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

Antes de que se inicie el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, las pacientes deben tener una confirmación de una mutación del gen de susceptibilidad (*BRCA*) al cáncer de mama (germinal o somática). El estado de la mutación *BRCA* lo debe determinar un laboratorio experimentado utilizando un método de prueba validado (Ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Para pacientes con mutaciones *BRCA* se debe realizar consejo genético de acuerdo a las regulaciones locales.

#### **Posología**

La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> es de 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Las pacientes deben iniciar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de su última dosis del régimen que contiene platino.

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente. No existen datos de retratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> tras recaída posterior (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

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

Las cápsulas de **Lynparza**<sup>®</sup> (50 mg) no deben ser sustituidas por los comprimidos de **Lynparza**<sup>®</sup> (100 mg y 150 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 la paciente se salta una dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>, debe tomar su siguiente dosis normal en su horario establecido.

#### ***Ajustes de dosis para reacciones adversas***

El tratamiento se puede interrumpir 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 se recomienda a 200 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Si se requiere, más adelante, una reducción de dosis final, se debe considerar una reducción a 100 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg).

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

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes ni moderados del CYP3A y se deben considerar agentes alternativos. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor

moderado de CYP3A (ver *Advertencias y precauciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 300 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total de 600 mg al día) (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

**Lynparza**<sup>®</sup> se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve (Clasificación A o B de Child-Pugh) (ver *Propiedades farmacocinéticas*). No se recomienda el uso de **Lynparza**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos 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 muy limitados en pacientes con estado funcional de 2 a 4.

#### *Población pediátrica*

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

### **Modo de administración**

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

Debido al efecto de la comida en la absorción de olaparib, las pacientes deben tomar **Lynparza**<sup>®</sup> al menos una hora después de las comidas, y abstenerse de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde.

### **CONTRAINDICACIONES:**

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

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

#### *Toxicidad hematológica*

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con olaparib, incluyendo diagnósticos clínicos o resultados de laboratorio de anemia, trombocitopenia, neutropenia y linfopenia leve o moderada (CTCAE de grado 1 o 2). Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica ocasionada por terapias oncológicas previas (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben estar dentro del intervalo normal de CTCAE de grado 1). Se recomiendan pruebas iniciales, seguidas por vigilancia mensual con hemogramas completos en los primeros 12 meses de tratamiento y

periódicamente después de este período para vigilar cualquier alteración clínicamente significativa en cualquiera de los parámetros durante el tratamiento.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica aguda o dependencia a las transfusiones sanguíneas, se debe interrumpir el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y se deberán iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos continuaran siendo anormales después de 4 semanas tras la interrupción del tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, se recomiendan análisis de médula ósea o citogenéticos.

#### *Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda*

La incidencia total de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con **Lynparza**<sup>®</sup> en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue <1,5% y la mayoría de los acontecimientos fueron mortales. Se ha reportado síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en un número reducido de pacientes que recibieron **Lynparza**<sup>®</sup>, solo o en combinación con otro medicamento y, en algunos casos, ha sido fatal. La duración del tratamiento con olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA secundario osciló de <6 meses a >2 años. Los casos fueron típicos de LMA secundaria/SMD relacionado con el tratamiento antineoplásico. Todas las pacientes tuvieron factores potenciales contributivos para el desarrollo de SMD/LMA; la mayoría de los casos fueron en portadoras de la mutación *gBRCA* y algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer o displasia de médula ósea. Todas habían recibido regímenes previos de quimioterapia basada en platino y muchas habían recibido también otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Si se confirma SMD/LMA durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup>, se recomienda que la paciente se trate adecuadamente. Si se le recomienda terapia oncológica adicional, se debe suspender el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y no administrarse en combinación con dicha terapia antineoplásica.

#### *Neumonitis*

En ensayos clínicos se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes <1% que reciben olaparib y algunos informes han sido fatales. Los informes de neumonitis no tuvieron un patrón clínico consistente y se confundieron por varios factores de pre-disposición (cáncer y/o metástasis en pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, antecedentes de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Si las pacientes se presentan con síntomas respiratorios nuevos o empeorados como disnea, tos y fiebre, o si ocurre una alteración radiológica, se debe interrumpir el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> e iniciarse una investigación pronta. Si se confirma la neumonitis, se deberá suspender el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> y tratar a la paciente adecuadamente.

#### *Toxicidad embrifetal*

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de la PARP), olaparib podría ocasionar daño fetal cuando se administre en mujeres embarazadas. Estudios preclínicos en ratas han mostrado que olaparib ocasiona efectos adversos en la supervivencia embrifetal e induce malformaciones fetales mayores a exposiciones por debajo de las esperadas en la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día para seres humanos.

#### *Embarazo/anticoncepción*

**Lynparza**<sup>®</sup> no se debe usar durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup> (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

#### *Interacciones*

No se recomienda la administración concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A (ver *Interacción 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 olaparib (ver *Posología y modo de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

No se recomienda la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). En caso de que una paciente que ya esté recibiendo olaparib precise tratamiento con un inductor potente del CYP3A, el médico prescriptor debe tener en cuenta que la eficacia de olaparib puede reducirse substancialmente (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En el caso de que una paciente que ya esté recibiendo olaparib precise tratamiento con un inhibidor de la P-gp, se recomienda una monitorización cuidadosa de los acontecimientos adversos asociados a olaparib y el tratamiento de dichos acontecimientos mediante una reducción de la dosis (ver *Posología y modo de administración*).

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

### *Interacciones farmacodinámicas*

Estudios clínicos de olaparib en combinación con otros agentes antineoplásicos, incluyendo agentes dañinos del ADN, indican una potenciación y prolongación de la toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de **Lynparza**<sup>®</sup> en monoterapia no es apta para la combinación con otros agentes antineoplásicos.

No se ha estudiado la combinación de olaparib con vacunas o agentes inmunosupresores. Por consiguiente, se debe tomar precaución si estos fármacos se administran de forma concomitante con olaparib y las pacientes deben ser monitorizadas minuciosamente.

### *Interacciones farmacocinéticas*

#### Efecto de otros fármacos sobre olaparib

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

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<sub>máx</sub> media de olaparib un 71% (ratio de tratamiento: 0,29; 90% IC: 0,24-0,33) y el AUC medio un 87% (ratio de tratamiento: 0,13; 90% IC: 0,11-0,16). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inductores potentes conocidos de esta isoenzima (por ej., fenitoína, rifampicina, rifapentina, carbamazepina, nevirapina, fenobarbital y hierba de San Juan) con olaparib, ya que es posible que pueda reducirse sustancialmente la eficacia de olaparib (ver *Advertencias y precauciones*). La magnitud del efecto de los inductores moderados a potentes (por ej. efavirenz, rifabutina) sobre la exposición a olaparib no ha sido establecida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de olaparib con estos fármacos.

Un estudio clínico para evaluar el impacto de itraconazol, un inhibidor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con olaparib aumenta la C<sub>máx</sub> media de olaparib del orden de 1,42 veces (90% IC: 1,33-1,52) y el AUC medio del orden de 2,70-veces (90% CI: 2,44-2,97). Por lo tanto, se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (por e.j. itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados de esta isoenzima (por e.j. eritromicina, diltiazem, fluconazol, verapamilo) con olaparib (ver *Advertencias y precauciones*). Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de olaparib. Se recomienda reducir la dosis de olaparib a 150 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 200 mg tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A

(ver *Posología y modo de administración y Advertencias y precauciones*). Tampoco se recomienda el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con olaparib.

Olaparib *in vitro* es un sustrato para el transportador de eflujo P-gp y, por lo tanto, los inhibidores de la P-gp podrían aumentar la exposición a olaparib (ver *Advertencias y precauciones*).

#### Efecto de olaparib sobre otros fármacos

Olaparib *in vitro* es un inhibidor del CYP3A4 y se espera que *in vivo* sea un inhibidor leve. Por tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A4 o sustancias con un estrecho margen terapéutico (por ej. simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergotamínicos, fentanilo, pimizida, 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 sustratos de estas enzimas metabólicas y de la proteína transportadora. La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran junto con olaparib (ver también *Advertencias y precauciones y Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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

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

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

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

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

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

Las mujeres en edad fértil no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando **Lynparza**<sup>®</sup> y no deben estar embarazadas al inicio del tratamiento. Antes del tratamiento se debe realizar un test de embarazo en todas las mujeres premenopáusicas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza**<sup>®</sup>, a menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo (ver sección 4.4). Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales pueden reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda

reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 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 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Para mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

#### **Embarazo**

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

#### **Lactancia**

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

#### **Fertilidad**

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

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

Durante el tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> se han notificado astenia, fatiga y mareo, y aquellas pacientes que experimenten estos síntomas deberán tener precaución al conducir o utilizar maquinaria.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

La monoterapia con olaparib se ha asociado con resultados de laboratorio o diagnósticos clínicos generalmente de gravedad de leve a moderada (CTCAE 1 o 2) y en general sin requerir la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron olaparib en monoterapia las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, fatiga, cefalea, disgeusia, disminución del apetito, mareo, dolor de la parte superior del abdomen, tos, disnea, anemia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y leucemia. .

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  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 más 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**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con 1.826 pacientes que recibieron la monoterapia de **Lynparza**<sup>®</sup>. Su frecuencia se presenta utilizando la clasificación de frecuencia CIOMS III, enumeradas de acuerdo con la SOC de MedDRA y en el nivel del término preferido. Las frecuencias de incidencia de

los efectos adversos se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo informes aislados. Esta sección incluye solamente datos derivados de estudios completos de monoterapia en donde se conoce la exposición de la paciente.

**Tabla 3 Tabla de reacciones adversas**

| Clasificación de Órganos y del Sistema MedDRA                     | Reacciones adversas  |   |
|---|--|---|
|   | Frecuencia de CTCAE todos los grados   | Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | <b>Muy frecuentes</b><br>Anemia <sup>a</sup> , Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia <sup>a</sup> , Leucopenia <sup>a</sup><br><b>Frecuentes</b><br>Linfopenia <sup>a</sup> | <b>Muy frecuentes</b><br>Anemia <sup>a</sup><br><b>Frecuentes</b><br>Neutropenia <sup>a</sup> , Trombocitopenia <sup>a</sup> , Leucopenia <sup>a</sup><br><b>Poco frecuentes</b><br>Linfopenia <sup>a</sup> |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | <b>Frecuentes</b><br>Exantema <sup>a</sup><br><b>Poco frecuente</b><br>Hipersensibilidad <sup>a</sup> , Dermatitis <sup>a</sup>  | -   |
| Trastorno del metabolismo y de la nutrición                       | <b>Muy frecuentes</b><br>Disminución del apetito   | <b>Poco frecuentes</b><br>Disminución del apetito   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | <b>Muy frecuentes</b><br>Cefalea, Mareo, Disgeusia   | <b>Poco frecuentes</b><br>Cefalea, Mareo  |
| Trastornos del sistema respiratorios, torácicos y mediastínicos   | <b>Muy frecuentes</b><br>Tos <sup>a</sup> , Disnea <sup>a</sup>  | <b>Frecuentes</b><br>Disnea <sup>a</sup><br><b>Poco frecuentes</b><br>Tos <sup>a</sup>  |
| Trastornos gastrointestinales                                     | <b>Muy frecuentes</b><br>Náuseas, Vómitos, Diarrea, Dispepsia, Dolor en la parte superior del abdomen<br><b>Frecuentes</b><br>Estomatitis <sup>a</sup>                           | <b>Frecuentes</b><br>Náuseas, Vómitos, Diarrea<br><b>Poco frecuentes</b><br>Dolor en la parte superior del abdomen, Estomatitis <sup>a</sup>  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <b>Muy frecuentes</b><br>Fatiga (incluyendo astenia)   | <b>Frecuentes</b><br>Fatiga (incluyendo astenia)  |
| Exploraciones complementarias                                     | <b>Frecuentes</b><br>Aumento de creatinina en sangre<br><b>Poco frecuentes</b><br>Aumento del volumen corpuscular medio  | <b>Poco frecuentes</b><br>Aumento de creatinina en sangre   |

<sup>a</sup> Anemia incluye los términos preferidos (TPs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de hemoglobina, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos; Neutropenia incluye TPs de agranulocitosis, neutropenia febril, disminución del recuento de granulocitos, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos; Trombocitopenia incluye TPs de disminución del recuento de plaquetas, disminución de la producción de plaquetas, disminución del plaquetocrito y trombocitopenia; Leucopenia incluye TPs de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos; Linfopenia incluye TPs de disminución del recuento de linfocitos B, disminución del recuento de linfocitos, linfopenia y disminución del recuento de linfocitos T; Tos incluye TPs de tos y tos productiva; Exantema incluye PTs de exantema,



exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema exfoliativo y eritema generalizado. Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa. Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye TP de disnea y disnea de esfuerzo; Estomatitis incluye TP de úlcera aftosa, ulceración de la boca y estomatitis

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En la terapia con olaparib se han notificado con frecuencia toxicidades gastrointestinales y son generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2) e intermitentes, pudiendo ser tratadas interrumpiendo la dosis o reduciéndola y/o con medicamentos concomitantes (por ej., terapia antiemética). No se requiere profilaxis antiemética.

#### Toxicidad hematológica

Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 ó 2). No obstante, se han notificado acontecimientos CTCAE grado 3 y superior.

Anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado  $\geq 3$  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  $\geq 3$ ). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (*ver Posología y modo de administración*) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En el Estudio 19, la incidencia de anemia fue del 22,8% (CTCAE grado  $\geq 3$ : 7,4%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 2,9%, 5,1% y 0%, respectivamente. El 16,2% de las pacientes tratadas con olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas durante el tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y las disminuciones de la hemoglobina. En ensayos clínicos con **Lynparza**<sup>®</sup> la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado  $\geq 2$  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).

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 y Advertencias y precauciones*).

#### Otros hallazgos de laboratorio

En ensayos clínicos con **Lynparza**<sup>®</sup>, la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado  $\geq 2$  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**<sup>®</sup> en la mayoría de las pacientes. Se comunicaron vómitos temprano, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses del tratamiento con **Lynparza**<sup>®</sup> 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.

#### **Población pediátrica**

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

#### **Otras poblaciones especiales**

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

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### **SOBREDOSIS:**

No hay un tratamiento específico en el caso de una sobredosis con **Lynparza**<sup>®</sup> y los síntomas de la sobredosis no están establecidos. En caso de sobredosis, los médicos deben tomar las medidas de apoyo general y tratar sintomáticamente.

*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:**

Envases conteniendo 448 cápsulas (4 frascos con 112 cápsulas cada uno)

**Conservar en heladera (2°C a 8°C). No congelar. Se deben descartar todas las cápsulas que hayan sido congeladas.**

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

País de procedencia: Reino Unido

Elaborado en: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio, 45237-1625, Estados Unidos

Acondicionado 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, B176EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-83100759- ASTRAZENECA - Prospectos - Certificado N58.048

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:41 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO  
(Información para el paciente)**

**Lynparza®  
Olaparib 50 mg  
Cápsulas**

**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 de a otras personas. Puede perjudicarles, 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**

Las cápsulas de **Lynparza®** contienen el principio activo olaparib. Olaparib es un tipo de medicamento para el cáncer, denominado inhibidor de PARP (poli [adenosín-difosfato-ribosa] polimerasa).

En pacientes con mutaciones (cambios) en ciertos genes llamados *BRCA* (gen del cáncer de mama), las cuales presentan riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, los inhibidores del PARP son capaces de desencadenar la muerte de células cancerosas bloqueando un enzima que ayuda a reparar el ADN.

**Para qué se utiliza Lynparza®**

**Lynparza®** se utiliza para el tratamiento de un tipo de cáncer de ovario denominado "cáncer de ovario *BRCA* mutado". Se emplea después de que el cáncer haya respondido al tratamiento previo con quimioterapia estándar basada en platino. Se realiza una prueba para determinar si usted padece un cáncer *BRCA* mutado.

**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 (incluidos en *Contenido del envase e información adicional*).
- si está en período de lactancia (*ver Qué necesita saber antes de tomar Lynparza®*).

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 estos efectos adversos. Ésta 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 a la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre **Lynparza®**.

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:

- cualquier otro medicamento contra el cáncer
- una vacuna o un medicamento que suprime el sistema inmunitario, ya que es posible que deba ser vigilado estrechamente
- 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, nevirapina, efavirenz- utilizados para las infecciones víricas, incluyendo VIH
- rifampicina, rifapentina, rifabutina - utilizados para las infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis (TB)
- fenitoína, carbamazepina, fenobarbital - utilizados como sedantes o para tratar crisis (convulsiones) y epilepsia
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - un medicamento a base de plantas utilizado principalmente para la depresión
- digoxina, diltiazem, furosemida, verapamilo, valsartan – 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**

- 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®** y 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 dar el pecho si está tomando **Lynparza®**, ni durante un mes después de recibir la última dosis de este medicamento. Si tiene previsto dar el pecho, informe a su médico.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

## **3. Cómo utilizar Lynparza®**

Su médico le ha recetado cápsulas de **Lynparza®**. Tenga en cuenta que **Lynparza®** también está disponible en comprimidos de 100 mg y 150 mg.

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

### **Qué cantidad debe tomar**

- La dosis recomendada es de 8 cápsulas (400 mg) tomadas por boca, dos veces al día (un total de 16 cápsulas cada día). Es importante que tome la dosis diaria total recomendada y siga haciéndolo según las instrucciones de su médico. Su médico le puede prescribir una dosis diferente si usted tiene problemas renales.

### **Cómo tomar**

- Tome una dosis (8 cápsulas) de **Lynparza**<sup>®</sup> por boca con agua, una vez por la mañana y una vez por la noche.
- Tome **Lynparza**<sup>®</sup> al menos una hora después los alimentos. No coma preferiblemente hasta dos horas después de tomar **Lynparza**<sup>®</sup>.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome **Lynparza**<sup>®</sup> a una dosis menor.

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

- tiene problemas con sus riñones Se le indicará que tome 6 cápsulas (300 mg) dos veces al día – un total de 12 cápsulas al día.
- usted está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar a **Lynparza**<sup>®</sup> (ver *Qué necesita saber antes de tomar Lynparza*<sup>®</sup>).

tiene ciertos efectos adversos mientras toma **Lynparza**<sup>®</sup> (ver *Posibles efectos adversos*). Su médico puede reducir su dosis o suspender el tratamiento, ya sea por un tiempo corto o de manera permanente.

### **Si toma más Lynparza<sup>®</sup> del que debe**

Si toma más **Lynparza**<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>**

Si olvida tomar **Lynparza**<sup>®</sup>, 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. Es importante que sea consciente de cuáles pueden ser estos efectos adversos.

Su médico también puede recetarle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

### **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):

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

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

- hematomas o sangrado durante un periodo superior al normal si se lesiona - estos pueden ser signos de un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).

**Poco frecuentes** (pueden afectar de 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).

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los efectos adversos anteriores.

#### **Otros efectos adversos incluyen:**

##### **Muy frecuentes**

- dolor de cabeza
- mareo
- pérdida de apetito
- cansancio o debilidad
- náuseas
- vómitos
- cambios en el gusto de los alimentos
- indigestión o ardor de estómago (dispepsia)
- diarrea. Si se agrava, informe a su médico inmediatamente
- tos

Efectos adversos **muy 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:
  - o moretones o sangrado durante más tiempo de lo normal si se lesiona
- recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia o neutropenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre.

##### **Frecuentes**

- dolor en la boca (estomatitis)
- dolor en la zona del estómago bajo las costillas.

Sarpullido o sarpullido con picazón sobre la piel hinchada y enrojecida (dermatitis)

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

- recuento bajo de glóbulos blancos (linfopenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre
- aumento de la creatinina en sangre - esta prueba se usa para verificar el funcionamiento de los riñones.

##### **Poco frecuentes**

aumento en el tamaño de los glóbulos rojos (no asociado con ningún síntoma).

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 en heladera (2°C a 8°C). No congelar. Se deben descartar todas las cápsulas que hayan sido congeladas. 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 cápsula dura contiene 50 mg de olaparib

Los demás componentes (excipientes) son:

- Contenido de la cápsula: lauril macrogol-32 glicéridos.
- Cubierta de la cápsula: hipromelosa, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio.
- Tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

**Lynparza®** es una cápsula dura, blanca, opaca, marcada con "OLAPARIB 50 mg" y el logotipo de AstraZeneca en tinta negra.

**Lynparza®** está disponible en envases conteniendo 448 cápsulas (4 frascos con 112 cápsulas cada uno).

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

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

País de procedencia: Reino Unido

Elaborado en: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio, 45237-1625, Estados Unidos

Acondicionado 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, B176EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.049. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-83100759- ASTRAZENECA - inf pacientes - Certificado N58.048

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.02.19 16:29:28 -03:00