

Knight® Molapib®

Olaparib 100 y 150 mg

Compridos Recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Prospecto

FORMULA CUALICUANTITATIVA		
Cada comprimido recubierto contiene:		
Olaparib	100,00	mg
PVP VA 64	200,00	mg
Manitol	58,67	mg
Sílica Coloidal Anhidra	7,33	mg
Croscarmelosa Sódica	30,00	mg
Estearil Fumarato de Sodio	4,00	mg
Opadry HP II 85F28751	11,81	mg
Óxido de Hierro amarillo (CI N°77492)	0,19	mg
Olaparib	150,00	mg
PVP-VA 64	300,00	mg
Manitol	88,00	mg
Sílica Coloidal Anhidra	11,00	mg
Croscarmelosa Sódica	45,00	mg
Estearil Fumarato de Sodio	6,00	mg
Opadry HP II 85F28751	17,72	mg
Óxido de Hierro amarillo (CI N°77492)	0,28	mg

ACCIÓN TERAPEÚTICA:

Código ATC: L01XK01

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos. Inhibidores de la poli (adp-ribosa) polimerasa (parp).

INDICACIONES:

Cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario: Molapib® (Olaparib) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos que posean cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal y/o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) después de haber completado una primera línea de quimioterapia basada en Platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a Platino, que se encuentran en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en Platino.

Molapib® (Olaparib) en combinación con Bevacizumab está indicado para:

- Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que se encuentran en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en Platino en combinación con Bevacizumab y cuyo cáncer está asociado con resultado positivo para deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1/2 y/o inestabilidad genómica (*Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas*).

Cáncer de mama

Molapib® (Olaparib) está indicado como:

- Monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano HER2-negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en BRCA1/2 y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante (*ver POSOLOGÍA y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).
- Monoterapia en el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que poseen mutaciones germinales en BRCA1/2. Las pacientes tuvieron que haber recibido tratamiento previo con una antitrciclina y un taxano en (neo)adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptos para estos tratamientos (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Las pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endocrina.

Adenocarcinoma de páncreas

Molapib® (Olaparib) está indicado como:

- Monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mutaciones germinales en BRCA1/2 que poseen adenocarcinoma de páncreas metastásico, cuya enfermedad no ha progresado tras un mínimo de 16 semanas de tratamiento con platino como parte de un régimen de primera línea de quimioterapia.

Cáncer de próstata

Molapib® (Olaparib) está indicado:

- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) y mutaciones BRCA1/2 (línea germinal y/o somática) que han avanzado tras terapia previa que incluyera un nuevo agente hormonal.
- En combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm en los que la quimioterapia no se encuentra indicada a juicio del clínico (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

Molapib® (Olaparib) es un potente inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1, PARP-2, y PARP-3) humanas y se demostró que es capaz de inhibir el crecimiento de líneas celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y el crecimiento de tumores *in vivo*, tanto en tratamiento en monoterapia como en combinación con quimioterapias establecidas o nuevos agentes hormonales (NHA).

Los PARPs son fundamentales para la reparación eficiente de las fracturas monocatenarias del ADN y un aspecto significativo de la reparación inducida del PARP requiere que, tras la modificación de la cromatina, el PARP se automodifique y se desprenda del ADN para facilitar el acceso de las enzimas de reparación por escisión de bases (BER). Cuando Olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la separación del PARP y lo aferra en el ADN, bloqueando la reparación. Por lo que se producen roturas bicatenarias (DSBs) del ADN mientras se produce la replicación de las células cuando las horquillas de replicación alcanzan el complejo PARP-ADN. En cambio en células normales, la reparación por recombinación homóloga (HRR) es eficaz a la hora de reparar estas DSBs del ADN. En células cancerosas que no poseen componentes funcionales críticos para

una eficiente HRR, como BRCA1 o 2, las DSBs del ADN no se pueden reparar de forma exacta o efectiva, ocasionando una deficiencia en la recombinación homóloga (HRD). En cambio, se activan otras vías y propensas a los errores, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), donde estas ocasionan un alto grado de inestabilidad genómica. Tras varios ciclos de replicación, la inestabilidad genómica puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células cancerosas, ya que las células cancerosas presentan una elevada carga de daños del ADN con respecto a las células normales. La vía de la HRR puede estar comprometida por otros mecanismos, aunque la aberración causante y la penetrancia no ha sido totalmente elucidada. Aunque, la ausencia de una vía HRR totalmente funcional es uno de los determinantes clave de la sensibilidad a Platino en el cáncer de ovario y posiblemente en otros tipos de cáncer.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

La farmacocinética de Olaparib, a la dosis de 300 mg en comprimidos, se caracteriza por un aclaramiento plasmático aparente de alrededor de 7 L/h, un volumen de distribución aparente de alrededor de 158 L y una semivida terminal de 15 horas. En dosis múltiples, se observó una tasa de acumulación del AUC de 1,8 y la PK pareció ser dependiente del tiempo en pequeña medida.

Absorción

La absorción de 300 mg de Olaparib en dos comprimidos de 150mg de forma oral es rápida alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas normalmente 1,5 horas después de la administración.

Si bien la administración concomitante con alimentos ralentizó la tasa (trmáx retrasada 2,5 horas y C_{max} reducida aproximadamente un 21%), esta no afectó significativamente a la extensión de la absorción de Olaparib (AUC aumentado en un 8%). Consecuentemente, Molapib® (Olaparib) puede tomarse con independencia de las comidas (*ver sección POSOLOGÍA*).

Distribución

La unión a proteínas *in vitro* de Olaparib es alrededor del 82% a 10 µg/ml, que es similar a la C_{max}.

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

Biotransformación

In vitro, los CYP3A4/5 han mostrado ser las principales enzimas responsables del metabolismo de Olaparib (*ver sección Interacción con otros medicamentos*).

Luego de la administración oral de Olaparib-14C a las pacientes, Olaparib sin alterar fue responsable de la mayor parte de la radioactividad circulante en plasma (70%) y fue el componente principal encontrado tanto en orina como en heces (15% y 6% de la dosis, respectivamente). Las reacciones de metabolización fueron atribuidas mayoritariamente a reacciones de oxidación con una serie de componentes producidos bajo posterior conjugación de glucurónico o sulfato. Se han detectado hasta 20 metabolitos en plasma, 37 en orina y 20 en heces, la mayoría de los cuales representa <1% del compuesto administrado. Los principales componentes circulares fueron un anillo abierto de piperacín-3-ol y dos metabolitos mono-oxigenados (cada uno ~10%), siendo uno de los metabolitos mono-oxigenados también el principal metabolito en presente en las excreciones (6% y 5% de la radioactividad urinaria y fecal, respectivamente).

In vitro, Olaparib produjo escasa o nula inhibición de UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7, o de los CYPs 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 2E1 y no se espera que sea un inhibidor clínicamente significativo dependiente del tiempo de ninguno de estas enzimas CYP. Por otro lado, Olaparib inhibió UGT1A1 de forma *in vitro*, sin embargo, las simulaciones de PBPK sugieren que esto carece de relevancia clínica. *In vitro*, Olaparib es un sustrato del transportador de eflujo P-gp, aunque, es poco probable que esto tenga relevancia clínica (*ver sección Interacciones con otros medicamentos*).

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

Eliminación

Se recuperó alrededor del 86% de la radioactividad luego una dosis única de Olaparib-14C administrada dentro de un periodo de recogida de 7 días, alrededor de 44% a través de la orina y aproximadamente un 42% a través de las heces.

Se excretan como metabolitos la mayoría de los compuestos.

Poblaciones especiales

En el análisis de PK poblaciones tanto la edad de la paciente, el género, el peso corporal, la ubicación del tumor o la raza (incluidas las pacientes blancas y japonesas) no han sido covariables significativas.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, con un aclaramiento de creatinina de entre 51 a 80 ml/min), el AUC se vio incrementado en un 24% y la C_{max} un 15% en relación 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, con un aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min, el AUC se incrementó en un 44% y la C_{max} un 26% comparado con las pacientes con función renal normal. Se recomienda ajustar la dosis de Molapib® (Olaparib) en pacientes con insuficiencia renal moderada (*ver sección POSOLOGÍA*).

No se encontraron datos en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis de Molapib® (Olaparib) en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (*ver sección POSOLOGÍA*).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 15% y la C_{max} un 13% y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh), el AUC se incrementó un 8% y la C_{max} disminuyó un 13%, en relación a pacientes con función hepática normal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh).

Población pediátrica

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de toxicidad realizados en ratas y perros a dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, las dosis orales diarias de Olaparib han sido bien toleradas. La médula ósea fue el órgano diana principal para la toxicidad en ambas especies, con cambios asociados en los parámetros hematológicos periféricos. Estos cambios fueron reversibles dentro de las 4 semanas posteriores al cese de la administración. En ratas, también se ha observado efectos degenerativos mínimos en el tracto gastrointestinal. Estos hallazgos tuvieron lugar a exposiciones por debajo de las observadas clínicamente. Estudios con células de médula ósea humana también mostraron que la exposición directa a Olaparib puede producir toxicidad en células de la médula ósea en ensayos *ex vivo*.

Genotoxicidad

Olaparib no mostró potencial mutagénico, pero sí clastogénico en células de mamíferos *in vitro*. Olaparib indujo micronúcleos en la médula ósea cuando se administró oralmente a ratas. Esta clastogenicidad es consistente con la farmacología conocida de Olaparib, e indica la posibilidad de genotoxicidad en humanos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Olaparib.

Toxicología reproductiva

El apareamiento y la tasa de embarazo no se vieron afectados, aunque se observó celo durante un mayor periodo en algunos animales en un estudio de fertilidad realizado en hembras en el que las ratas fueron tratadas hasta la implantación. No obstante, hubo una ligera reducción en la supervivencia embriofetal.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Molapib® (Olaparib) está disponible en comprimidos de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Molapib® (Olaparib) en monoterapia o en combinación con Bevacizumab para cáncer de ovario o en combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisolona para el cáncer de próstata o terapia endocrina es de 300 mg (dos comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg.

Molapib® (Olaparib) en monoterapia

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

Molapib® (Olaparib) en combinación con Bevacizumab

Cuando Molapib® (Olaparib) se usa en combinación con Bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento en primera línea del cáncer de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario después de completar la terapia en primera línea basada en platino con Bevacizumab, la dosis de Bevacizumab es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas. Consultar la información completa del producto para Bevacizumab (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Molapib® (Olaparib) en combinación con terapia endocrina

Consultar la información completa del producto del(los) medicamento(s) usado(s) como terapia endocrina de combinacion (inhibidor de la aromatsa/antiestrógeno y/o LHRH) para su posología recomendada.

Molapib® (Olaparib) en combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisolona

Cuando Molapib® (Olaparib) se usa en combinación con Abiraterona para el tratamiento de pacientes con CPRCm, la dosis de Abiraterona es de 1000 mg por vía oral una vez al día (*ver sección PROPIEDADES FARCO-LÓGICAS*). Se debe administrar Abiraterona con Prednisona o Prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la información del producto completa de Abiraterona.

Duración del tratamiento

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

El tratamiento se puede mantener hasta que se observe un avance radiológico de la enfermedad, una toxicidad intolerable o un máximo de 2 años si no hay signos radiológicos de empeoramiento de la enfermedad después de 2 años de tratamiento. Aquellos pacientes que presenten enfermedad a los 2 años, y que, según el criterio del médico, puedan seguir obteniendo beneficios del tratamiento continuado, podrán recibirlo tratamiento más allá de 2 años.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recaída platino-sensible

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable para todos los casos donde las pacientes tengan cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, platino-sensible.

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado con HRD positivo en combinación con Bevacizumab:

El tratamiento se puede mantener hasta que se observe un avance radiológico de la enfermedad, una toxicidad intolerable o un máximo de 2 años si no hay signos radiológicos de empeoramiento de la enfermedad después de 2 años de tratamiento. Aquellas pacientes que presenten enfermedad a los 2 años, y que, según el criterio del médico, puedan seguir obteniendo beneficios del tratamiento continuado, podrán recibirlo tratamiento más allá de 2 años.

Consultar la información del producto de Bevacizumab para conocer la duración total recomendada del tratamiento de un máximo de 15 meses, incluidos los periodos en combinación con quimioterapia y de mantenimiento (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo con mutación germinal BRCA:

Se recomienda que los pacientes sean tratados hasta 1 año, o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad que no se pueda tolerar, lo que ocurra primero.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de mama HER2 negativo con mutación gBRCA1/2:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad que no se pueda tolerar.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del retratamiento de mantenimiento con Molapib® (Olaparib) tras la primera recaída o siguientes, en pacientes con cáncer de ovario; No hay datos de eficacia o seguridad de retratamiento de pacientes con cáncer de mama (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación gBRCA:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o toxicidad que no se pueda tolerar.

Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con mutación BRCA1/2:

Se recomienda que el tratamiento se continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o una toxicidad que no se pueda tolerar. La castración médica con un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) debe continuarse durante el tratamiento en pacientes los cuales no hayan sido castrados quirúrgicamente.

Tratamiento de CPRCm en combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisolona:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o toxicidad que no se pueda tolerar cuando se utiliza Molapib® (Olaparib) en combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisolona. El tratamiento con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) debe continuarse durante el tratamiento en todos los pacientes, o los pacientes deben haber tenido una orquiectomía bilateral previa. Consulte la información del producto de Abiraterona.

No hay datos de eficacia o seguridad de retratamiento con Molapib® (Olaparib) en pacientes con cáncer de próstata (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Dosis olvidada

Si un paciente llegara a olvidar una dosis de Molapib® (Olaparib), debe tomar su siguiente dosis normal en el momento programado.

Ajustes de dosis para reacciones adversas

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar los efectos secundarios como náuseas, vómitos, diarrea y anemia, se puede evaluar la posibilidad de ajustar la dosis (*ver sección REACCIONES ADVERSAS*).

El ajuste de la dosis recomendado es la reducción a 250 mg (un comprimido de 150 mg y un comprimido de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, se recomienda reducir a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Ajustes de dosis para la administración concomitante con inhibidores del CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante con sustancias inhibidoras potentes o moderados del CYP3A y se deben

buscar otras opciones de tratamiento. Si es necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Molapib® (Olaparib) a 100 mg (un comprimido de 100 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor moderado del CYP3A, se recomienda reducir la dosis de Molapib® (Olaparib) a 150 mg (un comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) (*ver la sección PRECAUCIONES e INTERACCIONES*).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada de Molapib® (Olaparib) en pacientes con insuficiencia renal moderada, con un aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min, es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total de 400 mg al día) (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas*).

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

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

Insuficiencia hepática

Molapib® (Olaparib) se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación A o B de Child-Pugh) (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas*). No se recomienda el uso de Molapib® (Olaparib) en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes.

Pacientes no caucásicas

Existen datos clínicos limitados en pacientes no caucásicas. No obstante, no es necesario ajuste de dosis en función de la raza (*ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas*).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Molapib® (Olaparib) en niños y adolescentes.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Molapib® (Olaparib) se administra por vía oral.

Los comprimidos de Molapib® (Olaparib) se deben tragar enteros y no deben masticarse, triturarse, disolverse ni dividirse. Los comprimidos de Molapib® (Olaparib) se pueden tomar con independencia de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de Molapib® (Olaparib)
- Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis (*ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia*).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

• Precauciones generales:

Toxicidad hematológica

Se ha notificado que pacientes en tratamiento con Olaparib han cursado con ciertos efectos adversos como toxicidad hematológica en las pacientes que lo toman como anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia. Estos efectos suelen ser leves o moderadas (criterios de terminología de eventos adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) grado 1 o 2) y se pueden detectar mediante análisis clínicos o diagnósticos.

Antes de empezar el tratamiento con Molapib® (Olaparib) las pacientes deben asegurarse de que la terapia antineoplásica previa no les haya causado toxicidad hematológica, o haberse recuperado de la misma (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos deben ser ≤CTCAE grado 1). Se recomienda realizar análisis de sangre al inicio, seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante el primer año de tratamiento y de forma periódica a partir de este momento, para detectar cualquier cambio clínicamente significativo en algún parámetro durante el tratamiento (*ver sección Reacciones adversas*).

Es importante que, si una paciente desarrolla toxicidad hematológica grave o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Molapib® (Olaparib) y se debe iniciar un análisis hematológico adecuado. Si los parámetros sanguíneos continúan siendo clínicamente anormales tras 4 semanas de la interrupción de la dosis de Molapib® (Olaparib), se recomienda un análisis de la médula ósea y/o un análisis citogenético de sangre.

Síndrome mielodisplásico / Leucemia mieloide aguda

La incidencia total de síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas en ensayos clínicos con Molapib® (Olaparib) en monoterapia, incluyendo el seguimiento a largo plazo de supervivencia, fue ~1,5%, con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario BRCAm en recaída sensible al platino que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y que tuvieron un seguimiento durante 5 años (*ver sección Reacciones adversas*). La mayoría de los casos fueron mortales. La duración del tratamiento con Olaparib en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de <6 meses a >4 años.

Si hay sospecha de SMD/LMA, se debe realizar una consulta con un hematólogo para realizar más pruebas, incluyendo el análisis de médula ósea y la toma de muestras de sangre para

• Interacciones

No se recomienda la administración concomitante de Molapib* (Olaparib) con inhibidores potentes o moderados del CYP3A (ver sección 4.5). En el caso de que sea necesario administrar de forma concomitante un inhibidor potente o moderado del CYP3A, se debe reducir la dosis de Molapib* (Olaparib) (ver *POSOLOGÍA*).

No es recomendada la administración concomitante de Molapib* (Olaparib) con inductores moderados o potentes del CYP3A. En caso de que una paciente que ya se encuentre recibiendo Molapib* (Olaparib) y precise tratamiento con un inductor potente o moderado del CYP3A, el médico prescriptor debe tener en consideración que la eficacia de Molapib* (Olaparib) puede reducirse substancialmente. (ver sección *Interacción con otros medicamentos*)

Interacciones farmacodinámicas

Estudios clínicos de Olaparib en combinación con otros medicamentos antineoplásicos, incluyendo fármacos que dañan el ADN, han indicado una potenciación y prolongación de toxicidad mielosupresora. La dosis recomendada de Molapib* (Olaparib) en monoterapia no es adecuada para la combinación con medicamentos antineoplásicos mielosupresores.

No hay datos sobre la combinación de Olaparib con vacunas o agentes inmunosupresores. Por consiguiente, se debe tener precaución si estos medicamentos se administran de forma conjunta con Molapib* (Olaparib) y las pacientes deben ser monitorizadas minuciosamente.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de otros medicamentos sobre Olaparib

Las isoenzimas predominantes son las CYP3A4/5, responsables de la eliminación metabólica de Olaparib.

En un estudio clínico para evaluar el impacto de un inhibidor conocido del CYP3A, el Itraconazol, ha demostrado que la administración en conjunto con Olaparib aumenta la C_{max} media de Olaparib un 42% (90% IC: 33-52%) y el AUC medio un 170% (90% IC: 144-197%). Por lo que se recomienda evitar la administración de inhibidores conocidos potentes (p. ej., Itraconazol, Telitromicina, Claritromicina, inhibidores de la proteasa potenciados con Ritonavir o Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) o moderados (p.ej., Eritromicina, Diltiazem, Flucanazol, Verapamilo) de esta isoenzima con Molapib* (Olaparib) (ver sección *PRECAUCIONES*). Si es necesario administrar de forma concomitante inhibidores potentes o moderados del CYP3A4, es necesario reducir la dosis de Molapib* (Olaparib). Es recomendado reducir la dosis de Molapib* (Olaparib) a 100 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg) con un inhibidor potente del CYP3A o a 150 mg tomados dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg) con un inhibidor moderado del CYP3A4 (ver sección *POSOLOGÍA*). Tampoco se recomienda el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con Molapib* (Olaparib), ya que es un inhibidor del CYP3A.

Por otro lado, un estudio clínico para evaluar el impacto de Rifampicina, un inductor conocido del CYP3A, ha demostrado que la administración concomitante con Olaparib disminuye la C_{max} media de olaparib un 71% (90% IC: 76-67%) y el AUC medio un 87% (90% CI: 89-84%). Por lo que se recomienda evitar la administración de inductores potentes conocidos de esta isoenzima (p. ej., Fenitoína, Rifampicina, Rifapentina, Carbamazepina, Nevirapina, Fenobarbital y Hierba de San Juan) con Molapib* (Olaparib), ya que es posible que la eficacia de Molapib* (Olaparib) pueda reducirse substancialmente. No se ha establecido la magnitud del efecto de los inductores de moderados a potentes (p.ej., Efavirenz, Rifabutina) sobre la exposición a Olaparib, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Molapib* (Olaparib) con estos medicamentos.

Efecto de Olaparib sobre otros medicamentos

Se ha demostrado *in vitro* que Olaparib es un inhibidor del CYP3A4 y se espera que *in vivo* sea un inhibidor leve del CYP3A.

Por tanto, se debe tener precaución cuando se combinan sustratos sensibles del CYP3A o sustratos con un estrecho margen terapéutico (p.ej., Simvastatina, Cisaprida, Ciclosporina, alcaloides Ergotamínicos, Fentanilo, Pimozida, Sirolimus, Tacrolimus y Quetiapina) con Olaparib. Se recomienda realizar una monitorización clínica apropiada a las pacientes que reciben sustratos del CYP3A con un margen terapéutico estrecho de forma concomitante con Olaparib.

Además, se ha observado *in vitro* que produce 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 Pgp. Por lo tanto, la administración concomitante de Olaparib puede reducir la exposición a los sustratos de estas enzimas metabólicas y de la proteína transportadora. La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran junto con Olaparib (ver *la sección 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, Digabigatran, Digoxina y Colchicina). Es recomendable realizar una monitorización clínica adecuada a las pacientes que reciben de forma concomitante este tipo de medicamentos.

Por otro lado, se ha observado *in vitro* que Olaparib es un inhibidor de BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. No se puede excluir que Olaparib pueda aumentar la exposición a sustratos de BCRP (p.ej., Metotrexato, Rosuvastatina), OATP1B1 (p. ej., Bosentán, Glibenclamida, Repaglinida, Estatinas y Valsartán), OCT1 (p. ej., Metformina), OCT2 (p. ej., Creatinina sérica), OAT3 (p. ej., Furosemida y Metotrexato), MATE1 (p. ej., Metformina) y MATE2K (p. ej., Metformina). En particular, se debe tener precaución si Olaparib se administra en combinación con cualquier estatina.

Combinación con Anastrozol, Letrozol y Tamoxifeno

No se han observado interacciones clínicamente relevantes al evaluar la combinación de Olaparib con Anastrozol, Letrozol o Tamoxifeno en un ensayo clínico.

• Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con Molapib* (Olaparib) y tampoco deben estar embarazadas al inicio del tratamiento. Se recomienda realizar un test de embarazo a todas las mujeres en edad fértil y se debe considerar su realización regularmente durante el tratamiento.

Anticoncepción en mujeres

A menos que se elija la abstinencia como método anticonceptivo, las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de empezar la terapia con Molapib* (Olaparib), durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Molapib* (Olaparib) (ver sección *PRECAUCIONES*). Es recomendable hacer uso de dos métodos anticonceptivos diferentes altamente efectivos y complementarios.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con Olaparib, ya que no se puede excluir que Olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo que se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. En el caso de mujeres con cáncer hormonodependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

Anticoncepción en hombres

No se conoce si Olaparib o alguno de sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Molapib* (Olaparib) cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer en edad fértil o con una mujer embarazada. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también métodos anticonceptivos altamente efectivos si son potencialmente fértiles (ver sección *PRECAUCIONES*). Los pacientes masculinos no deben donar esperma durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Molapib* (Olaparib).

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre fertilidad. En estudios realizados en animales, no se ha observado ningún efecto sobre la concepción, aunque sí existen ciertos efectos adversos sobre la supervivencia embrifetal (ver sección *DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD*).

• Embarazo:

Se ha evidenciado en estudios preclínicos en animales toxicidad reproductiva, incluyendo efectos teratogénicos graves y efectos en la supervivencia embrifetala en la rata a exposiciones sistémicas en la madre inferiores a la alcanzada en humanos a dosis terapéuticas (ver sección *DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD*). Si bien, no se dispone de datos del uso de Olaparib en mujeres embarazadas, sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Olaparib (inhibición de PARP), no se debe usar Molapib* (Olaparib) durante el embarazo, ni en mujeres potencialmente fértiles que no utilicen algún método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Molapib* (Olaparib) ya que podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Además, estudios preclínicos en ratas han mostrado que Olaparib causa efectos adversos en la supervivencia embrifetala e induce malformaciones fetales importantes, a exposiciones por debajo de las esperadas a la dosis recomendada en humanos de 300 mg dos veces al día.

• Lactancia:

No se dispone de estudios en animales de la excreción de Olaparib en la leche materna. No hay datos si Olaparib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Molapib* (Olaparib) está contraindicado durante la lactancia y durante 1 mes después de haber recibido la última dosis, dadas las propiedades farmacológicas del medicamento (ver sección *CONTRAINDICACIONES*).

• Empleo en pediatría:

La seguridad y efcacia en niños no ha sido establecida.

• Empleo en ancianos:

No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada.

• **Uso en casos de insuficiencias hepática y renal: *Insuficiencia hepática***
Molapib* (Olaparib) se puede administrar sin ajuste de dosis a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación A o B de Child-Pugh) (ver sección *PROPIEDADES FARMALÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas*). No se recomienda el uso de Molapib* (Olaparib) en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes.

Insuficiencia renal

La dosis recomendada de Molapib* (Olaparib) en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) es 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total de 400 mg al día) (ver sección *PROPIEDADES FARMALÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas*). Molapib* (Olaparib) se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) sin ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en estadio terminal (aclaramiento de creatinina ≤30 ml/min) no se recomienda Molapib* (Olaparib), ya que no se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética en estas pacientes. Molapib* (Olaparib) 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.

• Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Molapib* (Olaparib) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Las pacientes que se encuentren en tratamiento con Molapib* (Olaparib) pueden experimentar fatiga, astenia o mareo. Las pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS: Resumen del perfil de seguridad
Molapib* (Olaparib) se ha asociado con reacciones adversas generalmente de gravedad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y por lo general no requieren interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron Molapib* (Olaparib) en monoterapia las reacciones adversas observadas que tuvieron mayor frecuencia (≥10%) fueron náuseas, fatiga/astenia, anemia, vómitos, diarrea, disminución del apetito, cefalea, neutropenia, disgeusia, tos, leucopenia, mareo, disnea y dispepsia.

Las reacciones adversas de grado ≥3 que ocurrieron en >2% de los pacientes fueron anemia (14%), neutropenia (5%), fatiga/astenia (4%), leucopenia (2%) y trombocitopenia (2%).

Las reacciones adversas que ocasionaron interrupciones con mayor frecuencia y/o reducciones de la dosis en monoterapia fueron anemia (16%), náuseas (7%), fatiga/astenia (6%), neutropenia (6%) y vómitos (6%). Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción definitiva fueron anemia (1,7%), náuseas (0,9%), fatiga/astenia (0,8%), trombocitopenia (0,7%), neutropenia (0,6%) y vómitos (0,5%).

Para pacientes con cáncer de ovario que se encuentran en tratamiento con Molapib* (Olaparib) y se usa en combinación con Bevacizumab o en combinación con Abiraterona y Prednisona o Prednisona para el cáncer de próstata, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el de las terapias individuales.

Las reacciones adversas ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis de Olaparib en el 57% de las pacientes cuando se usó en combinación con Bevacizumab y ocasionaron la interrupción definitiva del tratamiento con Olaparib/Bevacizumab y placebo/Bevacizumab en el 21% y en el 6% de las pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis fueron anemia (21,7%), náuseas (9,5%), fatiga/astenia (5,4%), vómitos (3,7%), neutropenia (3,6%), trombocitopenia (3,0%) y diarrea (2,6%). Las reacciones adversas que más frecuentemente ocasionaron la interrupción definitiva fueron anemia (3,7%), náuseas (3,6%) y fatiga/astenia (1,5%).

Las reacciones adversas ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis de Olaparib en el 50,7% de los pacientes cuando se usó en combinación con Abiraterona y ocasionaron la interrupción definitiva del tratamiento con Olaparib/Abiraterona y placebo/Abiraterona en el 19,0% y el 8,8% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia ocasionaron la interrupción y/o reducción de la dosis fueron anemia (17,1%), fatiga/astenia (5,5%), náuseas (4,1%), neutropenia (3,4%), vómitos (2,3%), diarrea (2,1%) y acontecimientos de trombosis venosa (2,1%). Las reacciones adversas que con mayor frecuencia motivó la suspensión definitiva fueron anemia (4,5%) y fatiga/astenia (1,3%).

Tabla de reacciones adversas
El perfil de seguridad se basa en los datos combinados de estudios clínicos de pacientes con tumores sólidos tratadas con Molapib* (Olaparib) en monoterapia en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

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

	Reacciones Adversas	
Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA	Frecuencia de CTCAE todos los grados	Frecuencia de CTCAE grado 3 y superior
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Poco frecuentes Síndrome mielodisplásico /Leuce-mia mielode aguda*	Poco frecuentes Síndrome mielodisplásico / Leucemia mielode aguda

Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes Anemia*, Neutropenia*, Leucopenia* Frecuentes Linfopenia* Trombocitopenia*	Muy frecuentes Anemia* Frecuentes Neutropenia*, Trombocitopenia*, Leucopenia*, Linfopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad* Raras Angioedema*	Raras Hipersensibilidad*
Trastornos hepato-biliares	Frecuentes Aumento de las transaminasas* Frecuencia no conocida Lesión hepática inducida por medicamentos*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito	Poco frecuentes Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Mareo, Cefalea, Disgeusia*	Poco frecuentes Cefalea, Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Tos*, Disnea*	Frecuentes Disnea* Poco frecuentes Tos*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Vómitos, Diarrea, Náuseas, Dispepsia Frecuentes Estomatitis*, Dolor en la parte superior del abdomen	Frecuentes Vómitos, Náuseas Poco frecuentes Estomatitis*, Diarrea Raras Dispepsia, Dolor en la parte superior del abdomen
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Exantema* Poco frecuentes Dermatitis* Raras Eritema nodoso	Poco frecuentes Exantema* Raras Dermatitis*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)	Frecuentes Fatiga (incluyendo astenia)
Exploraciones complementarias	Frecuentes Creatinina en sangre elevada Poco frecuentes Aumento del Volumen celular medio	Raras Creatinina en sangre elevada
Trastornos vasculares	Frecuentes Tromboembolismo venoso*	Frecuentes Tromboembolismo venoso*

*SMD/LMA incluye leucemia mielode aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mielode. Anemia incluye anemia macrocítica, eritropenia, disminución del hematocrito, disminución de hemoglobina, anemia normocítica y disminución del recuento de glóbulos rojos. Neutropenia incluye neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y disminución del recuento de neutrófilos. Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos. Linfopenia incluye disminución del recuento de linfocitos y linfopenia. Hipersensibilidad incluye hipersensibilidad al medicamento e hipersensibilidad. El aumento de las transaminasas incluye el aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas e hipertransaminasemia. Disgeusia incluye disgeusia y trastorno del gusto.

Tos incluye tos productiva.

Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

Estomatitis incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca y estomatitis.

Exantema incluye eritema, exantema exfoliatio, exantema, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular y exantema prurítico.

Dermatitis incluye dermatitis y dermatitis alérgica.

El tromboembolismo venoso incluye embolismo, embolismo pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena cava y trombosis venosa.

* Como se ha observado en el contexto posterior a la comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Toxicidad hematológica
Tanto la anemia, como otras toxicidades hematológicas fueron generalmente de grado bajo (CTCAE grado 1 o 2). No obstante, se han notificado acontecimientos CTCAE grado 3 y superior. La anemia fue la reacción adversa más frecuente CTCAE grado ≥3 notificada en ensayos clínicos. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de anemia fue aproximadamente 4 semanas (aproximadamente 7 semanas para acontecimientos CTCAE grado≥3). La anemia se manejó con interrupciones y reducciones de dosis (ver sección *POSOLGÍA*) y, cuando fue apropiado, con transfusiones sanguíneas. En estudios clínicos que utilizaron la formulación en comprimidos, la incidencia de reacciones adversas de anemia fue del 35,2% (CTCAE grado ≥3 14,8%) y las incidencias de interrupciones, reducciones y suspensiones de la dosis para anemia fueron del 16,4%, 11,1% y 2,1%, respectivamente. El 15,6% de las pacientes tratadas con Olaparib necesitó una o más transfusiones sanguíneas. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre Olaparib y las disminuciones en la hemoglobina. En los ensayos clínicos con Molapib* (Olaparib) la incidencia de cambios (disminuciones) de CTCAE grado ≥2 respecto al valor inicial fue del 21% para hemoglobina, del 17% para neutrófilos absolutos, del 5% para plaquetas, del 26% para linfocitos y del 19% para leucocitos (todo porcentaje aproximado).

La incidencia de aumentos en el volumen corpuscular medio desde valores inicialmente bajos o normales hasta por encima del LSN, fue del 51% aproximadamente. Los niveles parecían volver a la normalidad después de la interrupción del tratamiento y no parecían tener ninguna consecuencia clínica. Se recomienda realizar pruebas al inicio, seguidas de una monitorización mensual, del recuento sanguíneo completo durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de ese momento, para monitorizar los cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir la interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional (ver *POSOLOGÍA y PRECAUCIONES*).

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

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mielode aguda
SMD/LMA son reacciones adversas graves que se produjeron con poca frecuencia en ensayos clínicos que evaluaron el tratamiento en monoterapia a la dosis terapéutica, en todas las indicaciones (0,9%). La incidencia fue del 0,5%, incluidos los acontecimientos notificados durante el seguimiento de la seguridad a largo plazo.

El riesgo de SMD/LMA sigue siendo bajo en el entorno de la primera línea cuando se administra el tratamiento de mantenimiento con Olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante 2 años (1,5%) a los 7 años de seguimiento en un estudio clínico y 1,1% en otro a los 5 años de seguimiento. Para la mitigación y gestión de riesgos (ver sección *PRECAUCIONES*).

Eventos tromboembólicos venosos

En un estudio clínico que evaluó pacientes hombres, que recibieron Olaparib más Abiraterona como tratamiento de primera línea para CPRcm, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue del 8% en el grupo de Olaparib más Abiraterona y del 3,3% en el grupo de placebo más Abiraterona. La mediana de tiempo hasta el inicio en este estudio fue de 170 días (Intervalo: 12 a 906 días). La mayoría de los pacientes se recuperaron del evento y pudieron continuar con Olaparib con el tratamiento médico estándar.

Otros hallazgos de laboratorio

En ensayos clínicos que se realizaron con Olaparib, la incidencia de cambios (aumentos) de CTCAE grado ≥2 respecto al valor inicial de creatinina en sangre, fue aproximadamente del 11%. Por otro lado, los datos de un estudio controlado con placebo, doble ciego, mostraron una mediana de incremento de hasta el 23% con respecto al valor inicial, permaneciendo constante a lo largo del tiempo y volviendo al valor inicial después de la interrupción del tratamiento, sin secuelas clínicas aparentes. Se evidenció que el 90% de las pacientes tenían valores de creatinina de CTCAE grado 0 al inicio y el 10% eran de CTCAE grado 1 al inicio.

Toxicidad gastrointestinal

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

Los acontecimientos de náuseas causaron la suspensión en el 2,3% de las pacientes en tratamiento con Olaparib (CTCAE Grado 2) y en el 0,8% de las pacientes en tratamiento con placebo (CTCAE Grado 1); el 0,8% y 0,4% de las pacientes en tratamiento con Olaparib suspendieron el tratamiento debido a vómitos y dispepsia de grado bajo (CTCAE Grado 2), respectivamente. Ninguna paciente con Olaparib o con placebo suspendió el tratamiento a causa de la diarrea. Ninguna paciente con placebo suspendió el tratamiento debido a vómitos o dispepsia. Los acontecimientos de náuseas causaron interrupción y reducciones de la dosis en el 14% y el 4%, respectivamente, de las pacientes en tratamiento con Olaparib. Los acontecimientos de vómitos causaron la interrupción en el 10% de las pacientes en tratamiento con Olaparib; ninguna paciente en tratamiento con Olaparib experimentó vómitos que causaran reducción de la dosis.

Población pediátrica

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados sobre seguridad en pacientes no caucásicos.

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 comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa:

- Enviando un mail el siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com
- LLamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 Opción 2

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede:

- Llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
- LLamar al ANMAT respondo 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La experiencia de sobredosis con Olaparib es limitada. En un pequeño número de pacientes que tomaron una dosis diaria de hasta 900 mg de comprimidos de Olaparib durante dos días no se notificaron reacciones adversas inesperadas. No se han establecido los síntomas de sobredosis y no hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Molapib* (Olaparib). En el caso de una sobredosis, los médicos deben seguir las medidas generales de soporte y deben tratar a la paciente sintomáticamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01 1) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Optativamente otros centros de intoxicaciones

PRESENTACION:

Envases conteniendo:
56 comprimidos recubiertos conteniendo 100mg de Olaparib
56 comprimidos recubiertos conteniendo 150mg de Olaparib

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
No almacenar por encima de 25°C.
Conservar en su estuche original.

MANTEGER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Última Revisión: enero 2024.

<p> Knight®</p> <p>Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc. Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud. Certificado N° 60.404</p> <p>Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A. Lynch 3461/63, C.A.B.A. Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez</p>
--



Molapib®

Olaparib 100 y 150 mg

Comprimidos Recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Información para el paciente

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

1) ¿Qué es y para qué se utiliza este producto?

Molapib® (Olaparib) contiene el principio activo Olaparib, el cual es un tipo de medicamento para el cáncer, denominado inhibidor del PARP (inhibidor de la polimerasa poli [adenosina difosfato-ribosa]).

Los inhibidores de PARP tienen la capacidad de destruir células cancerosas que no son buenas reparando daños del ADN. Estas células cancerosas específicas pueden ser identificadas:

- Por la respuesta a la quimioterapia con platino
- Buscando genes reparadores del ADN que están defectuosos, como los genes BRCA (Breast Cancer).

Cuando Molapib® (Olaparib) se usa en combinación con Abiraterona (un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos), es posible que la combinación pueda ayudar a mejorar el efecto anticancerígeno en las células de cáncer de próstata con o sin genes reparadores del ADN defectuosos (p. ej., genes BRCA).

Molapib® (Olaparib) se utiliza para el tratamiento de:

- Un tipo de cáncer de ovario (con mutación BRCA) que respondió al primer tratamiento con quimioterapia estándar utilizando Platino.
 - Se utiliza un test para conocer si usted posee un cáncer de ovario con mutación BRCA.
- Cáncer de ovario que ha vuelto a aparecer (en recaída). Se puede usar después de que el tumor haya respondido al tratamiento previo con quimioterapia estándar basada en Platino.
- Un tipo de cáncer de ovario (HRD positivo definido por una mutación BRCA o inestabilidad genómica) que respondió al primer tratamiento con quimioterapia estándar basada en Platino y Bevacizumab. Molapib® (Olaparib) se usa junto con Bevacizumab.
- Un tipo de cáncer de mama (BRCA-mutado, HER2-negativo) cuando el cáncer no se ha extendido a otras partes del cuerpo y el tratamiento se va a administrar después de la cirugía (el tratamiento después de la cirugía se llama terapia adyuvante). Debería haber recibido tratamiento con quimioterapia tanto antes o después de la cirugía. En el caso de que su cáncer sea receptor de hormona positivo su médico podría también recetarle un tratamiento hormonal.
 - Se utiliza un test para conocer si usted posee un cáncer de mama BRCA-mutado
- Un tipo de cáncer de mama (BRCA-mutado, HER2-negativo) que se extendió más allá del tumor original. Usted debe recibir quimioterapia, bien antes o después de que el cáncer se haya extendido.
 - Se utiliza un test para conocer si usted posee un cáncer BRCA-mutado
- Un tipo de cáncer de páncreas (BRCA-mutado) que respondió al primer tratamiento con quimioterapia estándar basada en platino.
 - Se utiliza un test para conocer si posee cáncer de páncreas con mutación BRCA
- Un tipo de cáncer de próstata (con mutaciones en BRCA) que se extendió más allá del tumor original y ya no responde al tratamiento médico o quirúrgico para disminuir los niveles de testosterona. Debería haber recibido ciertos tratamientos hormonales, como Enzalutamida o Acetato de Abiraterona
 - Se utiliza un test para conocer si posee cáncer de próstata con mutación de BRCA
- Un tipo de cáncer de próstata que se extendió a otras partes del cuerpo (metastásico) más allá del tumor original y que ya no responde a un tratamiento médico o quirúrgico que reduce la testosterona. Molapib® (Olaparib) se usa en combinación con otro medicamento contra el cáncer llamado Abiraterona, junto con el medicamento Esteroides Prednisona o Prednisolona.

Cuando Molapib® (Olaparib) se administra en combinación con otros medicamentos contra el cáncer, es importante que lea también los prospectos de estos otros medicamentos. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte a su médico.

2) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Molapib® (Olaparib) y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar/usar Molapib® (Olaparib)?

No tome Molapib® (Olaparib)

- Si usted es una persona alérgica a Olaparib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
 - Si está en período de lactancia.
- No tome Molapib® (Olaparib) si algo de lo anterior es aplicable a usted. Si no está segura, consulte a su médico, antes de tomar Molapib® (Olaparib).

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar/usar Molapib® (Olaparib)?

Antes de tomar Molapib® (Olaparib) dígame a su médico:

- Si usted tiene un recuento sanguíneo bajo en los análisis. Como, por ejemplo, recuentos

bajos de glóbulos rojos o de glóbulos blancos, o bajo de recuento de plaquetas. Raramente, estos pueden ser un signo de un problema más grave de la médula ósea tal como "Síndrome Mielodisplásico" (SMD) o "Leucemia Mielóide Aguda" (LMA).

- Si usted llegara a notar cualquier nuevo síntoma o empeoramiento en la dificultad para respirar, tos o sibilancia (sonido silbante que se produce al respirar). Han sido notificados un pequeño número de pacientes tratadas con Molapib® (Olaparib), que comunicaron inflamación de los pulmones (neumonitis). La neumonitis es una enfermedad grave que a menudo puede requerir tratamiento en el hospital.
- Si usted experimenta algún síntoma nuevo o empeoramiento del dolor o hinchazón en una extremidad, dificultad para respirar, dolor en el pecho, respiración más rápida de lo normal o latidos cardíacos más rápidos de lo normal. Se ha informado que un pequeño número de pacientes tratadas con Molapib® (Olaparib) desarrollaron un coágulo de sangre en una vena profunda, generalmente en la pierna (trombosis venosa), o un coágulo en los pulmones (embolia pulmonar).
- Si usted observa coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina anormalmente oscura (color marrón), dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), cansancio, sensación de menor apetito de lo habitual o náuseas y vómitos inexplicables, póngase en contacto con su médico inmediatamente, ya que esto puede indicar algún problema con el hígado.
- Si usted piensa que algo de esto podría aplicarle a usted, consulte con su médico, antes durante el tratamiento con Molapib® (Olaparib).

Pruebas y controles

Su médico le hará análisis de sangre tanto antes y durante el tratamiento con Molapib® (Olaparib).

Usted tendrá un análisis de sangre:

- Antes de comenzar el tratamiento.
- Mensualmente, durante el primer año de tratamiento.
- A intervalos periódicos, decididos por su médico, tras el primer año de tratamiento.

Si su recuento sanguíneo desciende a un nivel bajo, usted podría necesitar una transfusión sanguínea (en la que le administrarán sangre nueva o hemoderivados de un donante).

- ¿Puedo tomar Molapib® (Olaparib) con otros medicamentos?

Otros medicamentos y Molapib® (Olaparib)

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que tome. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre
- Suplementos a base de hierbas/plantas
- Cualquier otro medicamento contra el cáncer
- Una vacuna o un medicamento que suprima el sistema inmunitario, ya que es posible que deba ser vigilado estrechamente
- Itraconazol, Fluconazol - utilizados para las infecciones por hongos
- Telitromicina, Claritromicina, Eritromicina - utilizados para las infecciones bacterianas
- Inhibidores de la proteasa potenciados con Ritonavir o Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir, Neviparina, Efavirenz - utilizados para las infecciones víricas, incluyendo VIH
- Rifampicina, Rifabutina - utilizados para las infecciones bacterianas, incluyendo tuberculosis (TB)
- Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital - utilizados como sedantes o para tratar crisis (convulsiones) y epilepsia
- Remedios a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) - utilizado principalmente para la depresión
- Digoxina, Diltiazem, Furosemida, Verapamilo, Valsartán - utilizados para tratar enfermedades del corazón o hipertensión arterial
- Bosentan - utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar
- Estatinas, por ejemplo, Simvastatina, Pravastina, Rosuvastatina - utilizadas para disminuir los niveles de colesterol en la sangre
- Dabigatran - utilizado para diluir la sangre
- Glibenclamida, Metformina, Repaglinida - utilizados para tratar la diabetes
- Alcoloides ergotamínicos - utilizados para tratar migrañas y dolores de cabeza
- Fentanilo - utilizado para tratar el dolor producido por el cáncer
- Pimozida, Quetiapina - utilizada para tratar los problemas de salud mentales
- 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

Informe a su médico, si está tomando cualquiera de los medicamentos anteriores o cualquier otro medicamento. Los medicamentos enumerados anteriormente pueden no ser los únicos que podrían afectar al tratamiento con Molapib® (Olaparib).

Toma de Molapib® (Olaparib) con bebidas

No beba jugo de pomelo mientras está en tratamiento con Molapib® (Olaparib). Esto puede afectar a la forma en que funciona el medicamento.

Anticoncepción, embarazo y lactancia

Pacientes femeninas

- No debe iniciar el tratamiento con Molapib® (Olaparib) si está embarazada o cree que podría quedarse embarazada, pues podría dañar al feto.
- No debe quedar embarazada mientras toma este medicamento. Si usted mantiene relaciones sexuales debe emplear por lo menos dos métodos anticonceptivos eficaces mientras toma este medicamento y durante 6 meses después de tomar la última dosis de Molapib® (Olaparib). Se desconoce si Molapib® (Olaparib) puede afectar a la eficacia de algunos anticonceptivos hormonales. Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo hormonal, ya que su médico podría recomendarle también la adición de un método anticonceptivo no hormonal.
- Es recomendable realizar una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Molapib® (Olaparib) y a intervalos regulares durante el tratamiento y 6 meses después de tomar la última dosis de Molapib® (Olaparib). Si se queda embarazada durante este período, consulte inmediatamente a su médico.
- No hay evidencia científica si Molapib® (Olaparib) pasa a la leche materna. No debe dar el pecho si está tomando Molapib® (Olaparib), ni durante 1 mes después de tomar la última dosis de este medicamento. Si tiene previsto dar el pecho, informe a su médico.

Pacientes masculinos

- No se sabe si Molapib® (Olaparib) pasa al semen. Debe usar preservativo cuando mantenga

relaciones sexuales con una pareja femenina, incluso aunque ella esté embarazada, mientras tome Molapib® (Olaparib) y durante tres meses después de tomar la última dosis.

- Su compañera femenina debe usar también un método anticonceptivo eficaz.
- No donar esperma mientras esté tomando Molapib® (Olaparib) ni durante tres meses después de tomar la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

Molapib® (Olaparib) puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si siente mareo, debilidad o cansancio mientras toma Molapib® (Olaparib), no conduzca ni utilice herramientas y/o máquinas.

3) ¿Cómo debo tomar Molapib® (Olaparib)?

La vía de administración de este producto es por vía oral.

Tome/use Molapib® (Olaparib) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. En caso de duda, consulte de nuevo.

Puede tomar los comprimidos de Molapib® (Olaparib) enteros, con o sin alimentos. No mastique, triture, disuelva ni divida los comprimidos ya que esto puede afectar la rapidez con la que el medicamento ingresa a su cuerpo.

Tome Molapib® (Olaparib) una vez por la mañana y una vez por la noche.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con Molapib® (Olaparib).

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Molapib® (Olaparib) sin consultar primero con su médico.

Si su hijo inicia el tratamiento con Molapib® (Olaparib), el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

¿Qué cantidad debe tomar?

- Su médico le indicará cuántos comprimidos de Molapib® (Olaparib) debe tomar.
- Es importante que tome la dosis total recomendada cada día.
- La dosis habitual recomendada es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día - un total de 4 comprimidos por día.

Su médico puede recetarle una dosis diferente si:

- Tiene problemas con sus riñones. Se le indicará que tome 200 mg (2 comprimidos de 100 mg) dos veces al día - un total de 4 comprimidos al día.
- Usted está tomando ciertos medicamentos que pueden afectar a Molapib® (Olaparib).
- Tiene ciertos efectos adversos mientras toma Molapib® (Olaparib). Su médico puede reducir su dosis o interrumpir el tratamiento, ya sea por un tiempo corto o de manera permanente.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de Molapib® (Olaparib), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.**
- **Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Si deja de tomar u olvidó una dosis, debe tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Saltee la dosis omitida y vuelva a su programa de dosificación habitual. No duplique la dosis de Molapib® (Olaparib). Siempre consulte a su médico.

4) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Molapib® (Olaparib)?

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

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

• Sensación de falta de aliento, sensación de mucho cansancio, piel pálida o latido cardíaco acelerado - estos pueden ser síntomas de una disminución del número de glóbulos rojos (anemia).

Poco Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacciones alérgicas (como por ejemplo, urticaria, dificultad para respirar y/o tragar, mareo, que son signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad).
- Sarpullido con picazón sobre la piel hinchada y enrojecida (dermatitis).
- Problemas graves de médula ósea (síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda).

Otros efectos adversos incluyen

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Náuseas
- Vómitos
- Sentirse cansado o débil (fatiga)
- Indigestión o ardor de estómago (dispepsia)
- Pérdida de apetito
- Dolor de cabeza
- Cambios en el sabor de los alimentos (disgeusia)
- Sentirse mareado
- Tos
- Dificultad para respirar (disnea)
- Diarrea - si se vuelve grave, informe a su médico de inmediato.

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

- Recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia o neutropenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Sarpullido
- Dolor en la boca (estomatitis)
- Dolor en la zona del estómago bajo las costillas (dolor en la parte superior de abdomen).
- Coágulo de sangre en una vena profunda, generalmente en la pierna (trombosis venosa) que puede causar síntomas como dolor o hinchazón de las piernas, o un coágulo en los pulmones (embolia pulmonar) que puede causar síntomas como dificultad para respirar, dolor de pecho dolor, respiración más rápida de lo normal o latidos cardíacos más rápidos de lo normal.

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

- Recuento bajo de glóbulos blancos (linfopenia) que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede ir acompañado de fiebre
- Disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) - puede notar los siguientes síntomas:
 - Moretones
 - Sangrado durante más tiempo de lo normal si se lesiona
- Aumento de la creatinina en sangre - esta prueba se usa para verificar el funcionamiento de los riñones.
- Pruebas de función hepática anormales

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

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

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Hinchazón facial (angioedema).
- Inflamación dolorosa del tejido graso debajo de la piel (eritema nodoso).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Signos de problemas hepáticos, como coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia), náuseas o vómitos, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), orina oscura (color marrón), sensación de menor apetito de lo habitual, cansancio

Su médico le realizará un análisis de sangre mensual durante el primer año de tratamiento y a intervalos regulares después de este. Su médico le indicará si hay algún cambio en su análisis de sangre que pueda necesitar tratamiento.

Si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese con su médico de inmediato.

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. Comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa:

- Enviando un mail el siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com
- Llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 Opción 2

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede:

- Llenar la Ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>
- Llamando a ANMAT (011) 4340-0800 interno 5166.

5) ¿Cómo debo conservar Molapib® (Olaparib)?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y el blíster después de VTO/CAD/EXP.

No almacenar por encima de 25°C.

Conservar en su estuche original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Infórmese cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6) Información adicional (por ejemplo, contenido de lactosa, gluten)

Este folleto resume la información más importante de Molapib® (Olaparib), para mayor información y ante cualquier duda, CONSULTE A SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

No tome Molapib® (Olaparib) luego de la fecha de vencimiento.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Olaparib 100,00mg o 150,00 mg.

Excipientes en c.s.: PVP VA 64, Manitol, Sílica Coloidal Anhidra, Croscarmelosa Sódica, Estearil Fumarato de Sodio, Opadry HP II 85F28751* y Óxido de Hierro amarillo.*Composición de Opadry HP II 85F28751: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Macrogol / Polietilenglicol y Talco

Contenido del envase

56 comprimidos recubiertos conteniendo 100mg de Olaparib

56 comprimidos recubiertos conteniendo 150mg de Olaparib



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Cert. N° 60.404**

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**, Lynch 3461/63, CABA.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

125403-00