



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12865-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-012215-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012215-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LYNPARZA / OLAPARIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, OLAPARIB 50 mg, aprobada por Certificado N° 58.049.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – 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 el documento IF-2017-25496614-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-25496669-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.049, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

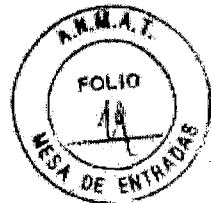
ARTÍCULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012215-17-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:08:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517564
Date: 2017.12.20 09:08:39 -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

IF-2017-25496614-APN-DERM#ANMAT
Página 1 de 14

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 16871 - M.P. 20180



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 estas 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.

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 llevado a progresión con tratamiento de no mantenimiento en 265 pacientes PSR (136 olaparib y 129 placebo) responsivos (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 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 inhibitor 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 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 promedio 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

M



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). 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

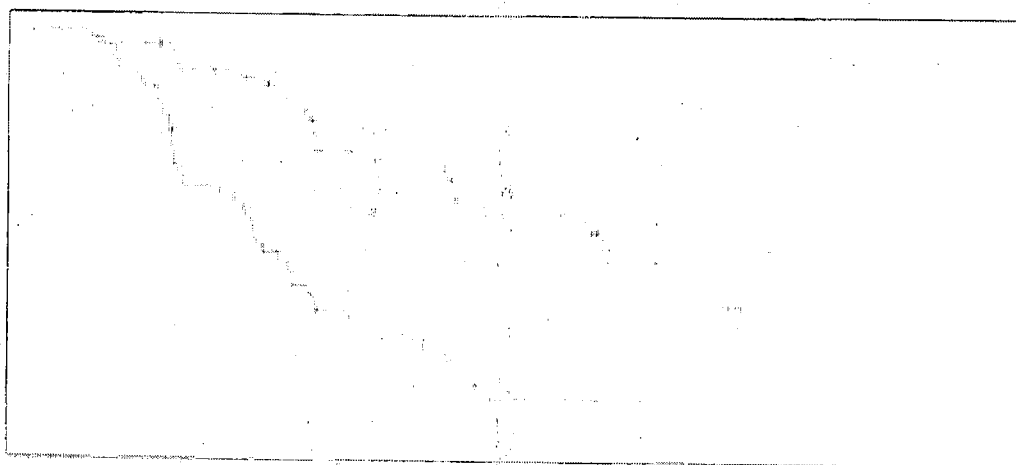
SLP	N (acontecimientos /pacientes) (%)	Mediana de la SLP (meses)	HR ^a	IC al 95%	Valor p
Olaparib 400 mg dos veces al día	26/74 (35%)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74%)	4,3			
TSST- una aproximación de la SLP ²	N	Mediana del TSST (meses)	HR ^a	IC al 95%	Valor p
Olaparib 400 mg dos veces al día	42/74 (57%)	23,8	0,44	0,29-0,67	0,00013
Placebo	49/62 (79%)	15,2			
SG interina (madurez del 52%)	N	Mediana de la SG (meses)	HR ^a	IC al 95%	Valor p
Olaparib 400 mg dos veces al día	37/74 (50%)	34,9	0,73	0,45-1,17	0,19
Placebo ^b	34/62 (55%)	31,9			

^a 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.

^b 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.

^N Número de eventos/número de pacientes aleatorizados; SG sobrevivida 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.

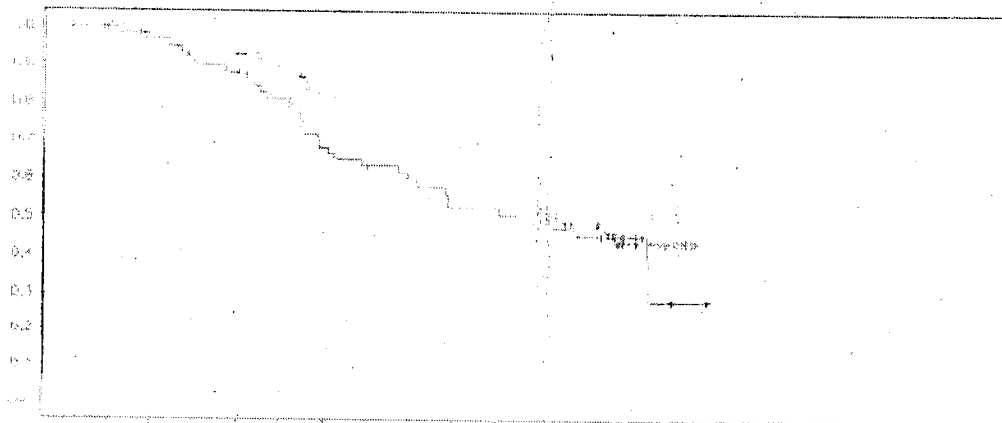
Figura 1 Estudio 19: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en pacientes BRCA mutadas (madurez del 53%-evaluación del investigador)



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 52%)



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 18 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 eventos/pacientes (%)
SLP	
Olaparib 400 mg dos veces al día	3/8 (38%)
Placebo	6/10 (60%)
OS	
Olaparib 400 mg dos veces al día	4/8 (50%)
Placebo	6/10 (60%)

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 (tmáx 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™ 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 (Albumina Sérica Humana) de forma no saturable (55% aproximadamente) y débilmente (35% aproximadamente) a AAG (Ácido Alfa-1 Glicoproteína).

Biotransformación

In vitro, CYP3A4 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 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. 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.

IF-2017-25496614-APN-DERM#ANMAT

Página 5 de 14

Director General - Apoderado

Asist. General - A.G.

ANMAT - M.P. 20180



Una fracción de anillo de hidroxiciclopropilo 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 los CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ó 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguno de estas enzimas P450. 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 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.

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_{max} un 15% comparado con las pacientes con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

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

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición a olaparib. No se recomienda el uso de olaparib en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces el límite superior normal).

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/m²) o en pacientes con peso inferior al normal (IMC < 18 kg/m²). 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 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 citotóxica 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™** se debe iniciar y supervisar por un médico experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Antes de que se inicie el tratamiento con **Lynparza™**, 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*).

Existen datos limitados en pacientes con tumores y mutación somática *BRCA* (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™** 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™**, 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™** tras recaída posterior (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Dosis olvidada

Si la paciente se salta una dosis de **Lynparza™**, 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).

IF-2017-25496614-APN-DERM#ANMAT
Página 7 de 14

Dr. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 14811 - M.P. 20180



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 y 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™** 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™ 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™**, ya que no se dispone de datos en estos pacientes. **Lynparza™** sólo se puede usar en pacientes con insuficiencia renal grave, si el beneficio supera el posible riesgo, debiéndose monitorizar cuidadosamente estas pacientes en cuanto a la función renal y acontecimientos adversos.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de insuficiencia hepática ante la exposición a **Lynparza™**. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **Lynparza™** 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 ha establecido.

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™** en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Modo de administración

Lynparza™ se administra por vía oral.

Debido al efecto de la comida en la absorción de olaparib, las pacientes deben tomar **Lynparza™** 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

IF-2017-25496614-APN-DERM#ANMAT
Página 8 de 14

JUAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18911 - M.P. 20180



no deben iniciar el tratamiento con **Lynparza™** 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™** 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™**, se recomiendan análisis de médula ósea o citogenéticos.

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se ha reportado síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en un número reducido de pacientes que recibieron **Lynparza™**, 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 A 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 previos de cáncer o displasia de médula ósea. Todas habían recibido regímenes previos de quimioterapia basada en platino y muchas habían recibido también otros agentes dañinos del ADN y radioterapia. Si se confirma SMD/LMA durante el tratamiento con **Lynparza™**, se recomienda que la paciente se trate adecuadamente. Si se le recomienda terapia oncológica adicional, se debe suspender el tratamiento con **Lynparza™** y no administrarse en combinación con dicha terapia antineoplásica.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes 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™** e iniciarse una investigación pronta. Si se confirma la neumonitis, se deberá suspender el tratamiento con **Lynparza™** 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™ 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™** (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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™** 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_{max} 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 e 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_{max} 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 ej. itraconazol, telitromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir) o moderados de esta isoenzima (por ej. 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 zumo 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, alcaicoides ergoamínicos, 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 estos enzimas metabólicos 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 (IC₅₀=76 µM), por lo tanto, no puede excluirse que olaparib pueda causar interacciones farmacológicas relevantes con sustratos de P-gp (por ej. simvastatina, pravastatina, dabigatran, digoxina, 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 OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. No se puede excluir que olaparib pueda aumentar la exposición a los sustratos de 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.

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™** 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 métodos anticonceptivos eficaces durante la terapia y durante 1 mes después de recibir la última dosis de **Lynparza™**. La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP3A 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*).

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™** 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™**. (Ver párrafo anterior: "Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres", para información adicional sobre los métodos anticonceptivos y las pruebas de embarazo.)

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Durante el tratamiento con **Lynparza™** 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 (≥ 10%) fueron náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, fatiga, cefalea, disgeusia, disminución del apetito, mareo, anemia, neutropenia, linfopenia, elevación del volumen corpuscular medio y aumento en la creatinina.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos con pacientes que recibieron la monoterapia de **Lynparza™**. 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 (≥1/10); frecuentes (de ≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (de ≥1/1,000 a <1/100); raras (de ≥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
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito	Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Cefalea, Mareo, Disgeusia	Poco frecuentes Cefalea, Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, Vómitos, Diarrea, Dispepsia Frecuentes Dolor en la parte superior del abdomen, Estomatitis	Frecuentes Náuseas, Vómitos, Diarrea Poco frecuentes Dolor en la parte superior del abdomen, Estomatitis



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)	Frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes Anemia (disminución de hemoglobina) ^{a,b} , Neutropenia (disminución del recuento absoluto de neutrófilos) ^{a,b} , Linfopenia (disminución de linfocitos) ^{a,b} , Aumento de creatinina en sangre ^{a,d} , Elevación del volumen corpuscular medio ^{a,c} Frecuentes Trombocitopenia (disminución de plaquetas) ^{a,b}	Muy frecuentes Anemia (disminución de hemoglobina) ^{a,b} , Linfopenia (disminución de linfocitos) ^{a,b} Frecuentes Neutropenia (disminución del recuento absoluto de neutrófilos) ^{a,b} , Trombocitopenia (disminución de plaquetas) ^{a,b} Poco frecuentes Aumento de creatinina en sangre ^{a,d}

^a Representa la incidencia de los resultados de laboratorio, no de las reacciones adversas notificadas.

^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 extraídos de un estudio doble ciego controlado con placebo mostraron un incremento mediano (en porcentaje de cambio con respecto a la línea de base) de hasta el 23 %, siendo coherente en el 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.

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.

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. 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.

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 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°: 53.049. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25496614-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Octubre de 2017

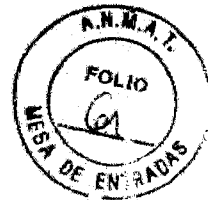
Referencia: prospectos 12215-17-3 Certificado 58349

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.26 11:01:27 -03'00'

Meina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.26 11:01:28 -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 la sección 6: *Contenido del envase e información adicional*).

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

IF-2017-25496669-APN-DERM#ANMA F

Página 1 de 5
FARMACIA FIORI
Director Técnico - Apoderado
Astrazenca S.A.
M.N. 16611 - M.P. 20162



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 sección 4 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™.

No tome Lynparza™ si está tomando cualquier otro medicamento contra el cáncer.

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

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

- itraconazol, fluconazol - utilizados para las infecciones por hongos
- telitromicina, claritromicina, eritromicina - utilizados para las infecciones bacterianas
- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir o cobicistat, boceprevir, telaprevir, 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

IF-2017-25496669-APN-DERM#ANMAT

FARMACIA
Página 2 de 5
Astrazeneca S.A.

M.N. 19611 - M.P. 20180

- 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
- quetiapina – utilizada para tratar la esquizofrenia y trastorno bipolar
- 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 zumo de pomelo durante el periodo de tiempo que está tomando Lynparza™. Esto puede afectar a la forma en que funciona el medicamento.

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™

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su. 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™ por boca con agua, una vez por la mañana y una vez por la noche.
- Tome Lynparza™ al menos una hora después los alimentos. No coma preferiblemente hasta dos horas después de tomar Lynparza™.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome Lynparza™ a una dosis menor.



Si toma más Lynparza™ del que debe

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Lynparza™

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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
- aumento de los niveles de creatinina sanguínea identificado mediante un análisis de laboratorio, mostrando el adecuado funcionamiento de sus riñones
- análisis de sangre que muestran un aumento del tamaño de los glóbulos rojos.

Frecuentes

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

IF-2017-25496669-APN-DERM#ANMAT

FARM. JUAN FLORI
Página 4 de 5
Unidad de Comercio - Apoderado
AstraZeneca S.A.

página 4 de 5

M.N. 13811 - M.P. 20180



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. Como conservar Lynparza™

- Conservar a temperatura ambiente por debajo de 30°C, en su envase original.
- 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°

IF-2017-25496669-APN-DERM-ANMAT

FABIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15511 - M.P. 20180



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25496669-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Octubre de 2017

Referencia: inf p el paciente 12215-17-3 Certificado 58.049

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.26 11:01:47 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.26 11:01:47 -03'00'