



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8918**

BUENOS AIRES, **09 AGO 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-5845-15-3 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A, solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial LYNPARZA, ingrediente farmacéutico activo OLAPARIB, a los fines de su importación a la República Argentina, 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.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**8 9 1 8**

interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8918**

de la salud pública y la defensa económica del consumidor."

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 1473/1485 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios farmacodinámicos y farmacotxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8918

demonstraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las áreas técnicas intervinientes.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto en el año 2014, y que la EMA (European Medicine Agency) hizo lo propio en el año 2015.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscritos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 1494-1496 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT Nº 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal LYNPARZA/OLAPARIB.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8918

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales del IFA OLAPARIB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA) y por la EMA, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de Certificado autorizante.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8918

Que la firma peticionante presentó el Plan Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 1456-1458.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) una vez por año, el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, previo dictamen de las áreas correspondientes, debiendo contener: Información sobre eficacia y efectividad terapéutica, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento LYNPARZA/OLAPARIB, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8918

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial LYNPARZA y nombre genérico OLAPARIB, la que será importada a la República Argentina por ASTRAZENECA S.A., con los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de Rótulos de envase primario, Rótulo de envase secundario, Prospecto (Información para prescribir) e Información para Pacientes, Plan de Gestión de Riesgo en Argentina y Plan de Monitoreo de Efectividad Clínica en Argentina, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8 9 1 8**

precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con LYNPARZA/OLAPARIB, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8918**

ARTICULO 8º - Establécese que la firma ASTRAZENECA S.A., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), aprobado por la Dirección de Registro y Evaluación de Medicamentos (DERM) y actualizar anualmente el Plan de monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º - Incorpórese el producto LYNPARZA/OLAPARIB, de ASTRAZENECA S.A al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11º - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12º - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8918

conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-5845-15-3

DISPOSICIÓN N°:

8918

**Dr. ROBERTO LEESE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **8918**

Nombre comercial: LYNPARZA.

Nombre/s genérico/s: OLAPARIB.

Nombre o razón social: ASTRAZENECA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: Patheon Pharmaceuticals INC. 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237-1625 Estados Unidos (a Granel); AstraZeneca UK Limited. Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido. (Acondicionamiento Primario y Secundario).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ASTRAZENECA S.A. ARGERICH 536 Buenos Aires Haedo (B1706EQL).

País de Origen: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: REINO UNIDO.

País de consumo: REINO UNIDO.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: CÁPSULA

Nombre Comercial: LYNPARZA.

Clasificación ATC: L01XX46

Indicación/es autorizada/s: 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.

Concentración/es: OLAPARIB 50 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: OLAPARIB 50 mg.

Excipientes: Lauril macrogol-32 glicéridos 450 mg; Cubierta de la cápsula: hipromelosa 93 mg; Dióxido de titanio 1,8 mg; Goma gellan <0,5 mg; Acetato de potasio <0,5 mg; Tinta de impresión: Goma laca <0,1 mg; óxido de hierro negro <0,1 mg.

Origen del Producto: SINTÉTICO-SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 112 CÁPSULAS.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 448 CÁPSULAS (4 FRASCOS CON 112 CÁPSULAS CADA UNO).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento 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, autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EXPEDIENTE Nº 1-47-5845-15-3

DISPOSICIÓN Nº: **8 9 1 8**

**Dr. ROBERTO LUBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

8918

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Rótulos envase primario: fs. 468

Rotulo envase secundario: fs. 472

Prospecto (Información para prescribir) fs. 1461 a 1471

Información para Pacientes: fs. 510 a 514

Plan de Gestión de Riesgo en Argentina: fs. 1456-1458

Plan de Monitoreo de Efectividad Clínica en Argentina: fs. 1454 a 1455

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

8978



**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**LYNPARZA™  
OLAPARIB 50 mg  
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES  
Cápsulas**

**09 AGO 2016**

**AstraZeneca** 

Vía Oral  
Venta bajo receta archivada

Contenido del envase: 112 cápsulas  
Industria Estadounidense

**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.

**INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:**

Ver prospecto adjunto.

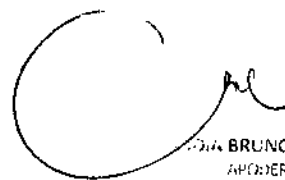
**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: XXXXX

Lote N°  
Vencimiento:

VP



DR. BRUNO MAGNASCO  
APROBADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8 9 1 8



**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**LYNPARZA™**  
**OLAPARIB 50 mg**  
Cápsulas

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Vía Oral

Contenido del envase: 448 cápsulas (4 frascos con 112 cápsulas cada uno)

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

**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.

**INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:**

Ver prospecto adjunto

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

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.**

**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°: XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Lote N°

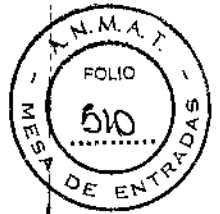
Vencimiento:

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

UP



8978



## PROYECTO DE FOLLETO DE 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 utilizar LYNPARZA™
3. Cómo utilizar 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

Las cápsulas de LYNPARZA™ contienen el fármaco Olaparib, que es un tipo de principio activo llamado inhibidor de PARP (poli [adenosín-difosfato-ribosa] polimerasa). Los inhibidores de PARP pueden destruir células de cáncer cuando ambas copias del gen BRCA, están defectuosas (mutadas). BRCA significa "Gen de Cáncer de Mama" (por sus siglas en inglés). Los portadores del gen BRCA tienen un elevado riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de ovario. En raras ocasiones, personas que no han heredado una mutación del gen BRCA, desarrollan cáncer de ovario asociado a mutación de BRCA.

LYNPARZA™ se utiliza para el tratamiento de cáncer de ovario por mutación de BRCA, una vez que el cáncer ha respondido al tratamiento previo con quimioterapia estándar a base de platino. Se utiliza una prueba para determinar si Usted tiene cáncer asociado a la mutación del gen BRCA.

Sólo un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer podrá prescribirle LYNPARZA™.

Página 1 de 5

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

VP

## 2. Qué necesita saber antes de utilizar LYNPARZA™

### No tome LYNPARZA™ si:

- Usted es alérgico(a) (hipersensible) a Olaparib o a cualquiera de los otros ingredientes de las cápsulas de LYNPARZA™ (la lista ingredientes se encuentra la Sección 6: *Contenido del envase e información adicional*).

### Tenga un cuidado especial con LYNPARZA™:

- Usted está embarazada o cree que puede estarlo (vea detalles abajo)
- Está tomando anticonceptivos hormonales (vea detalles abajo)
- Está amamantando (vea detalles abajo)

Si Usted está en cualquiera de estas situaciones, avise a su médico antes de tomar LYNPARZA™.

### Si está tomando otros medicamentos

Por favor, avise a su médico si Usted está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos herbarios y aquellos que se obtienen sin receta.

No debe tomar LYNPARZA™ si está tomando cualquier otro agente anticancerígeno.

Algunos medicamentos pueden afectar los niveles de LYNPARZA™ en su organismo. LYNPARZA™ también puede afectar la forma en que otros medicamentos funcionan. Debe informar a su médico si Usted está tomando medicamentos que contienen los siguientes fármacos:

- Ketoconazol, itraconazol (utilizados para tratar infecciones micóticas)
- Telitromicina, claritromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas)
- Ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir, nevirapine (utilizados para tratar infecciones virales, principalmente VIH)
- Rifampicina, rifapentina, rifabutina (utilizadas para tratar infecciones bacterianas, principalmente tuberculosis)
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (usados para tratar ataques cerebrales y epilepsia)
- Modafinilo (utilizado para tratar un trastorno del sueño llamado narcolepsia)
- Hierba de San Juan (un medicamento herbario usado principalmente para la depresión)

Avise a su médico si está tomando alguno de éstos.

### Embarazo y Lactancia

Informe a su médico antes de tomar LYNPARZA™ si Usted está embarazada o tratando de estarlo, debido a que LYNPARZA™ puede dañar a un bebé antes de nacer. Si Usted está embarazada, no debe tomar LYNPARZA™. Las mujeres en riesgo de quedar embarazadas deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de recibir la última dosis de LYNPARZA™. Si Usted está tomando anticonceptivos hormonales, debe avisarle a su médico, ya que la eficacia de este tipo de anticonceptivos se puede reducir si se administran conjuntamente con LYNPARZA™.

Antes de tomar LYNPARZA™, avise a su médico si Usted está amamantando. Por la seguridad de su bebé, no debe amamantar durante el tratamiento con LYNPARZA™ y durante un mes después de recibir la última dosis de LYNPARZA™.

VP

8978



### Conducción y uso de herramientas y máquinas

**LYNPARZA™** puede afectar su capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Si se siente mareado, débil o cansado mientras toma **LYNPARZA™**, tenga especial cuidado al conducir o utilizar herramientas o máquinas.

### 3. Cómo utilizar **LYNPARZA™**

Siempre tome **LYNPARZA™** exactamente como su médico le indicó. Debe consultar con su médico, si tiene alguna duda.

- La dosis habitual es de ocho cápsulas de 50 mg tomadas dos veces al día (un total de 16 cápsulas cada día).
- Tome **LYNPARZA™** cada mañana y cada tarde/noche, aproximadamente a la misma hora.
- **LYNPARZA™** debe tomarse con el estómago vacío (al menos 1 hora después de una comida). Una vez que se ha tomado **LYNPARZA™**, no coma nada durante 2 horas.

#### Si toma más **LYNPARZA™** de lo que debería

Si toma una cantidad mayor a la dosis normal, póngase en contacto con su médico o vaya al hospital más cercano 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 olvida tomar **LYNPARZA™**

Si olvida tomar **LYNPARZA™**, tome su dosis normal siguiente a la hora prevista. No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar las cápsulas olvidadas. Si tiene alguna duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico.

### 4. Posibles efectos adversos


Como todos los medicamentos, **LYNPARZA™** puede ocasionar efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Estos efectos adversos pueden ocurrir con cierta frecuencia, según se indica a continuación:

**Informe a su médico inmediatamente si Usted observa cualquiera de los siguientes efectos adversos – puede necesitar tratamiento médico de urgencia.**

**Los efectos adversos muy comunes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) que pueden ocurrir son:**

- Náusea
- Vómito
- Cansancio / debilidad
- Indigestión / acidez estomacal (dispepsia)
- Pérdida del apetito
- Dolor de cabeza
- Cambios en la percepción del sabor de los alimentos (disgeusia)

JP

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



- Mareo
- Diarrea. Su médico puede recetarle un medicamento para tratar esto. Si es severa, comuníquelo a su médico inmediatamente

**Efectos adversos comunes (afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes) que pueden ocurrir:**

- Llagas en la boca (estomatitis)
- Dolor en el área del estómago abajo de las costillas (dolor en parte superior del abdomen)

**Los siguientes efectos secundarios se han observado muy comúnmente en pruebas de laboratorio:**

- Disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia) que puede estar asociada con síntomas de falta de aire, fatiga, piel pálida o latido rápido del corazón
- Disminución en el número de los glóbulos blancos en sangre, que protegen de las infecciones (neutropenia) y que puede estar asociada con síntomas de fiebre o infección
- Disminución en el número de glóbulos blancos en sangre, que respaldan el sistema inmune (linfopenia) y que puede estar asociada a una mayor susceptibilidad a infecciones
- Aumento en la creatinina en sangre en una prueba de laboratorio, que muestre cómo están trabajando sus riñones

**El siguiente efecto adverso se observa comúnmente en las pruebas de laboratorio:**

- Disminución en el número de plaquetas en sangre (trombocitopenia), que puede estar asociada con síntomas de moretones o sangrado por más tiempo en caso de producirse una herida

Su médico le realizará pruebas de sangre cada mes durante el primer año de tratamiento y después periódicamente.

Si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este folleto, por favor póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si Usted presenta cualquiera de estos efectos adversos, su médico le dirá si puede recetarle medicamentos para controlarlos.

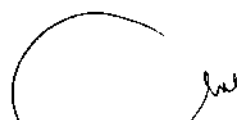
## 5. Cómo conservar LYNPARZA™

- Conserve LYNPARZA™ a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.
- Mantenga este y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice LYNPARZA™ después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de LYNPARZA™

- El principio activo es olaparib. Cada capsula contiene 50 mg de olaparib.
- Los demás componentes son: 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

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.



**Aspecto del producto y contenido del envase**

**LYNPARZA™** es una cápsula dura, opaca, de color blanco, grabada con "OLAPARIB 50 mg" y el logo de AstraZeneca en tinta negra.

**LYNPARZA™** está disponible en envases conteniendo 448 cápsulas (4 frascos con 112 cápsulas cada uno)

*"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"*

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°: XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

UP

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8978



---

## LYNPARZA™ - PLAN DE MONITOREO DE EFECTIVIDAD CLINICA - ARGENTINA

---

### Introducción

Hoy día nadie discute que los datos de eficacia (resultados obtenidos con un medicamento en condiciones ideales, controladas y experimentales) deben complementarse con los datos de efectividad (resultados obtenidos con un medicamento en condiciones reales de uso, en la práctica médica habitual), si se quiere conocer los efectos terapéuticos reales y finales de los medicamentos en las enfermedades a tratar y en la salud y el bienestar a nivel poblacional.

Por lo tanto, es necesario conocer cuál es el efecto de los medicamentos cuando se utilizan en el mundo real (donde hay pacientes con múltiples enfermedades asociadas y recibiendo medicaciones concomitantes) y cuando se emplean en condiciones en las que el incumplimiento terapéutico es elevado.

Se propone un plan de Monitoreo de Adherencia y Eficacia del tratamiento de mantenimiento con *Olaparib* en pacientes adultas con Cáncer de Ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de falopio, o peritoneal primario, con Mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible a Platino, en recaída, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

### Objetivos

Obtener información de la eficacia del tratamiento de mantenimiento con *Olaparib* bajo un programa de seguimiento orientado a fortalecer la adherencia y cumplimiento de la indicación aprobada.

Promover la adherencia en pacientes en tratamiento con *Olaparib* a través del contacto periódico.


### Metodología

El programa será implementado a través de un tercero el cual recolectará la información. AZ no tendrá acceso a datos individuales de los pacientes.

Los pacientes serán invitados a participar del programa solamente a través del médico tratante.

Previamente, los pacientes darán su consentimiento informado.

Se llevará a cabo, con pacientes adultas bajo tratamiento de mantenimiento con *Olaparib* en cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de falopio, o peritoneal primario, con

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
FIDEATARIA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8 9 1 8



mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible a platino, en recalda, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

**Información a recabar**

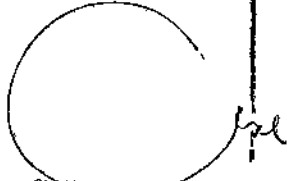
- Línea de Tratamiento en que se utiliza el mantenimiento con Olaparib
- Fecha de Inicio del Tratamiento y Dosis indicada
- Tiempo en Tratamiento
- Modificaciones de Dosis
- Fecha de Discontinuación del Tratamiento
- Razones de Discontinuación del Tratamiento: Progresión, Toxicidad Inaceptable, Muerte

**Reporte**

AZ se compromete a reportar cada 6 meses la información recabada bajo el siguiente formato:

Código	Localidad	Provincia	Sexo	Médico Tratante	Diagnóstico	Línea de tratamiento	Recibió tratamiento previo	Descripción del tratamiento previo	Fecha Inicio Tratamiento	Dosis	Tiempo en Tratamiento	Dado de Baja	Fecha de Baja	Motivo de Baja	Fecha Suspensión	Motivo Suspensión	Fecha de Modificación de Dosis	Nueva Dosis

VP

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA I  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

## LYNPARZA™ - RESUMEN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO - ARGENTINA

### Plan de Farmacovigilancia - Farmacovigilancia de rutina local

El Plan de Farmacovigilancia de AZ Argentina abarca las siguientes acciones destinadas a identificar o caracterizar los problemas de seguridad post marketing, de acuerdo a lo regulado por la Disposición 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia):

- Registrar y comunicar al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT todas las sospechas de reacciones adversas serias que hayan ocurrido en Argentina.

Dichas notificaciones deben realizarse dentro de los 15 días corridos siguientes a la recepción de la información. En caso de muerte o riesgo de vida, las notificaciones deben proveerse dentro de los 7 días corridos siguientes luego de que la información haya sido recibida. Los reportes de casos No Serios deben ser efectuados a través del Formulario online de ANMAT en forma bimestral desde la fecha de recepción por AZ.

- Cada caso individual contendrá mínimamente la siguiente información esencial: fecha de inicio del evento adverso, fecha de inicio de administración de la medicación sospechosa, edad del paciente, descripción completa del evento adverso y el nombre de las droga/s implicadas (Denominación Común Argentina y Marca).
- AZ Argentina hará los intentos necesarios para obtener la información faltante/de Seguimiento del notificador, si la misma no estuviera disponible.
- Comunicar al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT las sospechas de reacciones adversas serias asociadas a medicamentos autorizados utilizadas bajo condiciones diferentes de aquellas autorizadas utilizando el formulario número 5 de "errores de medicación" (<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaERRORES.pdf>) y enviando el mismo por email a [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar)
- Comunicar al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT cuando una mujer embarazada ha sido expuesta a un medicamento, incluso si no hubo ningún evento adverso.
- Realizar un seguimiento de la bibliografía científica nacional e internacional, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas ocurridas en Argentina con sus especialidades medicinales.
- Comunicar al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT los casos individuales de falta de eficacia y de error de medicación asociados o no a un evento adverso utilizando los formularios específicos que pueden ser descargados desde <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/> y deben ser enviados por email a [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar).

  
 CECILIA BRUNO MAGNASCIO  
 FOLIO N° 1456  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

VP



8918



- Comunicar al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT todas las sospechas de reacciones adversas nacionales e internacionales a través de Informes Periódicos de Seguridad (IPAS). Se notificará por papel por mesa de entrada junto con un CD el "Resumen Ejecutivo" del IPAS (PSUR /PBRER) y la tabla específica provista por ANMAT a tal efecto.
- No se han identificado inquietudes de seguridad en la población propuesta de pacientes para Lynparza para la cual sea necesario tomar otras acciones además de las actividades de minimización del riesgo.

### Plan de minimización de riesgo local

Mantener informados a los profesionales de la salud (PS) y a los pacientes sobre los riesgos potenciales con el uso de Lynparza, a través de:

- Información actualizada sobre los mismos en la información para el paciente y la IPL.
- Carta a profesionales informando que se lanza un nuevo producto, con la descripción de sus características, indicación, posología, efectos adversos, etc y comunicando a partir de cuándo va a estar disponible en el mercado.
- Material promocional con información para médicos sobre el uso del producto. Todas las ayudas visuales serán aprobadas por el Departamento Médico local
- Capacitaciones al personal brindando entrenamiento a Fuerza de ventas sobre patología, uso, dispositivo, etc.
- Todos los médicos oradores para el producto recibirán un entrenamiento prelanzamiento aprobado por departamento médico, con los tópicos principales e información sobre el uso apropiado, dosis y seguridad de acuerdo a la IPL.
- Programa de pacientes Lynparza:
  - 0800-888-2929. Es una línea de atención telefónica gratuita que estará disponible de Lu a Vi de 9 a 18 hs con el fin de asistir a los pacientes de Lynparza en el proceso de presentación, aprobación y renovación de documentación para el acceso al tratamiento. A su vez se realiza seguimiento de adherencia al tratamiento. El seguimiento de la adherencia del paciente incluye recordatorio de turnos médicos, estudios y toma de medicación.
  - Materiales para Pacientes: Los pacientes enrolados en el programa recibirán los siguientes materiales:
    - Folleto informativo para el paciente (Información sobre el tratamiento, cómo realizar el tratamiento, qué esperar del tratamiento, Apoyo para la mujer que debe tomar Lynparza, consentimiento informado ANMAT).
    - Agenda tratamiento Lynparza (diario de seguimiento de dosis y EAs).
    - Material informativo de tips de belleza y alimentación.
    - Pastillero de Lynparza.
  - Enrolamiento: El paciente debe llamar para activar el servicio y dar su consentimiento.

VP

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
PROFESORA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M. N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8978



- Capacitación al Call Center general de AZ y al Call Center que lleva el programa de Pacientes sobre la forma de derivación de llamadas a los sectores correspondientes de AZ (farmacovigilancia, información médica, control de calidad, etc) en caso de llamadas referidas a eventos adversos, usos del producto, faltas de eficacia, desvíos de calidad, errores de medicación.
- Materiales para Pacientes (distribuidos a través de los médicos especialistas):
  - Folleto informativo para el paciente (Información sobre el tratamiento, cómo realizar el tratamiento, qué esperar del tratamiento. Apoyo para la mujer que debe tomar Lynparza. Consentimiento informado ANMAT).
  - Agenda tratamiento Lynparza (diario de seguimiento de dosis y eventos adversos).

VP

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8 9 7 8



## PROYECTO DE PROSPECTO

**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

Código ATC: L01XX46

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico

#### 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:

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 *BRCA1* y *2*, es efectiva para reparar estas rupturas de doble cadena de ADN. En la ausencia de *BRCA1* 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 insoportables y resultar en la muerte de células cancerosas, dado que las células cancerosas tienen una alta carga de daño de 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.

Datos clínicos:

*Cáncer de ovario en recidiva sensible al platino (PSR)*

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 llevado a progresión con tratamiento de no mantenimiento en 265 pacientes PSR (136 olaparib y 129 placebo) responsivas (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. 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 del primer tratamiento subsecuente o muerte (TFST) y del tiempo del segundo tratamiento subsecuente o muerte (TSST).

Solamente se reclutaron pacientes PSR que fueran responsivas después del término de la quimioterapia a base de platino y cuya enfermedad haya sido recurrente >6 meses después del término de la penúltima quimioterapia a base de platino previa. 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.

El estudio cumplió su objetivo primario de SLP mejorada estadísticamente significativa para la monoterapia de mantenimiento con olaparib en comparación con placebo en la población general (HR 0.35; IC de 95% 0.25-0.49;  $p < 0.00001$ ), más aun, el análisis preplaneado de subgrupo identificó pacientes con cáncer de ovario con *BRCA* mutado (n=136, 51.3%) como el subgrupo que derivó el mayor beneficio clínico de la terapia de mantenimiento con olaparib.

En pacientes con *BRCA* mutado (n=136) hubo una mejora estadísticamente significativa en SLP, TFST y TSST. La mejora mediana 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). 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

VP

*Claudia Bruno Magnasco*  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8978



subsecuente o muerte (TSST) fue 8.6 meses más largo para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0.44; IC de 95% 0.29-0.67;  $p=0.00013$ ; mediana 23.8 meses vs. 15.2 meses). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en SG (HR 0.73; IC de 95% 0.45-1.17;  $p=0.19$ ; mediana 34.9 meses vs. 31.9 meses).

En el subgrupo de pacientes con *gBRCA* mutado (mutaciones *BRCA* germinales) ( $n=96$ ) hubo una mejora estadísticamente significativa en SLP, TFST y TSST. La mejora mediana en SLP fue de 7.1 meses sobre el placebo (HR 0.17; IC de 95% 0.09-0.31;  $p<0.00001$ ; mediana 11.2 vs. 4.1). 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 0.31; IC de 95% 0.19-0.50;  $p<0.00001$ ; mediana 15.6 meses vs. 6.2 meses). El tiempo desde la aleatorización al inicio de la segunda terapia subsecuente o muerte (TSST) fue 7 meses más largo para las pacientes tratadas con olaparib (HR 0.43; IC de 95% 0.25-0.71;  $p=0.001$ ; mediana 22 meses vs. 15 meses). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en SG (HR 0.85; IC de 95% 0.48-1.52;  $p=0.58$ ; mediana 32.9 meses vs. 30.2 meses).

En la Tabla 2 se presenta un resumen de los resultados de eficacia para pacientes con cáncer de ovario PSR con *BRCA* y *gBRCA* mutado en el Estudio 19.

### Resumen de los resultados clave de eficacia para pacientes con cáncer de ovario PSR con *BRCA* y *gBRCA* mutado en el Estudio 19

	<i>BRCA</i> mutado		<i>gBRCA</i> mutado	
	Olaparib 400 mg dos veces al día	Placebo	Olaparib 400 mg dos veces al día	Placebo
<b>SLP</b>				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	26:74 (35%)	46:62 (74%)	17:53 (32%)	33:43 (77%)
Mediana de tiempo (meses)	11.2	4.3	11.2	4.1
HR (IC de 95%) *	0.18 (IC de 95% 0.10-0.31)		0.17 (IC de 95% 0.09-0.31)	
Valor P (bilateral)	$p<0.00001$		$p<0.00001$	
<b>Tiempo al primer tratamiento subsecuente o muerte (TFST)</b>				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	46:74 (62%)	54:62 (87%)	32:53 (60%)	38:43 (88%)
Mediana de tiempo (meses)	15.6	6.2	15.6	6.2
HR (IC de 95%) *	0.33 (IC de 95% 0.22-0.50)		0.31 (IC de 95% 0.19-0.50)	
Valor P (bilateral)	$p<0.00001$		$p<0.00001$	
<b>Tiempo al segundo tratamiento subsecuente o muerte (TSST)</b>				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	42:74 (57%)	49:62 (79%)	29:53 (55%)	34:43 (79%)
Mediana de tiempo (meses)	23.8	15.2	22.0	15.0
HR (IC de 95%) *	0.44 (IC de 95% 0.29-0.67)		0.43 (IC de 95% 0.25-0.71)	

8918



Valor P (bilateral)	p= 0.00013		p= 0.001	
<b>SG provisional (52% de madurez) <sup>a</sup></b>				
Número de eventos: Número total de pacientes (%)	37:74 (50%)	34:62 (55%) <sup>b</sup>	27:53 (51%)	22:43 (51%) <sup>b</sup>
Mediana de tiempo (meses)	34.9	31.9	32.9	30.2
HR (IC de 95%) <sup>a</sup>	0.73 (IC de 95% 0.45-1.17)		0.85 (IC de 95% 0.48-1.52)	
Valor P (bilateral)	p=0.19		p=0.58	

- <sup>a</sup> 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, tiempo a la progresión de la enfermedad en el tratamiento previo con platino, respuesta objetiva al tratamiento con platino previo y ascendencia judía.
- <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. Aproximadamente un tercio de las pacientes tratadas con placebo en el subgrupo con gBRCA mutado (13/40; 32.5%) recibieron un inhibidor de PARP subsecuente.
- N Número de eventos/número de pacientes aleatorizados; SG supervivencia global; SLP supervivencia libre de progresión; IC intervalo de confianza; TFST Tiempo al primer tratamiento subsecuente o muerte; TSST tiempo al segundo tratamiento subsecuente o muerte.

Dentro de la población con BRCA mutado, la tasa de control de la enfermedad a las 24 semanas fue de 57% y 24% para las pacientes en los grupos de olaparib y placebo, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en los síntomas reportados por la paciente o en CVRS.

*Efecto en el intervalo QT*

No hay un efecto clínicamente relevante de olaparib en la repolarización cardíaca (cuando se evaluó como un efecto en el intervalo QT) después de múltiples dosis de 300 mg dos veces al día de la formulación en tableta de olaparib.

**Propiedades farmacocinéticas:**

General

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 (tmáx retrasada por 2 horas) e incrementó la extensión de la absorción de olaparib (el ABC-area bajo la curva- aumentó aproximadamente 20%). Consecuentemente, las pacientes deben tomar LYNPARZA™ al menos una hora después de los alimentos y deben abstenerse de ellos por 2 horas después de su consumo (consultar la sección 4.2).

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%.

Metabolismo

UP

*Jal*  
 CLAUDIA BRUNO MAGNÀSCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

3978



*In vitro*, CYP3A4 demostró ser la enzima principalmente responsable del metabolismo de olaparib.

Después de la dosificación oral de 14C-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, siendo el sitio principal del metabolismo la estructura de anillo de carboxiciclopropil piperazina y, en menor grado, los sistemas de anillos de fluorofenilo y ftalazinona. 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 hidroxiciclopropilo abierta y dos metabolitos monooxygenados (cada uno de ~10%) fueron los componentes de mayor circulación, con uno de los metabolitos monooxygenados siendo también el mayor metabolito en las excreciones (6% y 5% de la radiactividad urinaria y fecal respectivamente).

#### Excreción

Después de una dosis única de 14C-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.

### **DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD**

#### Mutagenicidad

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 de dosis repetidas

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en ratas y perros, se toleraron bien 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 olaparib es citotóxico para las células de médula ósea humanas.

#### Toxicología reproductiva

Olaparib no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho. En un estudio de fertilidad en ratas hembra, 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, olaparib ocasionó una supervivencia embriofetal reducida, bajo peso fetal y anomalías en el desarrollo fetal (incluyendo anomalías viscerales y esqueléticas y malformaciones mayores de los ojos, columna y costillas) en niveles de dosis que no inducen toxicidad materna importante.

#### Carcinogenesis

No se han realizado estudios de carcinogenia con olaparib.

#### Prolongación QT

En un estudio en perros anestesiados, no hubo evidencia de prolongación de la prolongación QT después de la dosificación intravenosa de hasta 15 mg/kg. Olaparib resultó activo en la valoración del canal de potasio codificado hERG con un CI50 o 226  $\mu\text{M}$ , lo que es >110

VP



veces más alto que la  $C_{máx}$  humana libre promedio (1.95  $\mu M$ ) en la dosis clínica. Esto sugiere poco potencial para la prolongación QT en el ser humano.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con LYNPARZA™ lo debe indicar y supervisar un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Las pacientes deben tener una confirmación de una mutación del gen de susceptibilidad (BRCA) al cáncer de mama (germinal o tumoral) antes de comenzar el tratamiento con LYNPARZA™. El estado de la mutación BRCA lo debe determinar un laboratorio experimentado utilizando un método de prueba validado (Ver *Propiedades farmacodinámicas*).

#### Dosis en adultos

La dosis recomendada de LYNPARZA™ es de 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

LYNPARZA™ se debe tomar con el estómago vacío (por lo menos 1 hora después de haber consumido alimentos). Una vez que se ingirió LYNPARZA™, abstenerse de los alimentos por 2 horas.

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

#### Dosis no tomada

Si la paciente se salta una dosis de LYNPARZA™, debe tomar su siguiente dosis normal en su horario establecido.

#### Ajustes de la dosis

El tratamiento se puede interrumpir para el manejo de eventos adversos y se puede considerar la reducción de la dosis.

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).

#### Poblaciones especiales de pacientes

Niños o adolescentes: LYNPARZA™ no está indicado para su uso en pacientes pediátricos, dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de LYNPARZA™ en niños y adolescentes.

Pacientes geriátricos (>65 años): No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes geriátricos. Los datos clínicos son limitados para pacientes de 75 años o más.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado el efecto de insuficiencia renal ante la exposición a LYNPARZA™. LYNPARZA™ se puede administrar en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >50 ml/min). LYNPARZA™ no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina <50 ml/min) o grave (depuración de creatinina <30 ml/min) ya que hay datos limitados para dichos pacientes y no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto de insuficiencia hepática ante la exposición a LYNPARZA™. Por lo tanto, LYNPARZA™ no se recomienda para su uso en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor a 1.5 veces el límite superior de los valores normales) ya que la seguridad y eficacia no se han establecido.

### CONTRAINDICACIONES

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

Lactancia: (ver *Lactancia*).



8978



tratamiento con **LYNPARZA™** y durante un mes después de la última dosis de **LYNPARZA™**, Ver *Embarazo y lactancia*.

#### Lactancia

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche materna en animales ni en mujeres en período de lactancia. Se les advierte a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con olaparib y durante un mes después de haber recibido la última dosis de olaparib.

#### Interacciones medicamentosas

Se debe evitar la coadministración de olaparib con potentes inductores o inhibidores de la CYP3A (Ver *Interacciones medicamentosas*).

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

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 monoterapia con **LYNPARZA™** no es apta para la combinación con otros agentes antineoplásicos.

Olaparib produjo poca o ninguna inhibición directa *in vitro* de las CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1. Se observó una inhibición modesta de la CYP3A4 cuando se analizó olaparib en concentraciones de hasta 100  $\mu\text{M}$  y mayor inhibición cuando se analizó a 500  $\mu\text{M}$ . Estos resultados sugieren que olaparib tiene el potencial de ocasionar interacciones clínicamente relevantes con otros sustratos de CYP3A4 en el hígado o en el tubo digestivo. Olaparib no fue un inhibidor dependiente del tiempo de las CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6 o 2E1. Sí mostró inhibición dependiente del tiempo de la CYP3A pero a un nivel que difícilmente se traduce en efectos clínicamente importantes. Se ha demostrado la inducción *in vitro* de CYP1A2, 2B6 y 3A4 con CYP3A4 como la más probable de inducirse a un nivel clínicamente relevante. CYP3A4/5 son las isoenzimas predominantemente responsables de la depuración metabólica de olaparib. Estudios clínicos [realizados con una formulación en tableta] que evaluaron el impacto de inhibidores e inductores conocidos de la CYP3A han mostrado que la coadministración de un inhibidor de la CYP3A potente incrementó la  $C_{\text{máx}}$  de olaparib 1.42 veces (IC de 90%: 1.33-1.52) e incrementó la ABC promedio 2.70 veces (IC de 90%: 2.44-2.97) y que la coadministración de un potente inductor de CYP disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  71% (Proporción del tratamiento: 0.29; IC de 90%: 0.24-0.33) y la ABC promedio 87% (Proporción de tratamiento: 0.13; IC de 90%: 0.11-0.16). Por lo tanto, se recomienda que no se coadministren potentes inhibidores/inductores conocidos de estas isoenzimas con olaparib.

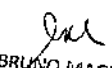
Olaparib es un sustrato para MDR1, pero no para BCRP o MRP2. Estudios *in vitro* sugieren que es un inhibidor de MDR1, es un inhibidor débil de BCRP pero no un inhibidor de MRP2. Es posible que olaparib ocasione interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con sustratos de MDR1.

Olaparib también ha demostrado ser un inhibidor de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. La relevancia clínica de estos resultados es desconocida hasta el momento. Es poco probable que olaparib inhiba OATP1B3 u OAT1.

Se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre olaparib. La coadministración con alimentos retrasó la velocidad de absorción ( $T_{\text{máx}}$  retrasada por 2 horas) y aumentó la extensión de la absorción de olaparib (el ABC incrementó aproximadamente 20%).

#### Embarazo y lactancia

Olaparib no debe utilizarse durante el embarazo debido a su potencial teratógeno y genotóxico. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. (Ver *Datos preclínicos*)

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

VP

8978



de seguridad). Si una paciente se embaraza durante el tratamiento con **LYNPARZA™**, se le debe advertir sobre el peligro potencial al feto o el riesgo potencial de pérdida del embarazo.

**Mujeres de potencial fértil**

Las mujeres de potencial fértil deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 1 mes después de haber recibido la última dosis de **LYNPARZA™**. Ya que no se puede excluir que olaparib puede reducir la exposición a sustratos de CYP3A por medio de la inducción de enzimas, la eficacia de anticonceptivos hormonales se puede ver reducida si se coadministran con olaparib (Ver *Interacciones medicamentosas*). Se debe realizar una prueba de embarazo en todas las mujeres premenopáusicas antes del tratamiento y ésta se debe repetir en intervalos regulares a lo largo del tratamiento y un mes después de haber recibido la última dosis.

**Lactancia**

No hay datos sobre el uso de **LYNPARZA™** en mujeres en período de lactancia. No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche materna en animales ni en mujeres en período de lactancia. No se puede excluir un riesgo para el neonato lactante. Se les advierte a las mujeres en período de lactancia que no deben amamantar durante el tratamiento con **LYNPARZA™** y un mes después de haber recibido la última dosis (Ver *Indicaciones terapéuticas*).

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

No se han llevado a cabo estudios para establecer los efectos de olaparib sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, se ha reportado astenia, fatiga y mareo durante el tratamiento con **LYNPARZA™** y aquellas pacientes que experimenten estos síntomas deberán tener precaución al conducir o utilizar maquinaria.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen general de reacciones adversas al medicamento**

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.

**Reacciones adversas al medicamento durante los ensayos clínicos**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que recibieron la monoterapia de **LYNPARZA™**. Su frecuencia se presenta en la Tabla 1 Reacciones adversas al medicamento utilizando la clasificación de frecuencia CIOMS III y después se mencionan de acuerdo con la SOC de MedDRA y en el nivel del término preferido. Las frecuencias de incidencia de los efectos indeseables se definen como: muy común ( $\geq 1/10$ ); común (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común (de  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro (de  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ) incluyendo informes aislados. Esta sección incluye solamente datos derivados de estudios completos de monoterapia en donde se conoce la exposición de la paciente.

**Reacciones adversas al medicamento durante los ensayos clínicos**

SOC de MedDRA	Término de MedDRA	Descripción de CIOMS/ Frecuencia General (Todos los grados de los CTCAE)	Frecuencia de los CTCAE de grado 3 y superior
Trastorno del	Apetito disminuido	Muy común	Poco común

VP

*[Handwritten signature]*  
 ...MAGNASCOS  
 ...GUERADA  
 C. DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

metabolismo y de nutrición			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy común	Poco común
	Disgeusia	Muy común	N/A
	Mareo	Muy común	Poco común
<b>SOC de MedDRA</b>	<b>Término de MedDRA</b>	<b>Descripción de CIOMS/ Frecuencia General (Todos los grados de los CTCAE)</b>	<b>Frecuencia de los CTCAE de grado 3 y superior</b>
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Muy común	Común
	Vómito	Muy común	Común
	Diarrea	Muy común	Común
	Dispepsia	Muy común	No reportado
	Estomatitis	Común	Poco común
	Dolor abdominal superior	Común	Poco común
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy común	Común
Investigaciones de laboratorio	Anemia (disminución de la hemoglobina) <sup>a,b</sup>	Muy común	Muy común
	Neutropenia (disminución en el recuento absoluto de neutrófilos) <sup>a,b</sup>	Muy común	Común
	Trombocitopenia (disminución de plaquetas) <sup>a,b</sup>	Común	Común
	Linfopenia (disminución de linfocitos) <sup>a,b</sup>	Muy común	Muy común
	Elevación del volumen promedio corpuscular <sup>a,c</sup>	Muy común	N.A.
	Incremento de creatinina <sup>a,d</sup>	Muy común	Poco común

N/A No aplica

<sup>a</sup> Representa la incidencia de los resultados de laboratorio, no de los eventos adversos reportados.



8918

- b Las disminuciones fueron CTCAE de grado 2 o mayores para hemoglobina, neutrófilos absolutos, plaquetas y linfocitos.
- c Elevación del volumen promedio corpuscular desde el inicio hasta por encima del LSN (límite superior de la normalidad). Los niveles parecían regresar a la normalidad después de la suspensión del tratamiento y aparentemente no tuvieron consecuencias clínicas.
- d Los datos de un estudio doble ciego controlado con placebo mostraron un incremento mediano de hasta 23% desde el inicio que se mantuvo consistente con el paso del tiempo y regresó a los niveles iniciales después de la suspensión del tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. 90% de las pacientes tuvieron valores de creatinina de CTCAE de grado 0 al inicio y 10% fueron CTCAE de grado 1 al inicio.

**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 Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*

**PRESENTACIONES:**

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

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.**

**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°: XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT Nro.

UP

*Jul*  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-5845-15-3

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición **8° 9 1 8** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por ASTRAZENECA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LYNPARZA

Nombre/s genérico/s: OLAPARIB

Nombre o razón social: ASTRAZENECA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: Patheon Pharmaceuticals INC. 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237-1625 Estados Unidos (a Granel); AstraZeneca UK Limited. Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido. (Acondicionamiento Primario y Secundario).



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ASTRAZENECA S.A.  
ARGERICH 536 Buenos Aires Haedo (B1706EQL).

País de Origen: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: REINO UNIDO.

País de consumo: REINO UNIDO.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA.

Nombre Comercial: LYNPARZA.

Clasificación ATC: L01XX46.

Indicación/es autorizada/s: 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.

Concentración/es: OLAPARIB 50 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: OLAPARIB 50 mg.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Excipientes: Lauril macrogol-32 glicéridos 450 mg; Cubierta de la cápsula: hipromelosa 93 mg; Dióxido de titanio 1,8 mg; Goma gellan <0,5 mg; Acetato de potasio <0,5 mg; Tinta de impresión: Goma laca <0,1 mg; óxido de hierro negro <0,1 mg.

Origen del Producto: SINTÉTICO-SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapa a rosca de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 112 CÁPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 448 CÁPSULAS (4 FRASCOS CON 112 CÁPSULAS CADA UNO).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento 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.



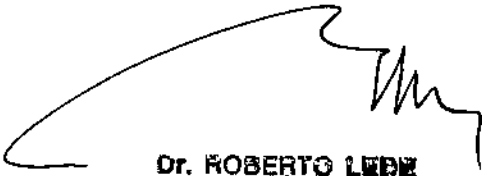
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a ASTRAZENECA S.A., el Certificado N° **58049**, en la Ciudad  
de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **09 AGO 2016** de \_\_\_\_\_,  
siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

EXPEDIENTE N°: **8918**



Dr. ROBERTO LEDEZ  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.