

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule blanche, opaque, de taille 0, portant la mention "OLAPARIB 50 mg" et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Les patientes doivent avoir une confirmation de mutation (germinale ou somatique) du gène de prédisposition au cancer du sein (*BRCA*) avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel *BRCA* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 5.1).

Les données sont limitées chez les patientes ayant des tumeurs avec une mutation du gène *BRCA* d'origine somatique (voir rubrique 5.1).

Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations du gène *BRCA* doit être effectué conformément aux réglementations locales.

Posologie

La dose recommandée de Lynparza est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg.

Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 5.1).

Oubli d'une dose

Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu.

Adaptations de la dose

Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

La réduction de dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg).

Si une nouvelle réduction finale de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 100 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) peut être alors envisagée.

Patientes âgées

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus.

Patientes avec une insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition à Lynparza n'a pas été étudié. Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).

Les données sont limitées chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez ces patientes insuffisantes rénales.

Lynparza peut seulement être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel et la fonction rénale de la patiente et les événements indésirables devront être surveillés étroitement.

Patientes avec une insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur l'exposition à Lynparza n'a pas été étudié. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale), car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Patientes non-caucasiennes

Les données cliniques disponibles chez les patientes non-caucasiennes sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique 5.2).

Patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4

Les données cliniques disponibles sont très limitées chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescentes n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Lynparza est utilisé par voie orale.

Compte tenu de l'effet de la nourriture sur l'absorption de l'olaparib, les patientes doivent prendre Lynparza au moins une heure après la prise de nourriture et s'abstenir de manger pendant de préférence au moins les deux heures suivantes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Allaitement pendant le traitement et un mois après la dernière prise (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité hématologique

Une toxicité hématologique a été rapportée chez des patientes traitées par de l'olaparib incluant des diagnostics cliniques et/ou des résultats biologiques d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopenie et de lymphopénie généralement légère ou modérée (grade 1 ou 2 évalué selon les Critères de Terminologies Standards pour les Evénements Indésirables (CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events)). Les patientes ne doivent pas débuter le traitement par Lynparza tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anti-cancéreuse antérieure n'est pas résolue (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être compris dans l'intervalle des valeurs normales ou être de grade CTCAE 1). La détermination initiale de la numération formule sanguine complète, suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis de façon périodique ensuite afin de rechercher des modifications cliniquement significatives de ces paramètres au cours du traitement.

Si une patiente développe une toxicité hématologique sévère ou un besoin répété de transfusions sanguines, le traitement par Lynparza doit être interrompu et des examens hématologiques appropriés doivent être initiés. Si les paramètres sanguins restent cliniquement anormaux après 4 semaines d'interruption du traitement par Lynparza, il est recommandé de pratiquer un myélogramme et/ou une analyse cytogénétique du sang.

Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde

Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM) ont été rapportés chez un petit nombre de patientes, qui avaient reçu Lynparza seul ou en association avec d'autres médicaments anti-cancéreux ; la majorité des cas ont été fatals. La durée du traitement par l'olaparib chez les patientes qui ont développé un SMD/LAM variait de moins de 6 mois à plus de 2 ans. Les cas étaient typiques de SMD secondaire/LAM liée à la thérapie anticancéreuse. Toutes les patientes présentaient des facteurs potentiels favorisant le développement de SMD/LAM ; la majorité des cas étaient des patientes porteuses de mutation *gBRCA* et certaines de ces patientes avaient des antécédents de cancer antérieur ou de dysplasie de la moelle osseuse. Toutes ces patientes avaient reçu auparavant une chimiothérapie à base de sels de platine et beaucoup avait également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et de la radiothérapie. Si le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant le traitement par Lynparza, il est recommandé que la patiente soit traitée de façon appropriée. Si un traitement anticancéreux supplémentaire est recommandé, Lynparza doit être interrompu et ne doit pas être donné en association avec un autre traitement anticancéreux.

Pneumopathie

Des cas de pneumopathie ont été rapportés chez un petit nombre de patientes recevant l'olaparib, et certains de ces cas ont eu une évolution fatale. Les cas rapportés de pneumopathie ne présentaient pas de profil clinique cohérent et leur interprétation était rendue difficile par la présence d'un certain nombre de facteurs de prédisposition (cancer et/ou métastases pulmonaires, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents tabagiques et/ou traitement antérieur par chimiothérapie et radiothérapie). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre ou de mise en évidence d'une anomalie radiologique, le traitement par Lynparza doit être interrompu et des

examens doivent rapidement être initiés. Si la pneumopathie est confirmée, le traitement par Lynparza doit être arrêté et la patiente traitée de manière appropriée.

Toxicité embryo-fœtale

En raison de son mécanisme d'action (inhibition de PARP), l'olaparib pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Des études non cliniques chez le rat ont montré que l'olaparib induit des effets indésirables sur la survie embryo-fœtale et des malformations fœtales majeures lors d'expositions à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'Homme de 400 mg deux fois par jour.

Grossesse/contraception

Lynparza ne doit être pris ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace pendant toute la durée de leur traitement et pendant un mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza (voir rubrique 4.6).

Interactions

L'administration concomitante d'olaparib avec des inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Si une patiente recevant déjà l'olaparib nécessite un traitement par un inhibiteur du CYP3A ou un inhibiteur de la P-gp, une surveillance étroite des effets indésirables liés à l'olaparib et une prise en charge de ces effets par une réduction de dose est recommandée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Interactions pharmacodynamiques

Les études cliniques d'olaparib en association avec d'autres médicaments anticancéreux, y compris les agents endommageant l'ADN, indiquent une potentialisation et une prolongation de la toxicité myélosuppressive. La dose recommandée de Lynparza en monothérapie n'est pas adaptée pour une association avec d'autres médicaments anticancéreux.

L'association de l'olaparib avec des vaccins ou des agents immunosuppresseurs n'a pas été étudiée. Par conséquent, la prudence est de mise si ces médicaments sont co-administrés avec l'olaparib et les patientes doivent être étroitement surveillées.

Interactions pharmacocinétiques

Effet des autres médicaments sur l'olaparib

Les CYP3A4/5 sont les isoenzymes principalement responsables de la clairance métabolique de l'olaparib. Les études cliniques pour évaluer l'impact des inhibiteurs et des inducteurs connus du CYP3A n'ont pas été menées; il est par conséquent recommandé que les inhibiteurs puissants connus (par exemple itraconazole, télichromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase boostés, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir et télaprévir) ou les inducteurs (par exemple phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine et millepertuis) de ces isoenzymes soient évités avec l'olaparib (voir rubrique 4.4).

In vitro, l'olaparib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. Les études cliniques pour évaluer l'impact des inhibiteurs et inducteurs connus de la P-gp n'ont pas été menées.

Effet de l'olaparib sur les autres médicaments

L'olaparib peut inhiber le CYP3A4 *in vitro* et on ne peut pas exclure que l'olaparib puisse augmenter les expositions aux substrats de cette enzyme *in vivo*. Par conséquent, une attention particulière est requise lorsque des substrats du CYP3A4 sont utilisés avec l'olaparib, en particulier ceux à marge thérapeutique étroite (par exemple simvastatine, cisapride, ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus et quétiapine).

Le potentiel d'induction des CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et de P-gp par l'olaparib n'est pas connu et il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse réduire l'exposition des substrats de ces enzymes métaboliques et de ce transporteur de protéines en cas de co-administration. L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite en cas de co-administration avec l'olaparib (voir aussi rubriques 4.4 et 4.6).

In vitro, l'olaparib peut être un inhibiteur de la P-gp et est un inhibiteur de BRCP, OATP1B1, OCT1 et OTC2. Il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp (par exemple statines, digoxine, dabigatran et colchicine), de la BRCP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine et sulfasalazine), de l'OATP1B1 (par exemple bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), de l'OCT1 (par exemple metformine) et de l'OTC2 (par exemple la créatinine sérique). En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'olaparib est administrée en association avec une statine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les femmes

Les femmes susceptibles de procréer ne doivent pas être enceintes au cours du traitement par Lynparza ou au moment de débiter le traitement. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes pré-ménopausées avant traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza. Compte-tenu d'une interaction potentielle entre l'olaparib et les contraceptifs hormonaux, l'ajout d'une méthode contraceptive non hormonale et des tests de grossesse réguliers doivent être envisagés pendant le traitement (voir rubrique 4.5)

Grossesse

Les études effectuées chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction dont un effet tératogène grave et des effets sur la survie embryofœtale chez le rat à une dose d'exposition maternelle systémique plus faible que la dose thérapeutique utilisée chez l'Homme (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'olaparib chez les femmes enceintes, cependant, sur la base du mécanisme d'action de l'olaparib, Lynparza ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace au cours du traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza. (Voir paragraphe précédent « Femmes en âge de procréer / contraception chez les femmes » pour plus d'information sur l'utilisation des méthodes de contrôle des naissances et les tests de grossesse).

Allaitement

Il n'y a pas d'études chez l'animal sur l'excrétion de l'olaparib dans le lait maternel. L'excrétion de l'olaparib ou ses métabolites dans le lait humain n'est pas connue. Lynparza est contre-indiqué pendant l'allaitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise, compte-tenu des propriétés pharmacologiques du produit (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant la fertilité. Dans les études animales, aucun effet sur la conception n'a été observé mais il existe des effets indésirables sur la survie embryofœtale (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pendant le traitement par Lynparza, une asthénie, une fatigue et des sensations vertigineuses ont été rapportées et les patientes qui présentent ces symptômes doivent être prudentes lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le traitement par l'olaparib en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant de l'olaparib en monothérapie ($\geq 10\%$) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une anémie, une neutropénie, une lymphopénie, une augmentation du volume corpusculaire moyen et une augmentation de la créatinine.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie. Leur fréquence est présentée selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations Of Medical Sciences) des fréquences puis listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA et termes préférés. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Cette partie inclut uniquement les données provenant d'études terminées pour lesquelles l'exposition des patientes est connue.

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Effets indésirables	
	Fréquence des effets indésirables tous grades CTC	Fréquence des effets indésirables de grade CTC 3 et plus
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Diminution de l'appétit	Peu fréquent Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent Céphalées, Sensation vertigineuse, Dysgueusie	Peu fréquent Sensation vertigineuse, Céphalées
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausées, Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie Fréquent Douleur abdominale haute, Stomatite	Fréquent Nausées, Vomissements, Diarrhée Peu fréquent Douleur abdominale haute, Stomatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent Fatigue (y compris asthénie)

Effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence des effets indésirables tous grades CTC	Fréquence des effets indésirables de grade CTC 3 et plus
Investigations	<p>Très fréquent Anémie (diminution de l'hémoglobine) ^{a,b}, Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles) ^{a,b}, Lymphopénie (diminution des lymphocytes) ^{a,b}, Augmentation de la créatininémie ^{a,d} Augmentation du volume corpusculaire moyen ^{a,c}</p> <p>Fréquent Thrombocytopénie (diminution des plaquettes) ^{a,b}</p>	<p>Très fréquent Anémie (diminution de l'hémoglobine) ^{a,b}, Lymphopénie (diminution des lymphocytes) ^{a,b}</p> <p>Fréquent Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles) ^{a,b}, Thrombocytopénie (diminution des plaquettes) ^{a,b}</p> <p>Peu fréquent Augmentation de la créatininémie ^{a,d}</p>

^a Représente l'incidence des résultats biologiques et non des événements indésirables rapportés.

^b Les diminutions étaient de grade CTCAE 2 ou plus pour l'hémoglobine, le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et les lymphocytes.

^c Augmentation du volume corpusculaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale). Les niveaux semblaient revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblaient pas avoir de conséquences cliniques.

^d Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane jusqu'à 23 % (en pourcentage par rapport à la valeur initiale), restant constante avec le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. Au départ, les événements indésirables de grade CTC 0 concernaient 90 % des patientes et ceux de grade CTC 1 concernaient 10 %.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les toxicités gastro-intestinales sont fréquemment rapportées lors d'un traitement par l'olaparib et sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), intermittentes et peuvent être prises en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement concomitant (par exemple un traitement antiémétique). Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise.

L'anémie et les autres toxicités hématologiques sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2) toutefois, des événements indésirables de grade CTC 3 et plus ont été rapportés. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourrait nécessiter une interruption ou une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été menée chez les patientes pédiatriques.

Autres populations spéciales

Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ≥ 75 ans) et les patientes non-caucasiennes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par Lynparza et les symptômes du surdosage ne sont pas établis. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre les mesures d'accompagnement général et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, code ATC : **non encore attribué**

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Lynparza est un puissant inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP-1, PARP-2 et PARP-3) et il a été montré qu'il inhibait la croissance de certaines lignées de cellules tumorales *in vitro* et la croissance tumorale *in vivo* soit en monothérapie soit en association avec des chimiothérapies de référence.

Les PARP sont nécessaires à la réparation efficace des cassures simple brin de l'ADN ; un aspect important de la réparation induite par la PARP est qu'après la modification de la chromatine, la PARP s'automodifie et se dissocie de l'ADN pour faciliter l'accès aux enzymes nécessaires à la réparation par excision de base (BER). Quand Lynparza est lié au site actif de la PARP associé à l'ADN, il empêche la dissociation de la PARP et la piège sur l'ADN, bloquant ainsi le processus de réparation. Dans les cellules en réplication, cela conduit à des cassures double brin de l'ADN (CDBs) quand les fourches de réplication rencontrent l'adduit PARP-ADN. Dans les cellules normales, la réparation par recombinaison homologue (HRR) qui requiert des gènes *BRCA* 1 et 2 fonctionnels, est efficace pour réparer ces cassures double brin de l'ADN. En l'absence de gènes *BRCA*-1 et *BRCA*-2 fonctionnels, ces cassures double brin de l'ADN ne peuvent pas être réparées par recombinaison homologue. A la place de cela, des voies alternatives et sujettes à l'erreur sont activées, comme la jonction des extrémités non-homologues (NHEJ : Non-Homologous End Joining) conduisant à une augmentation de l'instabilité génomique. Après un certain nombre de cycles de réplication, l'instabilité génomique peut atteindre des niveaux trop importants et entraîner la mort des cellules cancéreuses, étant donné que les cellules cancéreuses ont une quantité élevée d'ADN endommagé par rapport aux cellules normales.

Sur des modèles *in vivo* ayant un déficit du gène *BRCA*, l'olaparib donné après un traitement par platine a entraîné un retard dans la progression tumorale et une augmentation de la survie globale en comparaison au traitement par platine seul.

Détection de la mutation du gène *BRCA*

Les patientes sont éligibles au traitement par Lynparza si elles ont une mutation délétère suspectée ou confirmée du gène *BRCA* (c'est-à-dire une mutation qui perturbe le fonctionnement normal du gène) soit dans la lignée germinale soit dans la tumeur (détectée au moyen d'un test validé approuvé).

Efficacité clinique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'olaparib en traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, y compris des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (platinum-sensitive relapsed ou PSR), après au moins deux lignes de chimiothérapie contenant du platine, ont été étudiées dans le cadre d'un essai de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo (étude 19). L'étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien par l'olaparib administré jusqu'à la progression de la maladie versus l'absence de traitement d'entretien chez 265 patientes atteintes d'un cancer séreux de l'ovaire PSR (136 olaparib et 129 placebo) en réponse (RC [réponse complète] ou RP [réponse partielle]) confirmée par RECIST et/ou critère CA-125 comme défini par le Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) (au moins 50 % de réduction des taux de CA-125 par rapport au dernier échantillon pré-traitement confirmé 28 jours plus tard) suite à deux lignes de platine ou plus. Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.0. Les critères secondaires d'efficacité étaient la SG (survie globale), le TCM (taux de contrôle de la maladie) défini comme RC/RP + SD (maladie stabilisée) confirmée, le critère de qualité de vie liée à la santé HRQoL (Health

related quality of life) et les symptômes liés à la maladie. Des analyses exploratoires du temps jusqu'au premier traitement suivant ou au décès (TFST) et du temps jusqu'au second traitement ou jusqu'au décès (TSST- une approximation de la SSP2) ont également été réalisées.

Seules les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine (PSR) avec une maladie dont la sensibilité au platine était intermédiaire (intervalle libre de 6 à 12 mois) et les patientes avec une maladie sensible au platine (intervalle libre > 12 mois) en réponse suite à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine ont été incluses dans l'étude. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu auparavant de traitement par l'olaparib ou autre traitement par inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu précédemment un traitement par bevacizumab, sauf dans le cadre de la ligne administrée immédiatement avant la randomisation. Un re-traitement avec l'olaparib n'était pas autorisé après progression sous olaparib.

Les patientes ont été randomisées dans l'étude avec une médiane de 40 jours après avoir terminé leur dernière chimiothérapie à base de platine. Elles ont reçu en moyenne 3 traitements antérieurs de chimiothérapie (intervalle 2 et 11) et 2,6 traitements antérieurs de chimiothérapie contenant du platine (intervalle 2 et 8).

Les patientes du groupe olaparib ont eu une durée de traitement plus longue que celles du groupe placebo. Un total de 54 (39,7 %) patientes ont reçu le traitement pendant > 12 mois dans le groupe olaparib contre 14 (10,9 %) patientes dans le groupe placebo.

L'étude a atteint son objectif principal, à savoir une amélioration statistiquement significative de la SSP avec le traitement d'entretien en monothérapie par l'olaparib en comparaison au placebo dans la population générale (HR 0,35 ; IC à 95 % 0,25-0,49 ; $p < 0,00001$); de plus, une analyse en sous-groupes programmée au préalable en fonction du statut de mutation du gène *BRCA* a identifié les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation du gène *BRCA* ($n=136$; 51,3 %) comme le sous-groupe tirant le plus bénéfice maximal du traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie.

Les patientes avec mutation du gène *BRCA* ($n=136$) ont obtenu une amélioration statistiquement significative de la SSP, TFST et TSST. L'amélioration de la SSP médiane a été de 6,9 mois pour les patientes traitées par l'olaparib *versus* placebo (HR 0,18 ; IC à 95 % 0,10-0,31 ; $p < 0,00001$; médiane 11,2 mois *versus* 4,3 mois). L'évaluation par l'investigateur de la survie sans progression (SSP) était conforme à l'analyse en aveugle par un centre radiologique indépendant. Le temps entre la randomisation et le début du premier traitement suivant ou le décès (TFST) a été plus long de 9,4 mois chez les patientes traitées par l'olaparib (HR 0,33 ; IC à 95 % 0,22-0,50 ; $p < 0,00001$; médiane de 15,6 mois *versus* 6,2 mois). Le temps entre la randomisation et le début du second traitement suivant ou le décès (TSST) a été plus long de 8,6 mois pour les patientes traitées par l'olaparib (HR 0,44 ; IC à 95 % 0,29-0,67 ; $p = 0,00013$; médiane de 23,8 mois *versus* 15,2 mois). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la survie globale (HR 0,73 ; IC à 95 % 0,45-1,17 ; $p = 0,19$; médiane 34,9 mois *versus* 31,9 mois). Au sein de la population mutée pour le gène *BRCA*, le taux de contrôle de la maladie à 24 semaines était de 57 % et 24 % pour les patientes des groupes olaparib et placebo respectivement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'olaparib et le placebo concernant les symptômes déclarés par les patientes ou la qualité de vie liée à la santé HRQoL mesurée par les taux d'amélioration ou d'aggravation du FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI), de l'indice de résultat de l'essai (Trial Outcome Index : TOI) et de l'évaluation fonctionnelle dans le traitement du cancer de l'ovaire (FACT-O total).

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude 19 pour les patientes avec mutation du gène *BRCA* sont présentés dans le Tableau 2 et les Figures 1 et 2.

Tableau 2 : Résumé des principaux résultats d'efficacité pour les patientes sensibles au platine avec mutation *BRCA* en rechute d'un cancer de l'ovaire (étude 19)

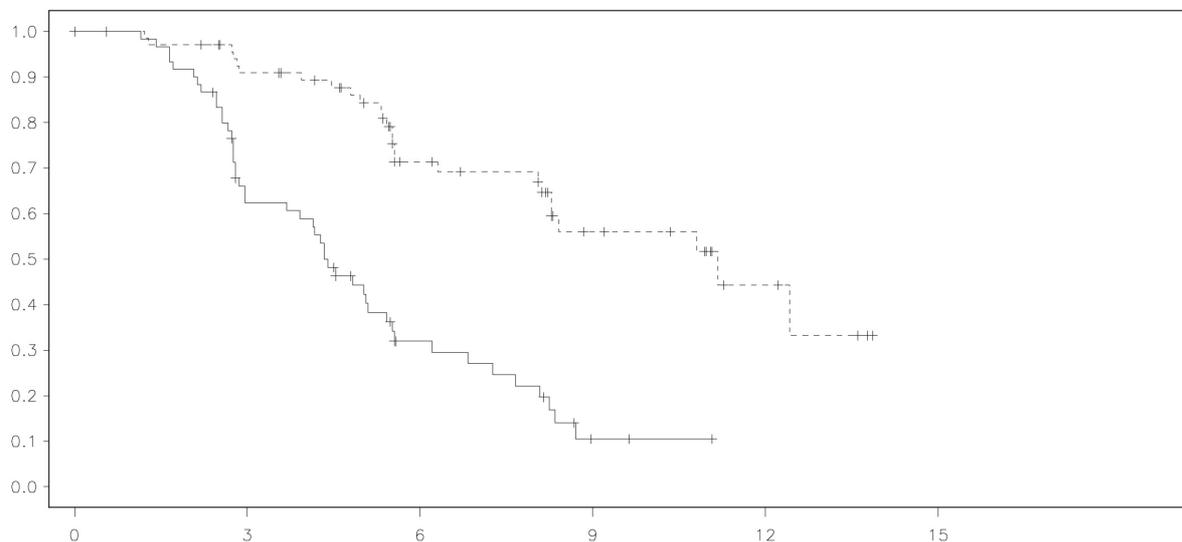
SSP	N (événements/ patientes) (%)	SSP médiane (mois)	HR ^a	IC à 95 %	Valeur de p
Olaparib 400 mg deux fois par jour	26/74 (35 %)	11,2	0,18	0,10-0,31	<0,00001
Placebo	46/62 (74 %)	4,3			
TSST- une approximation de la SSP2	N	TSST médiane (mois)	HR ^a	IC à 95 %	Valeur de p
Olaparib 400 mg deux fois par jour	42/74 (57 %)	23,8	0,44	0,29-0,67	0,00013
Placebo	49/62 (74 %)	15,2			
SG intermédiaire (maturité 52 %)	N	SG médiane (mois)	HR ^a	IC à 95 %	Valeur de p
Olaparib 400 mg deux fois par jour	37/74 (50 %)	34,9	0,73	0,45-1,17	0,19
Placebo ^b	34/62 (55 %)	31,9			

^a HR = Hazard Ratio. Une valeur < 1 est en faveur de l'olaparib. L'analyse a été réalisée au moyen d'un modèle des risques proportionnels de Cox avec comme facteurs le traitement, le temps jusqu'à progression de la maladie avec l'avant-dernier traitement par platine, la réponse objective au dernier traitement par platine et l'origine juive.

^b Environ un quart des patientes sous placebo du sous-groupe avec mutation de *BRCA* (14/62 ; 22,6 %) ont reçu un traitement ultérieur par inhibiteur de PARP.

^N Nombre d'événements/nombre de patientes randomisées ; SG survie globale ; SSP survie sans progression ; IC intervalle de confiance ; TSST Temps entre la randomisation et le début du second traitement suivant ou du décès.

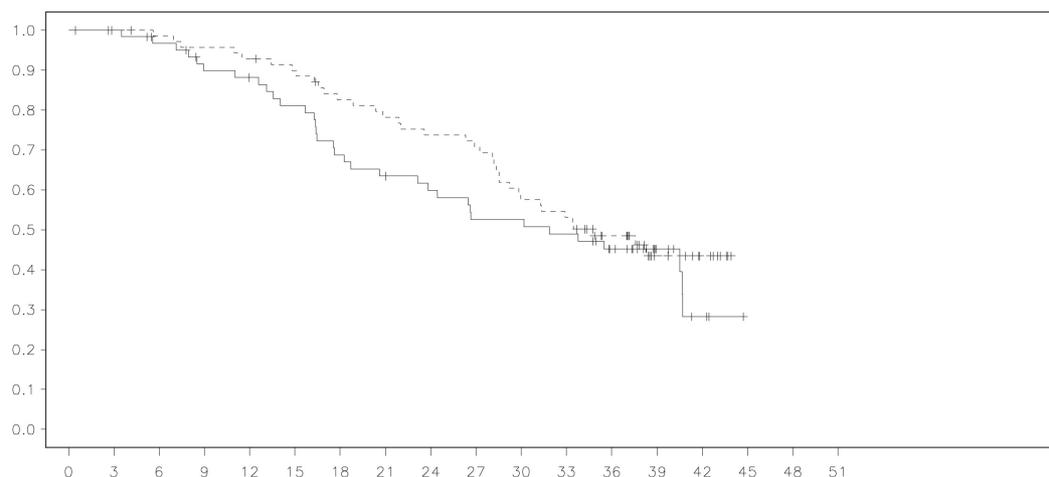
Figure 1 Etude 19 : courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes avec mutation de *BRCA* (maturité 53 % - évaluation de l'investigateur)



mois	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 deux fois par jour, ____ placebo, abscisse = temps depuis la randomisation en mois, ordonnée=SSP (survie sans progression), n-olaparib= nombre de patientes à risque-olaparib, n-placebo=nombre de patientes à risque-placebo

Figure 2 Etude 19 : courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patientes avec mutation de *BRCA* (maturité 52 %)



mois	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 deux fois par jour, ____placebo, abscisse = temps depuis la randomisation en mois, ordonnée=SG (survie globale), n-olaparib= nombre de patientes à risque-olaparib, n-placebo=nombre de patientes à risque-placebo

Dans l'étude 19, 18 patientes ont été identifiées avec une tumeur présentant une mutation somatique *BRCA* (une mutation dans la tumeur mais sauvage dans la lignée germinale). Les données limitées pour ces patientes avec une tumeur présentant une mutation somatique du gène *BRCA* (*sBRCA*) montrent que moins d'événements « progression » ou « décès » ont été rapportés pour les patientes sous olaparib en comparaison au placebo (Tableau 3).

Tableau 3 Résumé de la survie sans progression et de la survie globale : population mutée *sBRCA* dans l'étude 19

	N événements/patientes (%)
SSP	
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	3/8 (38 %)
Placebo	6/10 (60 %)
SG	
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	4/8 (50 %)
Placebo	6/10 (60 %)

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lynparza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du cancer de l'ovaire (sauf pour les rhabdomyosarcomes et les tumeurs germinales) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'olaparib à la dose de 400 mg deux fois par jour en gélules est caractérisée par une clairance plasmatique apparente de ~8,6 L/h, un volume de distribution apparent de ~167 L et une demi-vie terminale de 11,9 heures.

Absorption

Après administration orale d'olaparib sous forme de gélules, l'absorption est rapide, les concentrations plasmatiques maximales étant typiquement atteintes au bout de 1 à 3 heures. En cas d'administration répétée, il n'y a pas d'accumulation marquée, l'état d'équilibre étant atteint en ~3 à 4 jours.

La co-administration avec de la nourriture ralentit le taux (t_{\max} retardé de 2 heures) et augmente marginalement l'étendue de l'absorption de l'olaparib (ASC augmentée d'approximativement 20 %). Par conséquent il est recommandé que les patientes prennent Lynparza au moins une heure après une prise de nourriture et s'abstiennent de manger pendant de préférence au moins les deux heures suivantes (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison *in vitro* de l'olaparib aux protéines aux concentrations plasmatiques atteintes après l'administration de 400 mg deux fois par jour est de ~82 %.

Biotransformation

In vitro, le CYP3A4 s'est révélé être l'enzyme principalement responsable du métabolisme de l'olaparib.

Après administration orale de ^{14}C -olaparib à des femmes, l'olaparib inchangé a représenté la majorité de la radioactivité circulante dans le plasma (70 %) et a été le composant majeur retrouvé à la fois dans l'urine et dans les fèces (respectivement 15 % et 6 % de la dose). Le métabolisme de l'olaparib est important. La majeure partie du métabolisme a été attribuée à des réactions d'oxydation, un certain nombre des composants produits subissant par la suite une glucuroconjugaison ou une sulfoconjugaison. Jusqu'à 20, 37 et 20 métabolites ont été détectés respectivement dans le plasma, l'urine et les fèces, la majorité d'entre eux représentant < 1 % de la substance dosée. Un groupe hydroxy cyclopropyle à cycle ouvert et deux métabolites mono-oxygénés (chacun ~10 %) ont été les principaux composants circulants, l'un des métabolites mono-oxygénés étant également le métabolite majeur dans les excréta (6 % et 5 % de la radioactivité respectivement urinaire et fécale).

In vitro, l'olaparib produit une légère voire aucune inhibition des CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 et il n'est pas attendu d'inhibition dépendante du temps cliniquement significative d'une des enzymes P450.

Les données *in vitro* ont également montré que l'olaparib n'est pas un substrat de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP ou MRP2 et n'est pas un inhibiteur de OATP1B3, OAT1 ou MRP2.

Élimination

Sur une période de recueil de 7 jours après l'administration d'une dose unique de ^{14}C -olaparib, ~86 % de la radioactivité administrée ont été récupérés : ~44 % dans l'urine et ~42 % dans les fèces. La majeure partie a été excrétée sous forme de métabolites.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'impact de l'insuffisance rénale sur l'exposition à l'olaparib n'a pas été étudié. L'olaparib peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). Les données sont limitées chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur l'exposition à l'olaparib n'a pas été étudié. L'utilisation de l'olaparib n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie > 1,5 fois à la limite supérieure de la normale).

Personnes âgées

Les données sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans et plus. Une analyse de la population à partir des données disponibles n'a pas mis en évidence de relation entre les concentrations plasmatiques d'olaparib et l'âge des patientes.

Poids

Il n'y a pas de données chez les patientes obèses (IMC > 30 kg/m²) ou les patientes en insuffisance pondérale (IMC < 18 kg/m²). Une analyse de population à partir des données disponibles n'a pas montré que le poids de la patiente influe sur les concentrations plasmatiques d'olaparib.

Origine ethnique

Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de l'olaparib puisque l'expérience clinique est prédominante chez les Caucasiennes (94 % des patientes incluses dans l'analyse de la population étaient caucasiennes). Dans les données limitées disponibles, il n'y a pas de différence ethnique prononcée dans la pharmacocinétique de l'olaparib entre les patientes japonaises et caucasiennes.

Population pédiatrique

Aucune étude de pharmacocinétique avec l'olaparib n'a été menée chez les patients pédiatriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

L'olaparib n'a montré aucun potentiel mutagène, mais s'est montré clastogène dans des cellules de mammifère *in vitro*. Lors d'administration orale chez des rats, l'olaparib a induit la formation de micronoyaux au niveau de la moelle osseuse. Cette clastogénicité est cohérente avec la pharmacologie connue de l'olaparib et elle indique l'existence d'un potentiel génotoxique chez l'être humain.

Toxicité de doses répétées

Dans les études de toxicité de doses répétées d'une durée maximale de 6 mois conduites chez les rats et les chiens, des doses orales quotidiennes d'olaparib ont été bien tolérées. L'organe cible majeur de la toxicité dans les deux espèces a été la moelle osseuse, avec des modifications associées à des paramètres hématologiques périphériques. Ces événements sont survenus à des expositions inférieures à celles observées en clinique et ont été en grande partie réversibles dans un délai de 4 semaines après l'arrêt du traitement. Les études *ex vivo* utilisant des cellules médullaires humaines ont également confirmé que l'olaparib est cytotoxique pour les cellules médullaires humaines.

Toxicologie sur la reproduction

Dans une étude de fertilité menée chez des rats femelles traitées jusqu'à l'implantation, bien qu'un allongement du cycle ait été observé chez certains animaux, les performances d'accouplement et la fertilité n'ont pas été affectées. Il a néanmoins été observé une légère réduction de la survie embryofœtale.

Dans les études de développement embryofœtal chez le rat, et à des doses n'induisant pas de toxicité maternelle significative, l'olaparib a réduit la survie embryofœtale, diminué le poids des fœtus et entraîné des anomalies du développement fœtal, y compris des malformations majeures au niveau des yeux (par exemple anophtalmie, microphthalmie), une malformation des vertèbres/côtes et des anomalies viscérales et squelettiques.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'olaparib.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule
Macrogol- 32 glycérides lauriques

Enveloppe de la gélule
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Gomme gellane (E418)
Acétate de potassium

Encre d'impression
Laque
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en plastique PEHD avec fermeture de sécurité enfant contenant 112 gélules.
Boîte de 448 gélules (4 flacons de 112 gélules).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/959/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AstraZeneca UK Limited
SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
<p>Etude de sécurité post-commercialisation (PAES) : Afin de définir plus précisément l'efficacité à long terme de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer séreux de haut grade de l'ovaire, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène <i>BRCA</i>, le titulaire de l'AMM doit soumettre l'analyse finale de la survie globale (SG) de l'étude D0810C00019, étude de phase II randomisée multicentrique, en double aveugle.</p> <p>Le rapport d'étude clinique doit être présenté avant :</p>	<p>Juin 2017</p>
<p>Etude de sécurité post-commercialisation (PAES) : Afin de confirmer l'efficacité de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer séreux de haut grade de l'ovaire, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène <i>BRCA</i>, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude D0816C00002, étude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle contrôlé versus placebo.</p> <p>Le rapport d'étude clinique doit être présenté avant :</p>	<p>Décembre 2018</p>
<p>Etude de sécurité post-commercialisation (PAES) : Afin de définir plus précisément l'efficacité de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer séreux de haut grade de l'ovaire, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène <i>BRCA</i> somatique, le titulaire de l'AMM doit mener et présenter les résultats d'une étude de phase IV, multicentrique, en ouvert, bras unique, non randomisée, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine et qui sont porteuses d'une mutation du gène <i>BRCA</i> germinale ou somatique avec une perte fonctionnelle.</p> <p>Le rapport d'étude clinique doit être présenté avant :</p>	<p>Septembre 2018</p>

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 50 mg, gélules
olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule.
448 gélules (4 flacons de 112 gélules).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/959/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 50 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON/ETIQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 50 mg, gélules
olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule.
112 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/959/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lynparza 50 mg gélules Olaparib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lynparza et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynparza
3. Comment prendre Lynparza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lynparza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lynparza et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Lynparza et comment fonctionne-t-il

Lynparza gélules contient la substance active olaparib. L'olaparib est un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de PARP (poly [adénosine diphosphate-ribose] polymérase). Chez les patientes avec des mutations (modifications) de certains gènes appelés *BRCA* (BReast CAncer gène ou gène du cancer du sein), qui sont à risque de développer certaines formes de cancer, les inhibiteurs de PARP sont capables de déclencher la mort des cellules cancéreuses en bloquant une enzyme qui permet de réparer l'ADN.

Dans quel cas Lynparza est-il utilisé

Lynparza est utilisé pour le traitement d'un type de cancer de l'ovaire appelé « cancer de l'ovaire avec mutation du gène *BRCA* ». Il est utilisé après réponse du cancer à un traitement antérieur par chimiothérapie standard à base de platine. Un test est utilisé pour déterminer si vous êtes atteint d'un cancer avec mutation du gène *BRCA*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynparza ?

Ne prenez jamais Lynparza :

- si vous êtes allergique à l'olaparib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Ne prenez pas Lynparza si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Lynparza.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant ou pendant votre traitement avec Lynparza :

- Si vous avez un faible nombre de cellules sanguines lors de votre test sanguin Il peut s'agir d'un faible nombre de globules rouges dans le sang (anémie), d'un faible nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie), ou d'un faible nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopenie). Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur ces effets secondaires. Cela inclut les signes et les symptômes que vous avez besoin de reconnaître (fièvre ou infection, ecchymoses ou saignements). Cela peut rarement être un signe de problème plus grave au niveau de la moelle osseuse tel que le «syndrome myélodysplasique» (SMD) ou la «leucémie aiguë myéloïde» (LAM). Votre médecin pourra vouloir tester votre moelle osseuse afin de vérifier ces problèmes.
- Si vous présentez une aggravation ou de nouveaux symptômes d'essoufflement, de toux ou de respiration sifflante. Il a été rapporté chez un petit nombre de patientes traitées par Lynparza une inflammation des poumons (pneumopathie). Une pneumopathie est une maladie grave qui peut souvent nécessiter un traitement à l'hôpital.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous n'êtes pas sûre), adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Tests et contrôles

Votre médecin vérifiera votre bilan sanguin avant et pendant le traitement par Lynparza.

Vous aurez un test sanguin:

- avant le traitement
- tous les mois pendant la première année de traitement
- à intervalles réguliers décidés par votre médecin après la première année de traitement.

Si votre nombre de cellules sanguines chute à un niveau faible, il pourra être nécessaire de vous faire une transfusion sanguine (il vous sera donné du sang neuf ou des produits fabriqués à base de sang d'un donneur).

Autres médicaments et Lynparza

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut un médicament obtenu sans ordonnance ou à base de plantes. En effet, Lynparza peut modifier la façon dont certains médicaments agissent. Certains médicaments peuvent également avoir un effet sur la manière dont Lynparza agit.

Vous ne devez pas prendre Lynparza si vous prenez d'autres médicaments anticancéreux. Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prévoyez de recevoir un vaccin ou un médicament qui affaiblit le système immunitaire car vous devez être surveillée de manière étroite.

Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- itraconazole (utilisé pour traiter les infections fongiques)
- télichromycine, clarithromycine (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- inhibiteurs de protéase boostés, nelfinavir, indinavir, saquinavir, bocéprévir, télaprévir, névirapine (utilisés pour traiter les infections virales, y compris le VIH)
- rifampicine, rifapentine, rifabutine (utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose)
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital (utilisés comme sédatif ou pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie)
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (médicament à base de plantes utilisé principalement dans la dépression)

Grossesse et allaitement

- Vous ne devez pas prendre Lynparza si vous êtes enceinte ou tentez de le devenir. Ce dernier peut causer des dommages sur l'enfant à naître.
- Vous devez éviter de tomber enceinte en prenant ce médicament. Vous devez utiliser des méthodes efficaces de contraception pendant que vous prenez ce médicament et pendant un mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza. Nous ne savons pas si Lynparza peut affecter l'efficacité de certains contraceptifs oraux. Informez votre médecin si vous prenez un contraceptif oral, votre médecin peut vous recommander d'ajouter une méthode contraceptive non hormonale.
- Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer à prendre Lynparza puis en faire de façon régulière pendant votre traitement et 1 mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza. Si vous tombez enceinte pendant cette période, vous devez tout de suite en parler à votre médecin.
- Le passage de Lynparza dans le lait maternel n'est pas connu. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Lynparza ni pendant un mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza. Si vous planifiez d'allaiter, informez votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lynparza peut influencer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous ressentez des étourdissements, une faiblesse ou une fatigue pendant la prise de Lynparza, ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machines.

3. Comment prendre Lynparza ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est de 8 gélules (400 mg) à prendre par voie orale deux fois par jour (au total 16 gélules par jour). Il est important que vous preniez la dose quotidienne totale recommandée et de continuer à la prendre conformément aux instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Comment prendre ce médicament

- Prenez une dose (8 gélules) de Lynparza par voie orale avec de l'eau, une fois le matin et une fois le soir.
- Prenez Lynparza au moins une heure après la prise de nourriture. Ne mangez pas pendant de préférence au moins les deux heures suivant la prise de Lynparza.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin peut vous demander de prendre Lynparza à une dose plus faible.

Si vous avez pris plus de Lynparza que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Lynparza que votre dose normale, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Lynparza

Si vous oubliez de prendre Lynparza, prenez la dose normale suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Il est important que vous soyez consciente des effets indésirables possibles.

Votre médecin pourra également vous prescrire d'autres médicaments pour aider à contrôler les effets indésirables.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- fièvre ou infection - cela peut être des signes d'un faible nombre de globules blancs (neutropénie ou lymphopénie).
- être essoufflé, se sentir très fatigué, être pâle ou avoir un rythme cardiaque rapide - cela peut être des signes d'un faible nombre de globules rouges (anémie).

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- ecchymoses ou saignements pendant une durée plus longue que d'habitude lorsque vous vous blessez – cela peut être des signes d'un faible nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquent

- Maux de tête
- Etourdissements
- Perte de l'appétit
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Nausées
- Vomissements
- Changements au niveau du goût des aliments
- Indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- Diarrhée. En cas de diarrhée importante, prévenez immédiatement votre médecin
- Augmentation du taux de créatinine dans le sang observé lors de votre test sanguin montrant le bon fonctionnement de vos reins
- Test sanguin montrant une augmentation de la taille des globules rouges.

Fréquent

- Douleur dans la bouche (stomatite)
- Douleur abdominale située sous les côtes.

Si vous présentez des effets indésirables, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Cela inclut les effets indésirables non mentionnés dans cette notice. Votre médecin pourra vous prescrire des médicaments pour traiter vos symptômes comme les nausées, les vomissements, la diarrhée et la dyspepsie.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lynparza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lynparza

La substance active est l'olaparib. Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib.

Les autres composants (excipients) sont :

- Contenu de la gélule : macrogol-32-glycérides lauriques.
- Enveloppe de la gélule : hypromellose, dioxyde de titane (E171), gomme gellane (E418), acétate de potassium.
- Encre d'impression : laque, oxyde de fer noir (E172).

Aspect de Lynparza et contenu de l'emballage extérieur

Lynparza est une gélule blanche, opaque, portant la mention "OLAPARIB 50 mg" et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire.

Lynparza se présente en flacons en plastique PEHD contenant 112 gélules. Une boîte contient 448 gélules (4 flacons de 112 gélules).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.