

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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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. INFORMATIONS 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 délétère suspectée ou confirmée (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).

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).

Différences importantes de posologie entre Lynparza gélules et comprimés

Lynparza gélules (50 mg) ne doit pas être substitué par Lynparza comprimés (100 mg et 150 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation. Par conséquent, les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation doivent donc être suivies.

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 lors d'effets indésirables

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 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) est recommandée.

Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Populations particulières

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 et plus.

Insuffisance rénale

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 300 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 600 mg) (voir rubrique 5.2).

Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min).

Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patientes. Lynparza peut être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patientes, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement.

Insuffisance hépatique

Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique 5.2). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patientes.

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).

Population pédiatrique

La sécurité 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 à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Allaitement pendant le traitement et pendant 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 Lynparza, 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, selon les critères du CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Les patientes ne doivent pas débiter le traitement par Lynparza tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anticancéreuse antérieure n'est pas résolue (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent 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 (voir rubrique 4.8).

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

L'incidence des syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes (SMD/LAM) chez les patientes traitées par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques, incluant un suivi de la survie à long terme, était $< 1,5\%$ et la majorité des événements ont eu une évolution fatale. La durée du traitement par l'olaparib chez les patientes ayant développé un SMD/une LAM allait de < 6 mois à > 2 ans. Toutes les patientes présentaient des facteurs potentiels favorisant le développement de SMD/LAM, et avaient reçu auparavant une chimiothérapie à base de sels de platine. Beaucoup avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas rapportés concernaient des patientes porteuses d'une mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein 1 ou 2 (*gBRCA1/2*). L'incidence des cas de SMD/LAM était semblable chez les patientes portant la mutation *gBRCA1* et *gBRCA2* ($1,4\%$ contre $1,6\%$). Certaines de ces patientes avaient des antécédents de cancers ou de dysplasie de la moelle osseuse. Si le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant le traitement par Lynparza, il est recommandé d'interrompre le traitement par Lynparza et de traiter la patiente de façon appropriée.

Pneumopathie

Des cas de pneumopathie, y compris d'issue fatale, ont été rapportés chez < 1,0 % des patientes traitées par Lynparza dans les études cliniques. 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 d'apparition d'une anomalie à la radiographie thoracique, 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), Lynparza 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 pas être pris pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces avant de commencer le traitement par Lynparza, pendant toute la durée du traitement et pendant un mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza (voir rubrique 4.6). Deux méthodes de contraception très efficaces et complémentaires sont recommandées.

Interactions

L'administration concomitante de Lynparza avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la dose de Lynparza doit être réduite (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'administration concomitante de Lynparza avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée. Si une patiente recevant déjà Lynparza nécessite un traitement par un inducteur puissant ou modéré du CYP3A, le prescripteur doit prendre en compte le fait que l'efficacité de Lynparza peut être considérablement réduite (voir rubrique 4.5).

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

Interactions pharmacodynamiques

Les études cliniques de l'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 des médicaments anticancéreux myélosuppresseurs.

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 Lynparza 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.

Une étude clinique évaluant l'impact de l'itraconazole, un inhibiteur connu du CYP3A a montré que la co-administration avec l'olaparib augmentait la C_{max} moyenne de l'olaparib de 42 % (IC à 90 % : 33-52 %) et l'ASC moyenne de 170 % (IC à 90 % : 144-197 %). Par conséquent, les inhibiteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple itraconazole, télichromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir et télaprévir) ou les inhibiteurs modérés (par exemple érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil) ne sont pas recommandés avec Lynparza (voir rubrique 4.4). Si des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doivent être co-

administrés, la dose de Lynparza devra être réduite. La réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg pris deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) avec un inhibiteur puissant du CYP3A ou 200 mg pris deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) avec un inhibiteur modéré du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il est également recommandé de ne pas consommer de jus de pamplemousse lors d'un traitement par Lynparza car c'est un inhibiteur du CYP3A.

Une étude clinique évaluant l'impact de la rifampicine, un inducteur connu du CYP3A, a montré que la co-administration avec l'olaparib diminuait la C_{max} moyenne de l'olaparib de 71 % (IC à 90 % : 76-67 %) et l'ASC moyenne de 87 % (IC à 90 % : 89-84 %). Par conséquent, les inducteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple phénytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, phénobarbital et millepertuis) ne sont pas recommandés avec Lynparza car il est possible que l'efficacité de Lynparza soit considérablement réduite. L'amplitude de l'effet des inducteurs modérés à puissants (par exemple l'éfavirenz, la rifabutine) sur l'exposition à l'olaparib n'a pas été établie, par conséquent, la co-administration de Lynparza avec ces médicaments n'est également pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet de l'olaparib sur les autres médicaments

L'olaparib inhibe le CYP3A4 *in vitro* et devrait inhiber faiblement le CYP3A *in vivo*. Par conséquent, une attention particulière est requise lorsque des substrats sensibles du CYP3A ou des substrats à marge thérapeutique étroite (par exemple simvastatine, cisapride, ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus et quétiapine) sont utilisés avec l'olaparib. Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patientes recevant des substrats du CYP3A avec une marge thérapeutique étroite de façon concomitante avec l'olaparib.

L'induction des CYP1A2, 2B6 et 3A4 a été montrée *in vitro*, le CYP2B6 étant le plus susceptible d'être induit de façon cliniquement significative. Le potentiel d'induction du CYP2C9, du CYP2C19 et de la P-gp par l'olaparib ne peut également pas être exclu. Par conséquent, l'olaparib peut réduire l'exposition aux substrats de ces enzymes du métabolisme et de cette protéine de transport en cas de co-administration. L'efficacité de certains 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 inhibe le transporteur d'efflux P-gp (CI50 = 76 μ M). Par conséquent, il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse causer des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec les substrats de la P-gp (par exemple simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine et colchicine). Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patientes recevant ce type de médicaments de façon concomitante.

In vitro, il a été montré que l'olaparib est un inhibiteur de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT3, du MATE1 et du MATE2K. Il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine), de l'OATP1B1 (par exemple bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), de l'OTC1 (par exemple metformine), de l'OTC2 (par exemple la créatinine sérique), de l'OAT3 (par exemple furosémide et méthotrexate), du MATE1 (par exemple metformine) et du MATE2K (par exemple metformine). En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'olaparib est administré en association avec une statine.

Association avec l'anastrozole, le létrozole et le tamoxifène

Une étude clinique a été conduite afin d'évaluer l'association de l'olaparib avec l'anastrozole, le létrozole ou le tamoxifène. Aucune interaction significative n'a été observée avec l'anastrozole ni avec le létrozole, mais le tamoxifène a diminué l'exposition à l'olaparib de 27 %. La pertinence clinique de cet effet est inconnue. L'olaparib n'affecte pas la pharmacocinétique du tamoxifène.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas devenir enceintes au cours du traitement par Lynparza et ne doivent pas être enceintes au début du traitement. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes en âge de procréer avant le traitement et doit être régulièrement envisagé pendant toute la durée du traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces avant de commencer le traitement par Lynparza, pendant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie (voir rubrique 4.4). Deux méthodes de contraception très efficaces et complémentaires sont recommandées.

Comme il ne peut être exclu que l'olaparib puisse réduire l'exposition aux substrats du CYP2C9 par induction enzymatique, l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut être réduite en cas de co-administration avec l'olaparib. Par conséquent, l'ajout d'une méthode contraceptive non hormonale doit être envisagé pendant le traitement (voir rubrique 4.5). Pour les femmes atteintes d'un cancer hormono-dépendant, deux méthodes contraceptives non hormonales doivent être envisagées.

Grossesse

Les études effectuées chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction dont des effets tératogènes graves et des effets sur la survie embryo-fœtale chez le rat à des doses d'exposition maternelle systémique plus faibles 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'informations sur l'utilisation des méthodes de contraception 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 embryo-fœtale (voir rubrique 5.3).

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

Lynparza a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes prenant Lynparza peuvent ressentir de la fatigue, une asthénie ou des sensations vertigineuses. Les patientes qui présentent ces symptômes doivent être prudentes lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le traitement par Lynparza 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 observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie ($\geq 10\%$) étaient des nausées, une fatigue (y compris une asthénie), des vomissements, une anémie, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une toux, une dysgueusie, une dyspepsie, une neutropénie, des sensations vertigineuses et une leucopénie.

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 1 525 patients atteints de tumeurs solides et traités par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques à la dose recommandée.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patients traités par Lynparza en monothérapie où l'exposition des patients au traitement est connue. Les effets indésirables sont listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA, puis par termes préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. 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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Effets indésirables	
	Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie ^a , Neutropénie ^a , Leucopénie ^a Fréquent Thrombocytopénie ^a , Lymphopénie ^a	Très fréquent Anémie ^a Fréquent Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , Leucopénie ^a Peu fréquent Lymphopénie ^a
Affections du système immunitaire	Fréquent Éruption cutanée ^a Peu fréquent Hypersensibilité ^a , Dermatite ^a	-
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 Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie	Peu fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Toux ^a	Peu fréquent Toux ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie Fréquent Stomatite, Douleur abdominale haute	Fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées Peu fréquent Stomatite, Douleur abdominale haute
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent Fatigue (y compris asthénie)
Investigations	Fréquent Augmentation de la créatininémie Peu fréquent Augmentation du volume globulaire moyen	Peu fréquent Augmentation de la créatininémie

^a Anémie inclut les termes préférés (PT) suivants : anémie, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges, érythropénie et diminution de l'hématocrite ; Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, granulocytopenie, diminution du nombre de granulocytes et diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile, infection neutropénique et sepsis neutropénique ; Thrombocytopenie inclut les PT suivants : thrombocytopenie, diminution du nombre de plaquettes et diminution de la production de plaquettes ; Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs ; Lymphopénie inclut les PT suivants : lymphopénie, diminution du nombre de lymphocytes et diminution du pourcentage de lymphocytes ; Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive ; Éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption avec exfoliation et érythème généralisé ; Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité et hypersensibilité médicamenteuse ; Dermatite inclut les PT suivants : dermatite, dermatite allergique et dermatite exfoliante.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Toxicité hématologique

L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥ 3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥ 3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de dose et des réductions de dose (voir rubrique 4.2), et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans l'étude 19, l'incidence de l'anémie était de 22,8 % (7,4 % de grade CTCAE ≥ 3) et les incidences d'interruption de traitement, de réduction de dose et d'arrêt de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 2,9 %, 5,1 % et 0 %. 16,2 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines durant le traitement. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 15 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis).

Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 55 %. À l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élévation du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique.

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 pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Autres résultats biologiques

Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatininémie ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 15 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatininémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patientes avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1.

Nausées et vomissements

Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patientes. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des

patientes. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patientes et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise.

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX46

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'olaparib 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 PARPs 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 l'olaparib est lié au site actif de la PARP associée 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 (CDBs) de l'ADN quand les fourches de réplication rencontrent l'adduit PARP-ADN. Dans les cellules normales, la réparation par recombinaison homologue (HRR : *Homologous recombination repair*) qui requiert des gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* fonctionnels, est efficace pour réparer ces CDBs de l'ADN. En l'absence de gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* fonctionnels, les CDBs de l'ADN ne peuvent pas être réparées par HRR. À la place de cela, des voies alternatives et sujettes à l'erreur sont activées, comme la voie de 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 1*, 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 d'une 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 approprié).

Efficacité clinique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'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 selon les critères RECIST et/ou critère CA-125 comme défini par le *Gynecologic Cancer InterGroup* (GCIIG) (au moins 50 % de réduction des taux de CA-125 par rapport au dernier échantillon pré-traitement confirmée 28 jours plus tard) suite à deux lignes de chimiothérapie contenant du 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 + MS (maladie stabilisée) confirmé, 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 suivant ou 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 un autre inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu précédemment un traitement par bévacizumab, 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. La plupart des patientes avaient un indice fonctionnel ECOG 0 (77 %), il n'y a pas de données chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4.

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 à 11) et 2,6 traitements antérieurs de chimiothérapie contenant du platine (intervalle 2 à 8). L'intervalle sans platine était > 12 mois chez 60 % des patientes et > 6-12 mois chez 40 % des patientes. La réponse à la chimiothérapie au platine antérieure était complète chez 45 % des patientes et partielle chez 55 % des patientes. Dans les bras olaparib et placebo, 6 % et 5 % des patientes avaient respectivement reçu du bévacizumab antérieurement.

Les patientes du groupe olaparib ont eu une durée de traitement plus longue que celles du groupe placebo. Un total de 32 (23,5 %) patientes ont reçu le traitement pendant ≥ 2 ans dans le groupe olaparib contre 5 (3,9 %) patientes dans le groupe placebo. Un total de 18 (13,2 %) patientes ont reçu le traitement pendant ≥ 5 ans dans le groupe olaparib contre 1 (0,8 %) patiente dans le groupe placebo.

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP avec l'olaparib en comparaison au placebo dans l'ensemble de la population, avec un *hazard ratio* (HR) de 0,35 (IC à 95 % 0,25-0,49 ; $p < 0,00001$) ; médiane 8,4 mois olaparib *versus* 4,8 mois placebo). Lors de l'analyse finale de la SG (date limite de recueil des données [DCO] 9 mai 2016) à 79 % de maturité, le HR comparant l'olaparib avec le placebo a été de 0,73 (IC à 95 % 0,55-0,95 ; $p = 0,02138$ [n'a pas atteint le seuil de significativité pré-spécifié de $< 0,0095$] ; médiane 29,8 mois olaparib *versus* 27,8 mois placebo).

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 bénéfice maximal du traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie. L'inclusion ne nécessitait pas la mise en évidence d'une mutation des gènes *BRCA1/2* (le statut mutationnel *BRCA* chez certaines patientes a été déterminé rétrospectivement). Les données sont limitées chez les patientes ayant des tumeurs avec une mutation du gène *BRCA* d'origine somatique ; 10 patientes dans le bras olaparib et 10 patientes dans le bras placebo ont été caractérisées comme ayant une mutation somatique des gènes *BRCA1/2*. Il n'y avait pas de stratégie de tests multiples en place pour les analyses en sous-groupes.

Les patientes avec mutation du gène *BRCA* (n=136) ont obtenu une amélioration statistiquement significative de la SSP, du TFST et du 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 SSP était conforme à l'analyse en aveugle par un comité de revue radiologique indépendant. Lors de l'analyse finale (DCO 9 mai 2016), 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 % 0,22-0,49 ; 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 6,1 mois pour les patientes traitées par l'olaparib (HR 0,43 ; IC à 95 % 0,29-0,64 ; p=0,00003 ; médiane de 21,4 mois *versus* 15,3 mois). Pour le critère secondaire SG, le HR pour l'olaparib *versus* placebo a été de 0,62 (IC à 95 % 0,42-0,93 ; p=0,02140 ; médiane 34,9 mois *versus* 30,2 mois) (Tableau 2). Dans le groupe traité par l'olaparib, 28,4 % des patientes ont poursuivi le traitement pendant ≥ 2 ans et 14,9 % pendant ≥ 5 ans. Dans le groupe sous placebo, 8,1 % des patientes ont poursuivi le traitement pendant ≥ 2 ans et 1,6 % pendant ≥ 5 ans. Au sein de la population avec mutation du 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 du score total 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 du gène *BRCA* en rechute d'un cancer de l'ovaire dans l'étude 19

SSP (DCO 30 juin 2010)	N (événements/patientes) (%)	SSP médiane (mois)	HR ^a	IC à 95 %	Valeur de p* (situation bilatérale)
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 (DCO 9 mai 2016)	N	TSST médian (mois)	HR ^a	IC à 95 %	Valeur de p* (situation bilatérale)
Olaparib 400 mg deux fois par jour	53/74 (72)	21,4	0,43	0,29-0,64	0,00003
Placebo	56/62 (90)	15,3			
SG (maturité 73 %) (DCO 9 mai 2016)	N	SG médiane (mois)	HR ^a	IC à 95 %	Valeur de p* (situation bilatérale)
Olaparib 400 mg deux fois par jour	49/74 (66)	34,9	0,62	0,42-0,93	0,02140
Placebo ^b	50/62 (81)	30,2			

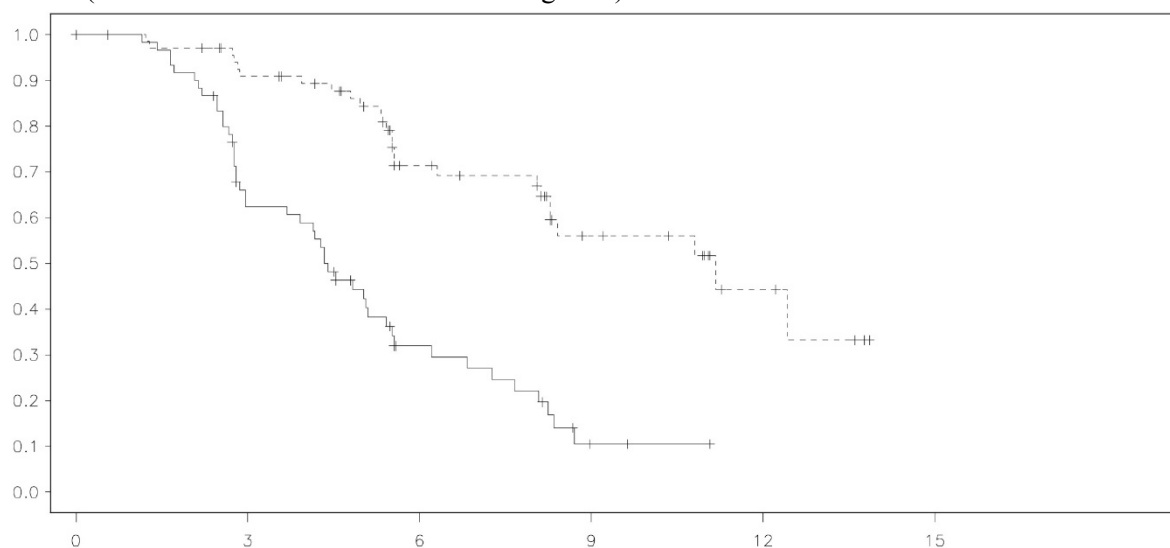
* Il n'y avait pas de stratégie de tests multiples en place pour les analyses en sous-groupes.

^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, l'origine ethnique, la sensibilité au platine et la réponse au dernier traitement par platine.

^b Environ un quart des patientes sous placebo du sous-groupe avec mutation du gène *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 ; DCO date limite de recueil des données ; TSST temps entre la randomisation et le début du second traitement suivant ou le décès.

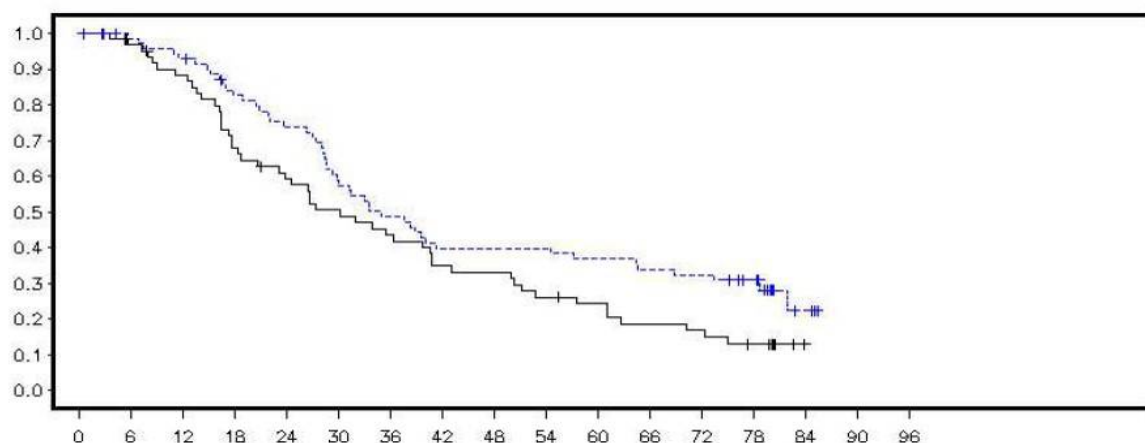
Figure 1 Étude 19 : courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes avec mutation de *BRCA* (maturité 53 % - évaluation de l'investigateur)



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 Étude 19 : courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patientes avec mutation de *BRCA* (maturité 73 %)



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

----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, 20 patientes ont été identifiées avec une tumeur présentant une mutation somatique du gène *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 avec mutation *sBRCA* dans l'étude 19

	N événements/patientes (%)
SSP	
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	3/10 (30 %)
Placebo	8/10 (80 %)
SG	
Olaparib 400 mg 2 fois par jour	6/10 (60 %)
Placebo	8/10 (80 %)

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments 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 de l'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* aux protéines est approximativement de 82 % aux concentrations cliniquement pertinentes de 10 µg/ml.

In vitro, la liaison de l'olaparib aux protéines plasmatiques humaines a été dose-dépendante ; la fraction liée a été approximativement de 91 % à 1 µg/ml, diminuant à 82 % à 10 µg/ml et à 70 % à 40 µg/ml. Dans les solutions de protéines purifiées, la fraction de l'olaparib liée à l'albumine a été approximativement de 56 %, quelles que soient les concentrations de l'olaparib. En utilisant la même méthode de dosage, la fraction liée à l'alpha-1 glycoprotéine acide a été de 29 % à 10 µg/ml, avec une tendance à une liaison plus faible aux concentrations plus élevées.

Biotransformation

In vitro, les CYP3A4/5 se sont révélés être les enzymes principalement responsables du métabolisme de l'olaparib (voir rubrique 4.5).

Après administration orale de ¹⁴C-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 pipérazine-3-ol 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 de l'UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ou 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 de ces enzymes CYP. L'olaparib a inhibé l'UGT1A1 *in vitro*, toutefois, les simulations PBPK suggèrent que cette inhibition n'est pas cliniquement importante. *In vitro*, l'olaparib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp, mais cela ne devrait toutefois pas être cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

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

Élimination

Sur une période de recueil de 7 jours après l'administration d'une dose unique de ¹⁴C-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

Dans les analyses PK de la population, l'âge des patientes, le poids corporel ou l'origine ethnique (y compris les patientes caucasiennes et japonaises) n'ont pas été des covariables significatives.

Insuffisance rénale

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min), l'ASC a augmenté de 24 % et la C_{\max} de 15 % par rapport aux patientes ayant une fonction rénale normale. Aucun ajustement de dose de Lynparza n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère.

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), l'ASC a augmenté de 44 % et la C_{\max} de 26 % par rapport aux patientes ayant une fonction rénale normale. Un ajustement de dose de Lynparza est recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.2).

Aucune donnée n'est disponible chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère (classification de Child-Pugh A), l'ASC a augmenté de 15 % et la C_{\max} de 13 % et chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée (classification de Child-Pugh B), l'ASC a augmenté de 8 % et la C_{\max} a diminué de 13 % comparativement aux patientes ayant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement de dose de Lynparza n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Il n'existe pas de données chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C).

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'une 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. Le principal organe cible de la toxicité dans les deux espèces a été la moelle osseuse, avec des modifications associées à des paramètres hématologiques périphériques. Ces modifications ont été réversibles dans un délai de 4 semaines après l'arrêt du traitement. Chez les rats, des effets dégénératifs minimes sur le tractus gastro-intestinal ont également été observés. Ces événements sont survenus à des expositions inférieures à celles observées en clinique. Des études utilisant des cellules médullaires humaines ont également montré qu'une exposition directe à l'olaparib peut induire une toxicité sur les cellules médullaires lors de tests *ex vivo*.

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. DONNÉES 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

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler. Toutes les gélules qui ont été congelées doivent être jetées.

Lynparza gélules peut être conservé jusqu'à 3 mois à une température ne dépassant pas 30°C. Les gélules doivent être jetées après cette période.

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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 décembre 2014

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/>.

▼ 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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés

Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib.

Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100 mg et 0,35 mg de sodium par comprimé de 150 mg ; c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés

Comprimé jaune à jaune foncé, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés

Comprimé vert à gris-vert, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer de l'ovaire

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

Cancer du sein

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1).

Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.

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.

Pour le cancer du sein métastatique HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)-négatif et concernant les mutations germinales des gènes de prédisposition au cancer du sein (*gBRCA1/2*), les patients doivent avoir une mutation délétère confirmée ou suspectée *gBRCA1/2* avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel *gBRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux *BRCA1/2* dans le cancer du sein ne sont actuellement pas disponibles.

Si le statut mutationnel du gène *BRCA1/2* est déterminé chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, il doit être effectué par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée.

Le conseil génétique concernant les patients testés pour les mutations des gènes *BRCA1/2* doit être effectué conformément aux réglementations locales.

Posologie

Lynparza se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg.

La dose recommandée de Lynparza est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (PSR) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de la dernière dose de leur schéma de traitement à base de platine.

Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 5.1).

Différences importantes de posologie entre Lynparza comprimés et gélules

Lynparza comprimés (100 mg et 150 mg) ne doit pas être substitué par Lynparza gélules (50 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation. Par conséquent, les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation doivent donc être suivies.

Oubli d'une dose

Si un patient oublie une dose de Lynparza, il doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu.

Adaptations de la dose lors d'effets indésirables

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 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 500 mg).

Si une nouvelle réduction de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) est recommandée.

Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés. Les données cliniques sont limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique 5.2).

Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min).

Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. Lynparza peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patients, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement.

Insuffisance hépatique

Lynparza peut être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique 5.2). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients.

Patients non caucasiens

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Lynparza est utilisé par voie orale.

Les comprimés de Lynparza doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissous ni divisés. Les comprimés de Lynparza peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Allaitement pendant le traitement et pendant 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 patients traités par Lynparza, incluant des diagnostics cliniques et/ou des résultats biologiques d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopénie et de lymphopénie généralement légère ou modérée (grade 1 ou 2 évalué selon les Critères de Terminologie Standard pour les Événements Indésirables (CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)). Les patients ne doivent pas débiter le traitement par Lynparza tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anticancéreuse antérieure n'est pas résolue (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent 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 (voir rubrique 4.8).

Si un patient 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

L'incidence des syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes (SMD/LAM) chez les patientes traitées par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques, incluant un suivi de la survie à long terme, était < 1,5 % et la majorité des événements ont eu une évolution fatale. La durée du traitement par l'olaparib chez les patients ayant développé un SMD/une LAM allait de < 6 mois à > 2 ans ; les données avec des durées d'exposition plus longues sont limitées. Tous les patients présentaient des facteurs potentiels favorisant le développement de SMD/LAM, et avaient reçu auparavant une chimiothérapie à base de sels de platine. Beaucoup avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas rapportés concernaient des patients porteurs d'une mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein 1 ou 2 (*gBRCA1/2*). L'incidence des cas de SMD/LAM était semblable chez les patientes portant la mutation *gBRCA1* et *gBRCA2* (1,4 % contre 1,6 %). Certains de ces patients avaient des antécédents de cancers ou de dysplasie de la moelle osseuse. Si le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant le traitement par Lynparza, il est recommandé d'interrompre le traitement par Lynparza et de traiter le patient de façon appropriée.

Pneumopathie

Des cas de pneumopathie, y compris d'issue fatale, ont été rapportés chez < 1,0 % des patients traités par Lynparza dans les études cliniques. 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 d'apparition d'une anomalie à la radiographie thoracique, 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 le patient traité de manière appropriée.

Toxicité embryo-fœtale

En raison de son mécanisme d'action (inhibition de PARP), Lynparza 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 300 mg deux fois par jour.

Grossesse/contraception

Lynparza ne doit pas être pris pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces avant de commencer le traitement par Lynparza, pendant toute la durée du traitement et pendant un mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza. Deux méthodes de contraception très efficaces et complémentaires sont recommandées. Les patients de sexe masculin et leurs partenaires de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza (voir rubrique 4.6).

Interactions

L'administration concomitante de Lynparza avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la dose de Lynparza doit être réduite (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'administration concomitante de Lynparza avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée. Si un patient recevant déjà Lynparza nécessite un traitement par un inducteur puissant ou modéré du CYP3A, le prescripteur doit prendre en compte le fait que l'efficacité de Lynparza peut être considérablement réduite (voir rubrique 4.5).

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

Interactions pharmacodynamiques

Les études cliniques de l'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 des médicaments anticancéreux myélosuppresseurs.

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 Lynparza et les patients doivent être étroitement surveillés.

Interactions pharmacocinétiques

Effet des autres médicaments sur l'olaparib

Les CYP3A4/5 sont les isoenzymes principalement responsables de la clairance métabolique de l'olaparib.

Une étude clinique évaluant l'impact de l'itraconazole, un inhibiteur connu du CYP3A, a montré que la co-administration avec l'olaparib augmentait la C_{max} moyenne de l'olaparib de 42 % (IC à 90 % : 33-52 %) et l'ASC moyenne de 170 % (IC à 90 % : 144-197 %). Par conséquent, les inhibiteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple itraconazole, télithromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir et télaprévir) ou les inhibiteurs modérés (par exemple érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil) ne sont pas recommandés avec Lynparza (voir rubrique 4.4). Si des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doivent être co-administrés, la dose de Lynparza devra être réduite. La réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg pris deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) avec un inhibiteur puissant du CYP3A ou 150 mg pris deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) avec un inhibiteur modéré du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il est également recommandé de ne pas consommer de jus de pamplemousse lors d'un traitement par Lynparza car c'est un inhibiteur du CYP3A.

Une étude clinique évaluant l'impact de la rifampicine, un inducteur connu du CYP3A, a montré que la co-administration avec l'olaparib diminuait la C_{max} moyenne de l'olaparib de 71 % (IC à 90 % : 76-67 %) et l'ASC moyenne de 87 % (IC à 90 % : 89-84 %). Par conséquent, les inducteurs puissants connus de cette isoenzyme (par exemple phénytoïne, rifampicine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, phénobarbital et millepertuis) ne sont pas recommandés avec Lynparza car il est possible que l'efficacité de Lynparza soit considérablement réduite. L'amplitude de l'effet des inducteurs modérés à puissants (par exemple l'éfavirenz, la rifabutine) sur l'exposition à l'olaparib n'a pas été établie, par conséquent, la co-administration de Lynparza avec ces médicaments n'est également pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet de l'olaparib sur les autres médicaments

L'olaparib inhibe le CYP3A4 *in vitro* et devrait inhiber faiblement le CYP3A *in vivo*. Par conséquent, une attention particulière est requise lorsque des substrats sensibles du CYP3A ou des substrats à marge thérapeutique étroite (par exemple simvastatine, cisapride, ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, pimozone, sirolimus, tacrolimus et quétiapine) sont utilisés avec l'olaparib. Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patients recevant des substrats du CYP3A avec une marge thérapeutique étroite de façon concomitante avec l'olaparib.

L'induction des CYP1A2, 2B6 et 3A4 a été montrée *in vitro*, le CYP2B6 étant le plus susceptible d'être induit de façon cliniquement significative. Le potentiel d'induction du CYP2C9, du CYP2C19 et de la P-gp par l'olaparib ne peut également pas être exclu. Par conséquent, l'olaparib peut réduire l'exposition aux substrats de ces enzymes du métabolisme et de cette protéine de transport en cas de co-administration. L'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut être réduite en cas de co-administration avec l'olaparib (voir rubriques 4.4 et 4.6).

In vitro, l'olaparib inhibe le transporteur d'efflux P-gp (CI50 = 76 μ M). Par conséquent, il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse causer des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec les substrats de la P-gp (par exemple simvastatine, pravastatine, dabigatran, digoxine et colchicine). Une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patients recevant ce type de médicaments de façon concomitante.

In vitro, il a été montré que l'olaparib est un inhibiteur de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT3, du MATE1 et du MATE2K. Il ne peut pas être exclu que l'olaparib puisse augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine), de l'OATP1B1 (par exemple bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), de l'OCT1 (par exemple metformine), de l'OCT2 (par exemple la créatinine sérique), de l'OAT3 (par exemple furosémide et méthotrexate), du MATE1 (par exemple metformine) et du MATE2K (par exemple metformine). En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'olaparib est administré en association avec une statine.

Association avec l'anastrozole, le létrozole et le tamoxifène

Une étude clinique a été conduite afin d'évaluer l'association de l'olaparib avec l'anastrozole, le létrozole ou le tamoxifène. Aucune interaction significative n'a été observée avec l'anastrozole ni avec le létrozole, mais le tamoxifène a diminué l'exposition à l'olaparib de 27 %. La pertinence clinique de cet effet est inconnue. L'olaparib n'affecte pas la pharmacocinétique du tamoxifène.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas devenir enceintes au cours du traitement par Lynparza et ne doivent pas être enceintes au début du traitement. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes en âge de procréer avant le traitement et doit être régulièrement envisagé pendant toute la durée du traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces avant de commencer le traitement par Lynparza, pendant le traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza, à moins que l'abstinence ne soit la méthode de contraception choisie (voir rubrique 4.4). Deux méthodes de contraception très efficaces et complémentaires sont recommandées.

Comme il ne peut être exclu que l'olaparib puisse réduire l'exposition aux substrats du CYP2C9 par induction enzymatique, l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut être réduite en cas de co-administration avec l'olaparib. Par conséquent, l'ajout d'une méthode contraceptive non hormonale doit être envisagé pendant le traitement (voir rubrique 4.5). Pour les femmes atteintes d'un cancer hormono-dépendant, deux méthodes contraceptives non hormonales doivent être envisagées.

Contraception chez les hommes

Le passage de l'olaparib ou ses métabolites dans le liquide séminal n'est pas connu. Les patients de sexe masculin doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza lorsqu'ils ont des rapports sexuels avec une femme enceinte ou avec une femme en âge de procréer. Les partenaires de sexe féminin des patients de sexe masculin doivent également utiliser une méthode de contraception très efficace si elles sont en âge de procréer (voir rubrique 4.4). Les patients de sexe masculin ne doivent pas faire de don de sperme pendant le traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza.

Grossesse

Les études effectuées chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction dont des effets tératogènes graves et des effets sur la survie embryo-fœtale chez le rat à des doses d'exposition maternelle systémique plus faibles 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'informations sur l'utilisation des méthodes de contraception 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 embryo-fœtale (voir rubrique 5.3).

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

Lynparza a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients prenant Lynparza peuvent ressentir de la fatigue, une asthénie ou des sensations vertigineuses. Les patients qui présentent ces symptômes doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le traitement par Lynparza 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 observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie ($\geq 10\%$) étaient des nausées, une fatigue (y compris une asthénie), des vomissements, une anémie, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une toux, une dysgueusie, une dyspepsie, une neutropénie, des sensations vertigineuses et une leucopénie.

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 1 525 patients atteints de tumeurs solides et traités par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques à la dose recommandée.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patients traités par Lynparza en monothérapie où l'exposition des patients au traitement est connue. Les effets indésirables médicamenteux sont listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA, puis par termes préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. 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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Effets indésirables	
	Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie ^a , Neutropénie ^a , Leucopénie ^a Fréquent Thrombocytopénie ^a , Lymphopénie ^a	Très fréquent Anémie ^a Fréquent Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , Leucopénie ^a Peu fréquent Lymphopénie ^a
Affections du système immunitaire	Fréquent Éruption cutanée ^a Peu fréquent Hypersensibilité ^a , Dermatite ^a	-
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 Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie	Peu fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Toux ^a	Peu fréquent Toux ^a

	Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Affections gastro-intestinales	<p>Très fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie</p> <p>Fréquent Stomatite, Douleur abdominale haute</p>	<p>Fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées</p> <p>Peu fréquent Stomatite, Douleur abdominale haute</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p>Très fréquent Fatigue (y compris asthénie)</p>	<p>Fréquent Fatigue (y compris asthénie)</p>
Investigations	<p>Fréquent Augmentation de la créatininémie</p> <p>Peu fréquent Augmentation du volume globulaire moyen</p>	<p>Peu fréquent Augmentation de la créatininémie</p>

^a Anémie inclut les termes préférés (PT) suivants : anémie, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges, érythropénie et diminution de l'hématocrite ; Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, granulocytopenie, diminution du nombre de granulocytes et diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile, infection neutropénique et sepsis neutropénique ; Thrombocytopenie inclut les PT suivants : thrombocytopenie, diminution du nombre de plaquettes et diminution de la production de plaquettes ; Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs ; Lymphopénie inclut les PT suivants : lymphopénie, diminution du nombre de lymphocytes et diminution du pourcentage de lymphocytes ; Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive ; Éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption avec exfoliation et érythème généralisé ; Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité et hypersensibilité médicamenteuse ; Dermatite inclut les PT suivants : dermatite, dermatite allergique et dermatite exfoliante.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Toxicité hématologique

L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥ 3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥ 3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de traitement et des réductions de dose (voir rubrique 4.2), et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans SOLO2, l'incidence de l'anémie était de 43,6 % (19,5 % de grade CTCAE ≥ 3) et les incidences des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 16,9 %, 8,2 % et 3,1 %. 17,9 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 15 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de

plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis).

Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 55 %. A l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élévation du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique.

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 pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Autres résultats biologiques

Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatininémie ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 15 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatininémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patients avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1.

Nausées et vomissements

Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patients et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise.

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

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

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

L'expérience du surdosage avec l'olaparib est limitée. Aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté chez un petit nombre de patients ayant pris une dose quotidienne allant jusqu'à 900 mg d'olaparib en comprimés sur deux jours. Les symptômes du surdosage ne sont pas établis et il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par Lynparza. En cas de surdosage, les médecins doivent suivre les mesures d'accompagnement général et le traitement du patient doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX46

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'olaparib 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 PARPs 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 l'olaparib est lié au site actif de la PARP associée 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 (CDBs) de l'ADN quand les fourches de réplication rencontrent l'adduit PARP-ADN. Dans les cellules normales, la voie de réparation par recombinaison homologue (HRR : *Homologous recombination repair*) est efficace pour réparer ces CDBs de l'ADN. Dans les cancers ne présentant pas des composants fonctionnels de l'HRR tels que *BRCA1* ou 2, les CDBs de l'ADN ne peuvent pas être réparées fidèlement ou efficacement. À la place de cela, des voies alternatives et sujettes à l'erreur sont activées, comme la voie classique de 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 déjà une quantité élevée d'ADN endommagé par rapport aux cellules normales. En l'absence de mutations de *BRCA1* ou de *BRCA2*, la voie HRR peut être compromise par d'autres mécanismes, même si l'aberrance en cause et la pénétrance ne sont pas totalement élucidées. L'absence de voie HRR totalement fonctionnelle est l'un des déterminants clés de la sensibilité au platine dans le cancer de l'ovaire et d'autres cancers.

Sur des modèles *in vivo* ayant un déficit des gènes *BRCA1/2*, 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, en corrélation avec la période de traitement d'entretien par l'olaparib.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine (PSR)

Étude SOLO2 (D0816C00002)

La sécurité et l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien ont été étudiées dans un essai de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo conduit chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (*platinum-sensitive relapsed* ou PSR) avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2*. Cette étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien par Lynparza (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) administré jusqu'à la progression de la maladie, avec un traitement par placebo chez 295 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire endométrioïde ou séreux de haut grade et PSR (randomisation selon un rapport de 2/1 : 196 olaparib et 99 placebo), en réponse (RC [réponse complète] ou RP [réponse partielle]) à une chimiothérapie contenant du platine.

Les patientes ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie contenant du platine et dont la maladie avait récidivé > 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de platine ont été incluses. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu auparavant un traitement par l'olaparib ou un autre inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu de traitement antérieur par bévacizumab, sauf dans le cadre de la ligne administrée immédiatement avant la randomisation.

Toutes les patientes présentaient une mutation germinale des gènes *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) à l'inclusion. Les patientes présentant des mutations des gènes *BRCA1/2* ont été identifiées soit par un

test sur la lignée germinale dans le sang avec un test local ou par un test centralisé Myriad[®], soit par un test sur un échantillon tumoral avec un test local. D'importants réarrangements des gènes *BRCA1/2* ont été détectés chez 4,7 % (14/295) des patientes randomisées.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les bras olaparib et placebo. L'âge médian était de 56 ans dans les deux bras. Le cancer de l'ovaire était la tumeur primaire chez > 80 % des patientes. Le type histologique séreux était le plus fréquent (> 90 %), l'histologie endométrioïde a été rapportée chez 6 % des patientes. Dans le bras olaparib, 55 % des patientes n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures, 45 % avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus. Dans le bras placebo, 61 % des patientes n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures, 39 % avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus. La plupart des patientes avaient un indice fonctionnel ECOG 0 (81 %), il n'y a pas de données chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. L'intervalle sans platine était > 12 mois chez 60 % des patientes et > 6-12 mois chez 40 % des patientes. La réponse à la chimiothérapie antérieure avec platine était complète chez 47 % des patientes et partielle chez 53 % des patientes. Dans les bras olaparib et placebo, 17 % et 20 % des patientes avaient respectivement reçu du bévacicumab antérieurement.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1. Les critères secondaires d'efficacité étaient le temps entre la randomisation et la seconde progression ou le décès (SSP2) ; la SG (survie globale), le temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement ou le décès (TDT), le temps entre la randomisation et le premier traitement anticancéreux suivant ou le décès (TFST), le temps entre la randomisation et le début du second traitement anticancéreux suivant ou le décès (TSST) ; et la qualité de vie liée à la santé (HRQoL : *health related quality of life*).

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration cliniquement significative de la SSP évaluée par l'investigateur avec l'olaparib par rapport au placebo, avec un *hazard ratio* (HR) de 0,30 (IC à 95 % 0,22-0,41 ; $p < 0,0001$; médiane 19,1 mois olaparib vs 5,5 mois placebo). L'évaluation par l'investigateur de la SSP a été confirmée par l'analyse en aveugle par un comité de revue radiologique indépendant (HR 0,25 ; IC à 95 % 0,18-0,35 ; $p < 0,0001$; médiane 30,2 mois olaparib et 5,5 mois placebo). À 2 ans, 43 % des patientes traitées par olaparib étaient exemptes de progression contre seulement 15 % des patientes traitées par placebo.

Un résumé des résultats de l'objectif principal pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire *gBRCA1/2m* PSR dans l'étude SOLO2 est présenté dans le Tableau 2 et la Figure 1.

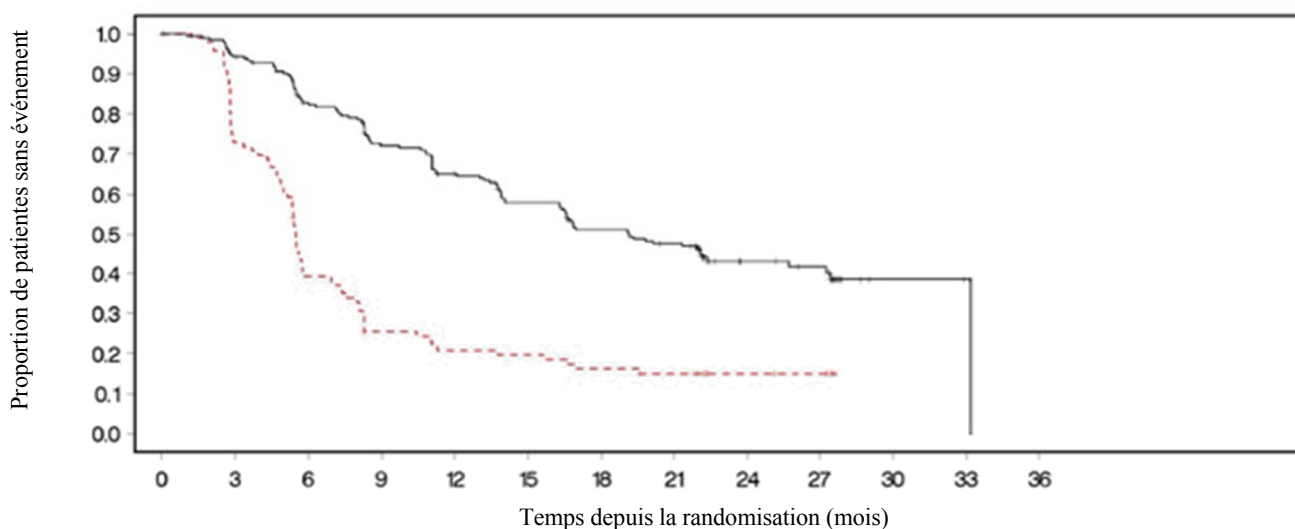
Tableau 2 Résumé des résultats de l'objectif principal pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire *gBRCA1/2m* PSR dans l'étude SOLO2

	Olaparib 300 mg en comprimés deux fois par jour	Placebo
SSP (maturité 63 %)		
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	107/196 (55)	80/99 (81)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	19,1 (16,3-25,7)	5,5 (5,2-5,8)
HR (IC à 95 %) ^a	0,30 (0,22-0,41)	
Valeur de p (situation bilatérale)	$p < 0,0001$	

^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 la réponse à la chimiothérapie précédente à base de platine (RC ou RP) et le temps jusqu'à progression de la maladie (> 6-12 mois et > 12 mois) avec l'avant-dernière chimiothérapie à base de platine comme covariables.

SSP survie sans progression ; IC intervalle de confiance

Figure 1 SOLO2 : courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire gBRCA1/2m PSR (maturité 63 % - évaluation de l'investigateur)



Nombre de patientes à risque :

196	182	156	134	118	104	89	82	32	29	3	2	0	Olaparib 300 mg deux fois par jour
99	70	37	22	18	17	14	12	7	6	0	0	0	Placebo deux fois par jour

SSP survie sans progression

Les critères d'évaluation secondaires TFST et SSP2 ont démontré une amélioration persistante et statistiquement significative de l'olaparib par rapport au placebo (Tableau 3).

Tableau 3 Résumé des principaux résultats des objectifs secondaires chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire gBRCA1/2m PSR dans l'étude SOLO2

	Olaparib 300 mg en comprimés deux fois par jour	Placebo
TFST (maturité 58 %)		
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	92/196 (47)	79/99 (80)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	27,9 (22,6-NA)	7,1 (6,3-8,3)
HR (IC à 95 %) ^a	0,28 (0,21-0,38)	
Valeur de p* (situation bilatérale)	p < 0,0001	
SSP2 (maturité 40 %)		
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	70/196 (36)	49/99 (50)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (24,1-NA)	18,4 (15,4-22,8)
HR (IC à 95 %) ^a	0,50 (0,34-0,72)	
Valeur de p (situation bilatérale)	p = 0,0002	

* Pas de contrôle afin de tenir compte des analyses multiples

^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 la réponse à la chimiothérapie précédente à base de platine (RC ou RP) et le temps jusqu'à progression de la maladie (> 6-12 mois et > 12 mois) avec l'avant-dernière chimiothérapie à base de platine comme covariables.

NA non atteinte ; IC intervalle de confiance ; TFST temps entre la randomisation et le début du premier traitement suivant ou le décès ; SSP2 temps entre la randomisation et la seconde progression ou le décès

Parmi les patientes entrées dans l'essai avec une maladie mesurable (lésions cibles à l'inclusion), un taux de réponse objective de 41 % a été obtenu dans le bras Lynparza *versus* 17 % dans le bras placebo. Parmi les patientes traitées par Lynparza et entrées dans l'étude avec des signes de maladie (lésions cibles ou non cibles à l'inclusion), 15,0 % ont présenté une réponse complète contre 9,1 % des patientes sous placebo.

Au moment de l'analyse de la SSP, la durée médiane de traitement était de 19,4 mois pour l'olaparib et 5,6 mois pour le placebo. La majorité des patientes sont restées à la dose de départ de l'olaparib de 300 mg deux fois par jour. L'incidence des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable était de 45,1 %, 25,1 % et 10,8 %, respectivement. Les interruptions de traitement ont été plus fréquentes au cours des 3 premiers mois et les réductions de dose au cours des 3-6 premiers mois de traitement. Les effets indésirables ayant entraîné le plus fréquemment une interruption de traitement ou une réduction de dose étaient l'anémie, les nausées et les vomissements.

Les résultats des données déclarées par la patiente (PRO) n'indiquent aucune différence chez les patientes traitées par l'olaparib par rapport au placebo, comme l'indique l'écart par rapport à l'inclusion de l'indice de résultat de l'essai (TOI : *Trial Outcome Index*) de l'évaluation fonctionnelle dans le traitement du cancer de l'ovaire (FACT-O : *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*).

Étude 19 (D0810C00019)

La sécurité et l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif PSR, après au moins deux lignes de chimiothérapie contenant du platine, ont été étudiées dans le cadre d'un grand essai de phase II randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo (étude 19). Cette étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien par Lynparza en gélules (400 mg [8 gélules de 50 mg] deux fois par jour) administré jusqu'à la progression de la maladie, avec un traitement par placebo chez 265 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sévère de haut grade PSR (136 olaparib et 129 placebo) en réponse (RC ou RP) suite à une chimiothérapie contenant du platine. Le critère principal d'évaluation était la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.0. Les critères secondaires d'efficacité étaient la SG, le taux de contrôle de la maladie (TCM) défini comme RC/RP + MS (maladie stabilisée) confirmée, l'HRQoL et les symptômes liés à la maladie. Des analyses exploratoires du TFST et du TSST ont également été réalisées.

Les patientes dont la maladie avait récidivé > 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de platine ont été incluses. L'inclusion ne nécessitait pas la mise en évidence d'une mutation des gènes *BRCA1/2* (le statut mutationnel *BRCA* chez certaines patientes a été déterminé rétrospectivement). Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu auparavant de traitement par l'olaparib ou un autre inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu précédemment un traitement par bévacizumab, 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 présentant des mutations des gènes *BRCA1/2* ont été identifiées soit par un test sur la lignée germinale dans le sang avec un test local ou par un test centralisé Myriad, soit par un test sur un échantillon tumoral avec un test réalisé par Foundation Medicine. D'importants réarrangements des gènes *BRCA1/2* ont été détectés chez 7,4 % (10/136) des patientes randomisées.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les bras olaparib et placebo. L'âge médian était de 59 ans dans les deux bras. Le cancer de l'ovaire était la tumeur primaire chez 86 % des patientes. Dans le bras olaparib, 44 % des patientes n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures, 56 % avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus. Dans le bras placebo, 49 % des patientes n'avaient reçu que 2 lignes de traitement

antérieures, 51 % avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus. La plupart des patientes avaient un indice fonctionnel ECOG 0 (77 %), il n'y a pas de données chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. L'intervalle sans platine était > 12 mois chez 60 % des patientes et > 6-12 mois chez 40 % des patientes. La réponse à la chimiothérapie antérieure au platine était complète chez 45 % des patientes et partielle chez 55 % des patientes. Dans les bras olaparib et placebo, 6 % et 5 % des patientes avaient respectivement reçu du bévacicumab antérieurement.

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP avec l'olaparib en comparaison au placebo dans l'ensemble de la population, avec un HR de 0,35 (IC à 95 % 0,25-0,49 ; $p < 0,00001$; médiane 8,4 mois olaparib *versus* 4,8 mois placebo). Lors de l'analyse finale de la SG (date limite de recueil des données [DCO] 9 mai 2016), à 79 % de maturité, le *hazard ratio* comparant l'olaparib avec le placebo a été de 0,73 (IC à 95 % 0,55-0,95 ; $p=0,02138$ (n'a pas atteint le seuil de significativité pré-spécifié de $< 0,0095$) ; médiane 29,8 mois olaparib *versus* 27,8 mois placebo). Dans le groupe traité par l'olaparib, 23,5 % ($n=32/136$) des patientes ont poursuivi le traitement pendant ≥ 2 ans contre 3,9 % ($n=5/128$) des patientes sous placebo. Même si le nombre de patientes était limité, 13,2 % ($n=18/136$) des patientes du groupe traité par l'olaparib ont poursuivi le traitement pendant ≥ 5 ans contre 0,8 % ($n=1/128$) dans le groupe placebo.

Une analyse en sous-groupes programmée au préalable a identifié les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation des gènes *BRCA1/2* ($n=136$, 51,3 % ; comprenant 20 patientes identifiées avec une tumeur présentant une mutation somatique des gènes *BRCA1/2*) comme le sous-groupe tirant le bénéfice maximal du traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie. Un bénéfice a également été observé chez les patientes présentant des gènes *BRCA1/2* de type sauvage/des variants de signification incertaine (*BRCA1/2wt/VUS*), quoique dans une moindre mesure. Il n'y avait pas de stratégie de tests multiples en place pour les analyses en sous-groupes.

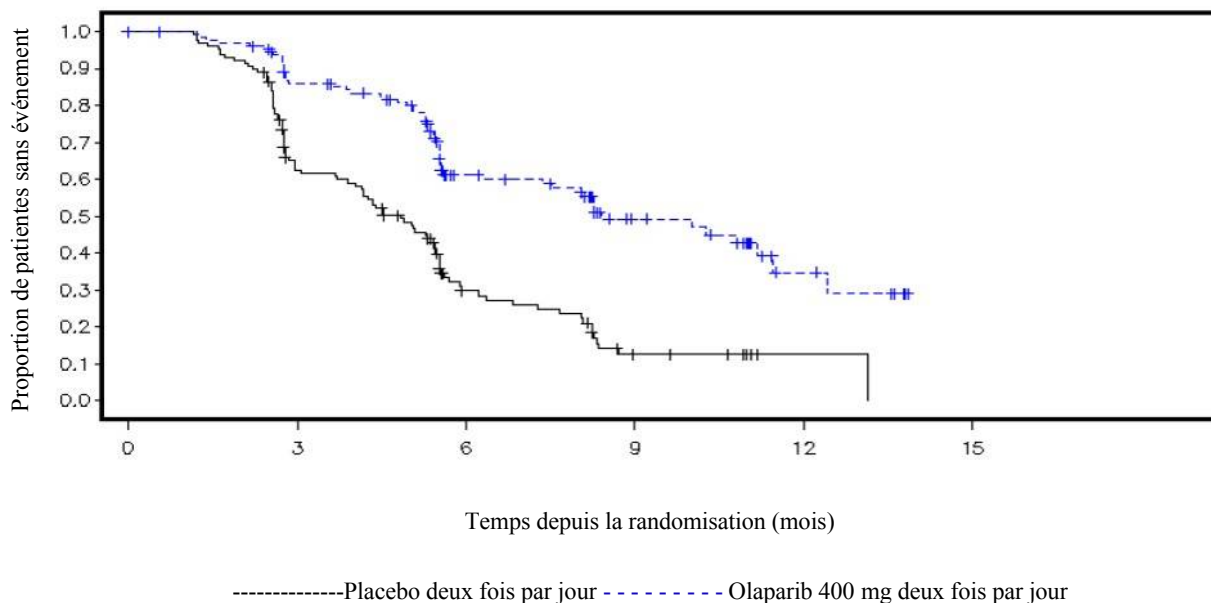
Un résumé des résultats de l'objectif principal pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation des gènes *BRCA1/2* et *BRCA1/2wt/VUS* PSR dans l'étude 19 est présenté dans le Tableau 4 et pour toutes les patientes de l'étude 19 dans le Tableau 4 et la Figure 2.

Tableau 4 Résumé des résultats de l'objectif principal pour toutes les patientes et les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation des gènes *BRCA1/2* et *BRCA1/2 wt/VUS* PSR dans l'étude 19

	Toutes les patientes ^a		Patientes avec mutation des gènes <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2 wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg en gélules deux fois par jour	Placebo	Olaparib 400 mg en gélules deux fois par jour	Placebo	Olaparib 400 mg en gélules deux fois par jour	Placebo
SSP – DCO 30 juin 2010						
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	60/136 (44)	94/129 (73)	26/74 (35)	46/62 (74)	32/57 (56)	44/61 (72)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	8,4 (7,4-11,5)	4,8 (4,0-5,5)	11,2 (8,3-NA)	4,3 (3,0-5,4)	7,4 (5,5-10,3)	5,5 (3,7-5,6)
HR (IC à 95 %) ^b	0,35 (0,25-0,49)		0,18 (0,10–0,31)		0,54 (0,34-0,85)	
Valeur de p (situation bilatérale)	$p < 0,00001$		$p < 0,00001$		$p = 0,00745$	

- a « Toutes les patientes » comprend les sous-groupes suivants : patientes avec mutation des gènes *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* et statut *BRCA1/2* inconnu (11 patientes présentant un statut inconnu, non représentées en tant que sous-groupe distinct dans le tableau).
- b 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, l'origine ethnique, la sensibilité au platine et la réponse au dernier traitement par platine.
- NA, non atteinte ; SSP survie sans progression ; DCO date limite de recueil des données ; IC intervalle de confiance

Figure 2 Étude 19 : courbe de Kaplan Meier de la SSP dans la population FAS (maturité 58 % - évaluation de l'investigateur) DCO 30 juin 2010



Nombre de patientes à risque :

136	106	53	24	7	0	Olaparib 400 mg deux fois par jour
129	72	24	7	1	0	Placebo

DCO Date limite de recueil des données ; FAS population totale analysée ; SSP survie sans progression

Un résumé des principaux résultats des objectifs secondaires chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation des gènes *BRCA1/2* et *BRCA1/2wt / VUS PSR* dans l'étude 19 est présenté dans le tableau 5 et pour toutes les patientes de l'étude 19 dans le Tableau 5 et la Figure 3.

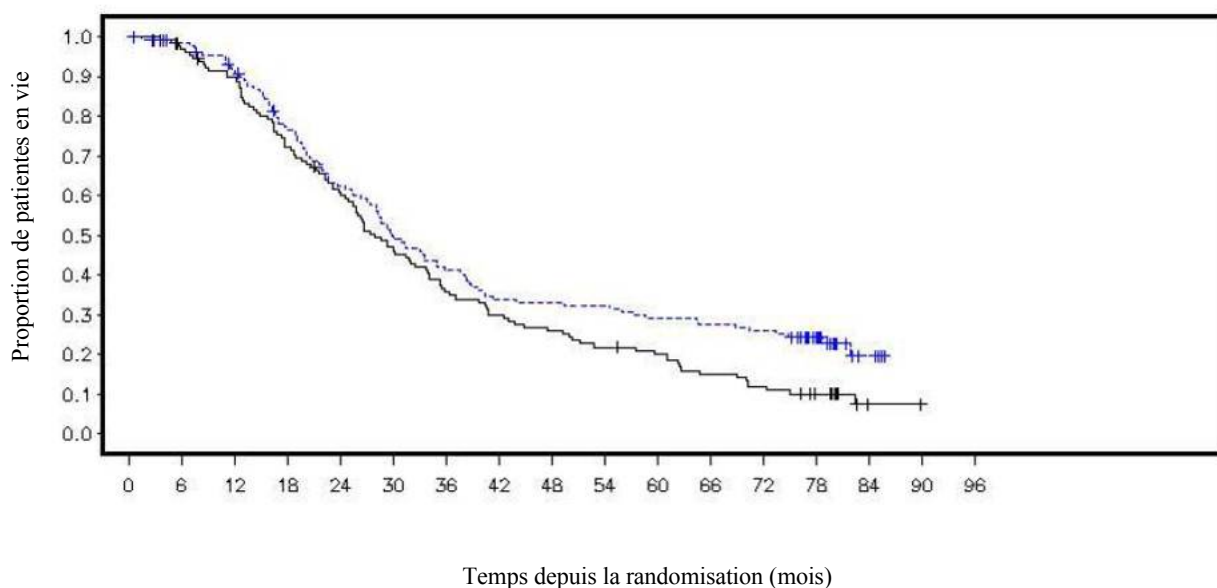
Tableau 5 Résumé des principaux résultats des objectifs secondaires pour toutes les patientes et les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation des gènes *BRCA1/2* et *BRCA1/2wt/VUS PSR* dans l'étude 19

	Toutes les patientes ^a		Patientes avec mutation des gènes <i>BRCA1/2</i>		<i>BRCA1/2wt/VUS</i>	
	Olaparib 400 mg en gélules deux fois par jour	Placebo	Olaparib 400 mg en gélules deux fois par jour	Placebo	Olaparib 400 mg en gélules deux fois par jour	Placebo
SG - DCO 9 mai 2016						
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	98/136 (72)	112/129 (87)	49/74 (66)	50/62 (81) ^c	45/57 (79)	57/61 (93)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	29,8 (26,9-35,7)	27,8 (24,9-33,7)	34,9 (29,2-54,6)	30,2 (23,1-40,7)	24,5 (19,8-35,0)	26,6 (23,1-32,5)
HR (IC à 95 %) ^b	0,73 (0,55-0,95)		0,62 (0,42-0,93)		0,84 (0,57-1,25)	
Valeur de p* (situation bilatérale)	p = 0,02138		p = 0,02140		p = 0,39749	
TFST – DCO 9 mai 2016						
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	106/136 (78)	124/128 (97)	55/74 (74)	59/62 (95)	47/57 (83)	60/61 (98)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	13,3 (11,3-15,7)	6,7 (5,7-8,2)	15,6 (11,9-28,2)	6,2 (5,3-9,2)	12,9 (7,8-15,3)	6,9 (5,7-9,3)
HR (IC à 95 %) ^b	0,39 (0,30-0,52)		0,33 (0,22-0,49)		0,45 (0,30-0,66)	
Valeur de p* (situation bilatérale)	p < 0,00001		p < 0,00001		p = 0,00006	

* Il n'y avait pas de stratégie de tests multiples en place pour les analyses en sous-groupes ni pour toutes les patientes concernant le TFST.

- a « Toutes les patientes » comprend les sous-groupes suivants : patientes avec mutation des gènes *BRCA1/2*, *BRCA1/2wt/VUS* et statut *BRCA1/2* inconnu (11 patientes présentant un statut inconnu, non représentées dans le tableau).
- b 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, l'origine ethnique, la sensibilité au platine et la réponse au dernier traitement par platine.
- c Environ un quart des patientes sous placebo du sous-groupe avec mutation du gène BRCA (14/62 ; 22,6 %) ont reçu un traitement ultérieur par inhibiteur de PARP.
- SG survie globale ; DCO date limite de recueil des données ; IC intervalle de confiance ; TFST temps entre la randomisation et le début du premier traitement suivant ou le décès.

Figure 3 Étude 19 : courbe de Kaplan Meier de la SG dans la population FAS (maturité 79 %) DCO 9 mai 2016



Nombre de patientes à risque :

136	129	117	97	79	62	52	43	42	41	37	35	33	21	4	0	0	Olaparib 400 mg deux fois par jour
129	122	112	90	75	57	44	37	32	27	24	18	14	9	1	0	0	Placebo

DCO Date limite de recueil des données ; FAS population totale analysée ; SG survie globale

Au moment de l'analyse de la SSP, la durée médiane du traitement était de 8 mois pour l'olaparib et de 4 mois pour le placebo. La majorité des patientes sont restées à la dose de départ d'olaparib de 400 mg deux fois par jour. L'incidence des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable était de 34,6 %, 25,7 % et 5,9 %, respectivement. Les interruptions de traitement et les réductions de dose ont été plus fréquentes au cours des 3 premiers mois de traitement. Les effets indésirables ayant entraîné le plus fréquemment une interruption de traitement ou une réduction de dose étaient les nausées, l'anémie, les vomissements, la neutropénie et la fatigue. L'incidence de l'effet indésirable anémie était de 22,8 % (7,4 % de grade CTCAE ≥ 3).

Les résultats des données déclarées par la patiente (PRO) mesurés par les taux d'amélioration ou d'aggravation de l'indice de résultat de l'essai (TOI) et du score total de l'évaluation fonctionnelle dans le traitement du cancer de l'ovaire (FACT-O total) n'indiquent aucune différence chez les patientes traitées par l'olaparib par rapport au placebo.

Cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation gBRCA1/2 Étude OlympiAD (D0819C00003)

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'olaparib chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif, présentant une mutation gBRCA1/2 ont été étudiées dans le cadre d'un essai de phase III randomisé, en ouvert et contrôlé (OlympiAD). Dans cette étude, 302 patients présentant une mutation délétère documentée ou suspectée délétère gBRCA ont été randomisés selon un rapport de 2/1 afin de recevoir soit Lynparza (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) soit une chimiothérapie laissée au choix du médecin (capécitabine 42 %, éribuline 35 % ou vinorelbine 17 %) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients présentant des mutations des gènes BRCA1/2 ont été identifiés par un test sur la lignée germinale dans le sang avec un test local ou par un test centralisé Myriad. Les patients ont été stratifiés selon les éléments suivants : chimiothérapie antérieure pour le cancer du sein métastatique (oui/non), récepteurs

hormonaux positifs (RH) vs triple négatif (CSTN), traitement antérieur à base de platine pour le cancer du sein (oui/non). Le critère principal d'évaluation était la SSP évaluée par un comité de revue indépendant centralisé en aveugle (*blinded independent central review*, BICR) selon les critères RECIST 1.1. Les critères secondaires d'évaluation étaient la SSP2, la SG, le taux de réponse objective (TRO) et l'HRQoL.

Les patients devaient avoir reçu un traitement avec une anthracycline, sauf contre-indication, et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique. Les patients atteints d'une maladie avec RH + (RE et/ou RP positifs) devaient avoir reçu au moins une hormonothérapie (en adjuvant ou métastatique) et avoir progressé sous hormonothérapie, ou avoir une maladie pour laquelle le médecin traitant juge que le traitement par hormonothérapie est inadapté. Un traitement antérieur à base de platine a été autorisé au stade métastatique à condition qu'il n'y ait eu aucun signe de progression de la maladie pendant le traitement à base de platine et au stade (néo)adjuvant à condition que la dernière prise ait été reçue au moins 12 mois avant la randomisation. Aucun traitement antérieur par un inhibiteur de PARP, y compris l'olaparib, n'a été autorisé.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre le bras olaparib et le bras comparateur (voir Tableau 6).

Tableau 6 Caractéristiques démographiques et caractéristiques à l'inclusion des patients dans OlympiAD

	Olaparib 300 mg deux fois par jour n=205	Chimiothérapie n=97
Âge - Année (médiane)	44	45
Sexe (%)		
Féminin	200 (98)	95 (98)
Masculin	5 (2)	2 (2)
Origine ethnique (%)		
Caucasien	134 (65)	63 (65)
Asiatique	66 (33)	28 (29)
Autre	5 (2)	6 (6)
Indice fonctionnel ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Classification des maladies		
Métastatique	205 (100)	97 (100)
Localement avancée	0	0
Nouveau cancer du sein métastatique (%)	26 (13)	12 (12)
Statut des récepteurs hormonaux (%)		
RH+	103 (50)	49 (51)
CSTN	102 (50)	48 (49)
Type de mutation gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 et gBRCA2	4 (2)	0
≥2 Sites métastatiques (%)	159 (78)	72 (74)
Localisation des métastases (%)		

Osseuse seulement	16 (8)	6 (6)
Autre	189 (92)	91 (94)
Maladie mesurable (%)	167 (82)	66 (68)
Maladie évolutive au moment de la randomisation (%)	159 (78)	73 (75)
Classification des maladies		
Métastatique	205 (100)	97 (100)
Localement avancée	0	0
Grade de la tumeur au moment du diagnostic		
Bien différencié (G1)	5 (2)	2 (2)
Modérément différencié (G2)	52 (25)	23 (24)
Peu différencié (G3)	108 (53)	55 (57)
Indifférencié (G4)	4 (2)	0
Non évaluable (GX)	27 (13)	15 (16)
Manquante	9 (4)	2 (2)
Nombre de lignes antérieures de chimiothérapie pour les cancers du sein métastatique (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Traitement antérieur à base de platine (%)		
Au stade (néo)adjuvant	15 (7)	7 (7)
Au stade métastatique	43 (21)	14 (14)
Au stade (néo)adjuvant et métastatique	3 (1)	1 (1)
Traitement antérieur avec une anthracycline		
Au stade (néo)adjuvant	169 (82)	76 (78)
Au stade métastatique	41 (20)	16 (17)
Traitement antérieur avec un taxane		
Au stade (néo)adjuvant	146 (71)	66 (68)
Au stade métastatique	107 (52)	41 (42)
Traitement antérieur avec une anthracycline et un taxane	204 (99,5)	96 (99)

Comme traitement ultérieur, 0,5 % et 8 % des patients ont reçu respectivement un inhibiteur de PARP dans les bras de traitement et comparateur ; 29 % et 42 % des patients, respectivement, ont reçu ultérieurement un traitement à base de platine.

Une amélioration statistiquement significative de la SSP, critère principal d'efficacité, a été démontrée chez les patients traités par l'olaparib comparativement à ceux du bras comparateur (voir Tableau 7 et Figure 4).

Tableau 7 Résumé des principaux résultats d'efficacité pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation *gBRCA1/2* dans l'étude OlympiAD

	Olaparib 300 mg deux fois par jour	Chimiothérapie
SSP (maturité 77 %) – DCO 9 décembre 2016		

Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	163/205 (80)	71/97 (73)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
HR (IC à 95 %)	0,58 (0,43-0,80)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^a	p = 0,0009	
SSP2 (maturité 65 %) - DCO 25 septembre 2017^b		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	130/205 (63)	65/97 (67)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
HR (IC à 95 %)	0,55 (0,39-0,77)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^a	p=0.0005	
SG (maturité 64 %) – DCO 25 septembre 2017		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	130/205 (63)	62/97 (64)
Durée médiane (mois) (IC à 95 %)	19,3 (17,2-21,6) ^c	17,1 (13,9-21,9)
HR (IC à 95 %)	0,90 (0,66-1,23)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^a	p = 0,5131	
TRO Confirmé - DCO 9 décembre 2016		
Nombre de patients présentant une réponse objective/nombre total de patients présentant une maladie mesurable (%)	87/167 (52) ^d	15/66 (23)
IC à 95 %	44,2-59,9	13,3-34,7
DR – DCO 9 décembre 2016		
Médiane, mois (IC à 95 %)	6,9 (4,2-10,2)	7,9 (4,5-12,2)

^a Basé sur un test du log rank stratifié

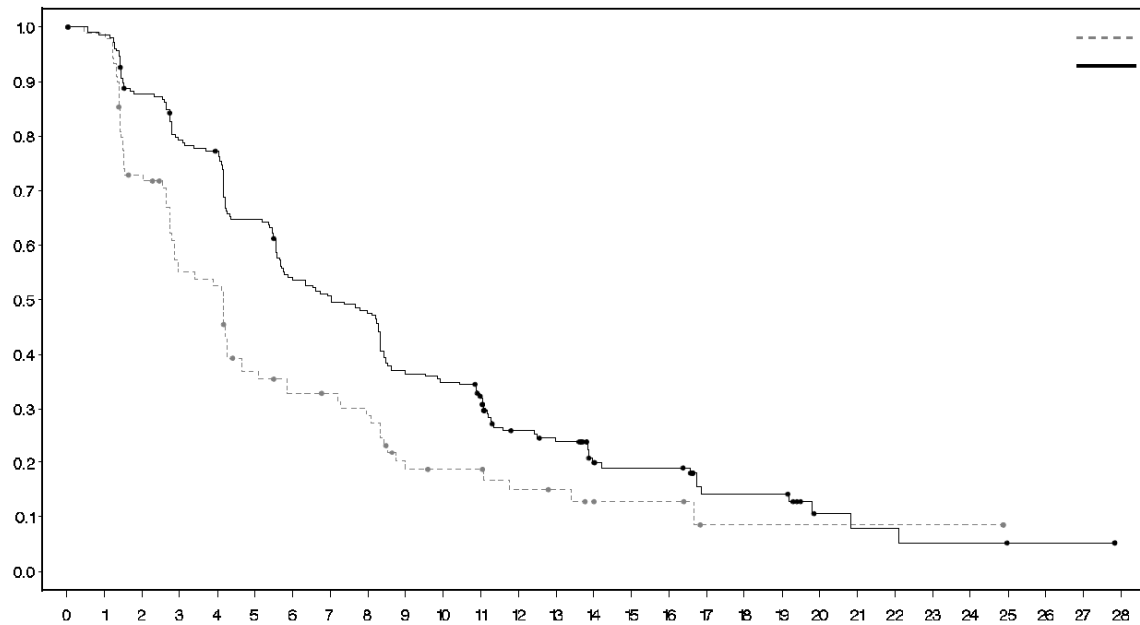
^b Analyse post-hoc

^c La durée médiane du suivi chez les patients censurés était de 25,3 mois pour l'olaparib contre 26,3 mois pour le comparateur.

^d Les réponses confirmées (par le BICR) ont été définies comme réponses complètes ou réponses partielles confirmées par une imagerie répétée au moins quatre semaines après la visite lorsque la réponse a été observée pour la première fois. Dans le bras olaparib 8 % des patients avec une maladie mesurable ont présenté une réponse complète contre 1,5 % des patients du bras comparateur ; 74/167 (44 %) des patients du bras olaparib ont présenté une réponse partielle contre 14/66 (21 %) des patients du bras chimiothérapie. Dans le sous-groupe de patients atteints du cancer du sein triple négatif CSTN, le TRO confirmé était de 48 % (41/86) dans le bras olaparib et 12 % (4/33) dans le bras comparateur. Dans le sous-groupe de patients RH+, le TRO confirmé était de 57 % (46/81) dans le bras olaparib et de 33 % (11/33) dans le bras comparateur.

IC intervalle de confiance ; DR durée de la réponse, DCO date limite de recueil des données ; HR *hazard ratio* ; RH+ Récepteurs hormonaux positifs ; TRO taux de réponse objective ; SG survie globale ; SSP survie sans progression ; SSP2 temps écoulé jusqu'à la seconde progression ou le décès, CSTN cancer du sein triple négatif

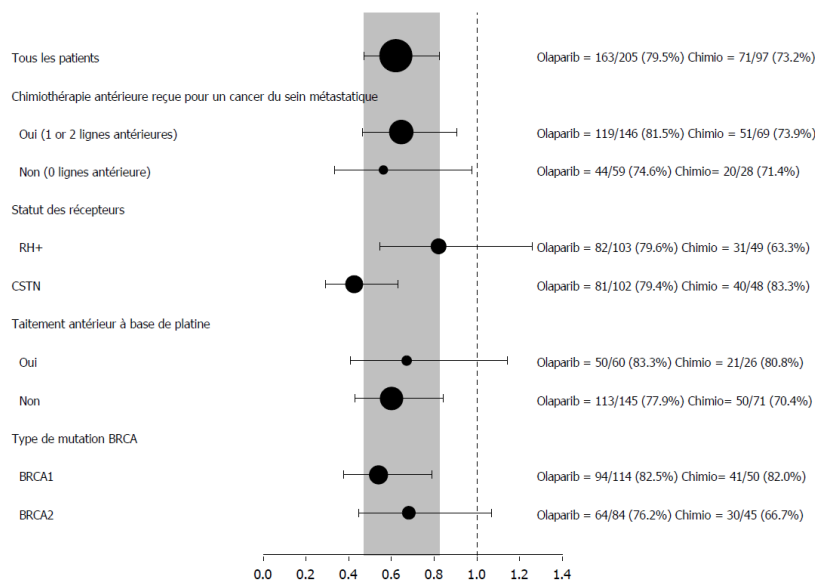
Figure 4 Étude OlympiAD : courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par le BICR chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2* (maturité 77 %) DCO 9 décembre 2016



205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Des résultats concordants ont été observés dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis (voir Figure 5). L'analyse en sous-groupe a révélé que l'olaparib présentait un avantage en termes de SSP par rapport au comparateur dans le sous-groupe de patients atteints d'un CSTN (HR 0,43 ; IC à 95 % : 0,29-0,63, n = 152) et RH+ (HR 0,82 ; IC à 95 % : 0,55-1,26, n = 150).

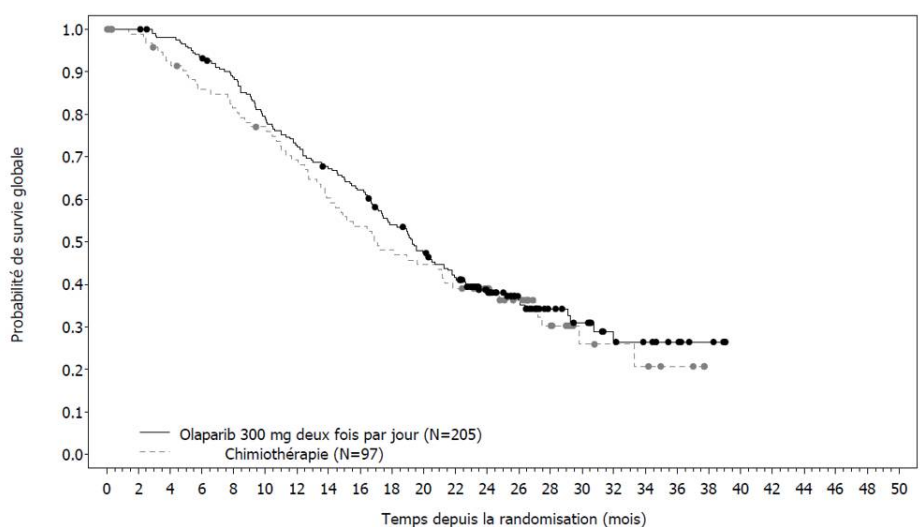
Figure 5 SSP (BICR), Graphique en forêt (Forest plot) par sous-groupe prédéfini



Dans une analyse post-hoc du sous-groupe de patients qui n'avaient pas progressé avec une chimiothérapie autre que la chimiothérapie à base de platine, la SSP médiane dans le bras sous olaparib (n=22) était de 8,3 mois (IC à 95 % : 3,1-16,7) et de 2,8 mois (IC à 95 % : 1,4-4,2) dans le bras sous chimiothérapie (n=16) avec un HR de 0,54 (IC à 95 % : 0,24-1,23). Cependant, le nombre de patients est trop limité pour que l'on puisse tirer des conclusions significatives sur l'efficacité dans ce sous-groupe.

Sept patients de sexe masculin ont été randomisés (5 sous olaparib et 2 sous comparateur). Au moment de l'analyse de la SSP, 1 patient avait une réponse partielle confirmée avec une durée de réponse de 9,7 mois dans le bras olaparib. Il n'y a pas eu de réponse confirmée dans le bras comparateur.

Figure 6 Étude OlympiAD : courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation *gBRCA1/2* (maturité 64 %) DCO 25 septembre 2017



Nombre de patient à risque:

205	205	199	189	178	159	146	134	124	106	92	79	55	36	23	18	11	9	6	3	0	Olaparib 300 mg 2 fois/jour
97	92	85	78	74	69	62	54	48	43	40	35	30	23	15	6	5	4	2	0	0	Chimiothérapie

L'analyse de la SG chez les patients sans chimiothérapie antérieure pour le cancer du sein métastatique a indiqué un bénéfice chez ces patients avec un HR de 0,45 (IC à 95 % : 0,27-0,77), tandis que pour les autres lignes thérapeutiques, le HR dépassait 1.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments 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 de l'olaparib à la dose de 300 mg en comprimés est caractérisée par une clairance plasmatique apparente de ~7 l/h, un volume de distribution apparent de ~158 l et une demi-vie terminale de 15 heures. En cas d'administration répétée, un rapport d'accumulation (ASC) de 1,8 a été observé et la pharmacocinétique (PK) a semblé dépendante du temps dans une faible mesure.

Absorption

Après administration orale d'olaparib sous forme de comprimés (2 x 150 mg), l'absorption est rapide, les concentrations plasmatiques maximales médianes étant typiquement atteintes au bout de 1,5 heures.

La co-administration avec de la nourriture ralentit le taux (t_{max} retardé de 2,5 heures et C_{max} réduite d'environ 21 %) mais n'affecte pas significativement l'étendue de l'absorption de l'olaparib (ASC augmentée de 8 %). Par conséquent, Lynparza peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison *in vitro* aux protéines plasmatiques est approximativement de 82 % à 10 µg/ml, ce qui correspond approximativement à la C_{max} .

In vitro, la liaison de l'olaparib aux protéines plasmatiques humaines a été dose-dépendante ; la fraction liée a été approximativement de 91 % à 1 µg/ml, diminuant à 82 % à 10 µg/ml et à 70 % à 40 µg/ml. Dans les solutions de protéines purifiées, la fraction de l'olaparib liée à l'albumine a été approximativement de 56 %, quelles que soient les concentrations d'olaparib. En utilisant la même méthode de dosage, la fraction liée à l'alpha-1 glycoprotéine acide a été de 29 % à 10 µg/ml, avec une tendance à une liaison plus faible aux concentrations plus élevées.

Biotransformation

In vitro, les CYP3A4/5 se sont révélés être les enzymes principalement responsables du métabolisme de l'olaparib (voir rubrique 4.5).

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 pipérazine-3-ol 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 de l'UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 ou 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 de ces enzymes CYP. L'olaparib a inhibé l'UGT1A1 *in vitro*, toutefois, les simulations PBPK suggèrent que cette inhibition n'est pas cliniquement importante. *In vitro*, l'olaparib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp, mais cela ne devrait toutefois pas être cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

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

Dans les analyses PK de la population, l'âge des patients, le sexe, le poids corporel ou l'origine ethnique (y compris les patients caucasiens et japonais) n'ont pas été des covariables significatives.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min), l'ASC a augmenté de 24 % et la C_{\max} de 15 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Aucun ajustement de dose de Lynparza n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), l'ASC a augmenté de 44 % et la C_{\max} de 26 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Un ajustement de dose de Lynparza est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.2).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (classification de Child-Pugh A), l'ASC a augmenté de 15 % et la C_{\max} de 13 % et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classification de Child-Pugh B), l'ASC a augmenté de 8 % et la C_{\max} a diminué de 13 % comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement de dose de Lynparza n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C).

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'une 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. Le principal organe cible de la toxicité dans les deux espèces a été la moelle osseuse, avec des modifications associées des paramètres hématologiques périphériques. Ces modifications ont été réversibles dans un délai de 4 semaines après l'arrêt du traitement. Chez les rats, des effets dégénératifs minimes sur le tractus gastro-intestinal ont également été observés. Ces événements sont survenus à des expositions inférieures à celles observées en clinique. Des études utilisant des cellules médullaires humaines ont également montré qu'une exposition directe à l'olaparib peut induire une toxicité sur les cellules médullaires lors de tests *ex vivo*.

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, microphtalmie), une malformation des vertèbres/côtes et des anomalies viscérales et squelettiques.

Carcinogénicité

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Copovidone
Silice colloïdale anhydre
Mannitol
Stéaryl fumarate de sodium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172) (comprimés de 150 mg uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette non perforée en aluminium/aluminium contenant 8 comprimés pelliculés.

Présentations :

56 comprimés pelliculés (7 plaquettes).

Emballage multiple contenant 112 (2 boîtes de 56) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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/1/14/959/002

EU/1/14/959/003

EU/1/14/959/004

EU/1/14/959/005

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

Date de première autorisation : 16 décembre 2014

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 AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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 réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

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

Description	Date
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (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 contrôlée <i>versus</i> placebo.</p>	
<p>Le rapport d'étude clinique doit être présenté avant :</p>	<p>Juin 2020</p>
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (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, à 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>Juin 2020</p>
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de définir plus précisément l'efficacité de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer de haut grade de l'ovaire, récidivant et sensible au platine avec une mutation non germinale du gène <i>BRCA</i>, et de rechercher les biomarqueurs prédictifs dans ce groupe de patientes, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude D0816C00020 (OPINION), étude de phase IIIb, multicentrique, en ouvert, à bras unique évaluant un traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, récidivant et sensible au platine (PSR) avec une mutation non germinale du gène <i>BRCA</i> qui sont en réponse complète ou partielle à la chimiothérapie à base de platine.</p>	
<p>Le rapport d'étude clinique doit être présenté avant :</p>	<p>Juin 2021</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza comprimés sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON/ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza comprimés sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés
olaparib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza gélules sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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/1/14/959/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés
olaparib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza gélules sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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/1/14/959/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE MULTIPLE EXTÉRIEUR – contenant le cadre bleu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés
olaparib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
Emballage multiple : 112 (2 boîtes de 56) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza gélules sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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/1/14/959/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE MULTIPLE EXTÉRIEUR – contenant le cadre bleu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés
olaparib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
Emballage multiple : 112 (2 boîtes de 56) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza gélules sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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/1/14/959/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE INTÉRIEURE – sans le cadre bleu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés
olaparib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza gélules sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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/1/14/959/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE INTÉRIEURE – sans le cadre bleu

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés
olaparib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas passer à Lynparza gélules sans l'avis de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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/1/14/959/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés
olaparib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimés
olaparib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

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, à votre pharmacien ou à 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 quels 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 quels cas est-il utilisé

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

Lynparza contient la substance active olaparib. L'olaparib est un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de PARP (inhibiteur de la poly [adénosine diphosphate-ribose] polymérase).

Chez les patientes avec des mutations (modifications) de certains gènes appelés *BRCA* (BReast CAncer gene 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 atteinte 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)
- si vous allaitez (voir la rubrique 2 ci-dessous pour plus d'informations).

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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant ou pendant votre traitement par 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 ou blancs ou d'un faible nombre de plaquettes. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur ces effets indésirables, y compris les signes et les symptômes que vous avez besoin de reconnaître (par exemple, fièvre ou infection, ecchymoses ou saignements). Cela peut rarement être un signe de problèmes plus graves au niveau de la moelle osseuse tels que le « syndrome myélodysplasique » (SMD) ou la « leucémie aiguë myéloïde » (LAM).
- 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 pensez que vous pourriez être dans l'un des cas ci-dessus, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant ou pendant le traitement par Lynparza.

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, vous pourriez avoir besoin d'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 les médicaments obtenus sans ordonnance et 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.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :

- d'autres médicaments anticancéreux
- un vaccin ou un médicament qui affaiblit le système immunitaire, car vous devrez peut-être être surveillée de manière étroite
- itraconazole, fluconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques
- télichromycine, clarithromycine, érythromycine - utilisées pour traiter les infections bactériennes
- inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir, télaprévir, névirapine, éfavirenz - utilisés pour traiter les infections virales, y compris le VIH
- rifampicine, rifapentine, rifabutine - utilisées pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - utilisés comme sédatifs ou pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie
- des médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - utilisés principalement dans la dépression

- digoxine, diltiazem, furosémide, vérapamil, valsartan - utilisés pour traiter les affections cardiaques ou une pression sanguine élevée
- bosentan - utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- les statines, par exemple simvastatine, pravastatine, rosuvastatine - utilisées pour diminuer les taux de cholestérol sanguin
- dabigatran – utilisé pour fluidifier le sang
- glibenclamide, metformine, répaglinide - utilisés pour traiter le diabète
- les alcaloïdes de l'ergot de seigle - utilisés pour traiter les migraines et les céphalées
- fentanyl - utilisé pour traiter les douleurs cancéreuses
- pimozide, quétiapine - utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale
- cisapride - utilisé pour traiter les problèmes d'estomac
- colchicine – utilisée pour traiter la goutte
- ciclosporine, sirolimus, tacrolimus - utilisés pour supprimer le système immunitaire
- méthotrexate - utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus ou tout autre médicament. Les médicaments énumérés ici peuvent ne pas être les seuls susceptibles d'affecter Lynparza.

Lynparza avec des boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Lynparza. Cela peut affecter le fonctionnement du médicament.

Contraception, grossesse et allaitement

- Vous ne devez pas prendre Lynparza si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. Ce dernier peut causer des dommages sur l'enfant à naître.
- Vous ne devez pas tomber enceinte en prenant ce médicament. Si vous avez des rapports sexuels, vous devez utiliser deux méthodes efficaces de contraception pendant que vous prenez ce médicament et pendant un mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. L'effet de Lynparza sur l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux n'est pas connu. Informez votre médecin si vous prenez un contraceptif hormonal ; il pourrait vous recommander d'ajouter une méthode contraceptive non hormonale.
- Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer à prendre Lynparza, de façon régulière pendant votre traitement et 1 mois après avoir pris la dernière prise 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 1 mois après avoir pris la dernière prise 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

Votre médecin vous a prescrit Lynparza **gélules**. Sachez toutefois que Lynparza se présente également en **comprimés** de 100 mg et 150 mg.

- Les doses de Lynparza gélules et comprimés ne sont pas les mêmes.
- La prise d'une dose erronée ou d'un comprimé à la place d'une gélule pourrait conduire à ce que Lynparza n'agisse pas correctement ou entraîne davantage d'effets indésirables.

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

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.

Quelle quantité prendre

- Votre médecin vous dira combien de gélules de Lynparza vous devez prendre. Il est important que vous preniez chaque jour la dose totale recommandée. Continuez ainsi tant que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous dit de le faire.
- La dose habituelle recommandée est de 8 gélules (400 mg) à prendre par voie orale deux fois par jour (au total 16 gélules par jour).

Votre médecin peut vous prescrire une dose différente :

- si vous avez des problèmes rénaux. Il vous sera demandé de prendre 6 gélules (300 mg) deux fois par jour - au total 12 gélules par jour
- si vous prenez certains médicaments susceptibles d'affecter Lynparza (voir rubrique 2)
- si vous présentez certains effets indésirables pendant que vous prenez Lynparza (voir rubrique 4). Votre médecin pourra diminuer votre dose ou arrêter le traitement, soit sur une courte période de temps soit définitivement.

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 (deux doses en même temps) 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, 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.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

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

- sensation d'essoufflement, sensation de fatigue, pâleur de la peau ou battements cardiaques rapides – il peut s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques (ex : urticaire, difficultés à respirer ou avaler, étourdissements, qui sont les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité).

Les autres effets indésirables incluent :

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

- nausées
- vomissements
- sensation de fatigue ou de faiblesse

- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- perte de l'appétit
- maux de tête
- changements du goût des aliments (dysgueusie)
- étourdissements
- toux
- diarrhée - si elle s'aggrave, informez-en immédiatement votre médecin.

Effets indésirables **très fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- faible nombre de globules blancs (leucopénie et neutropénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre.

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

- éruption cutanée, éruption cutanée avec démangeaisons sur peau gonflée et rouge (dermatite)
- douleur dans la bouche (stomatite)
- douleur abdominale haute.

Effets indésirables **fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) – vous pourriez remarquer les symptômes suivants :
 - ecchymoses ou saignements pendant une durée plus longue que d'habitude lorsque vous vous blessez
- faible nombre de globules blancs (lymphopénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre
- augmentation de la créatininémie – ce test est utilisé pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

Effets indésirables **peu fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- augmentation de la taille des globules rouges (asymptomatique).

Votre médecin analysera votre sang tous les mois pendant la première année de traitement et à intervalles réguliers par la suite. Votre médecin vous dira s'il y a des modifications dans votre sang susceptibles de devoir être traitées.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez contacter immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à 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.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler. Jeter toutes les gélules de Lynparza qui ont été congelées.

Si vous préférez, vous pouvez garder Lynparza gélules en dehors du réfrigérateur (à une température ne dépassant pas 30°C) jusqu'à 3 mois. Après cette période, jetez toutes les gélules qui n'ont pas été utilisées. Il est recommandé que vous notiez la date à laquelle les gélules ont été retirées du réfrigérateur et la date après laquelle elles devraient être jetées.

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).

Comment se présente 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 AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

Luxembourg/Luxemburg

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: +30 210 6871500

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) DAC
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

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 22 245 73 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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : Information du patient

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés 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, à votre pharmacien ou à 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 quels 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 quels cas est-il utilisé

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

Lynparza contient la substance active olaparib. L'olaparib est un type de médicament anticancéreux appelé inhibiteur de PARP (inhibiteur de la poly [adénosine diphosphate-ribose] polymérase).

Les inhibiteurs de PARP peuvent détruire les cellules cancéreuses qui ne parviennent pas à réparer les lésions de l'ADN. Ces cellules cancéreuses spécifiques peuvent être identifiées par :

- la réponse à la chimiothérapie à base de platine, ou
- la recherche des gènes défectueux de réparation de l'ADN, tels que les gènes *BRCA* (Breast CAncer gene ou gène du cancer du sein).

Dans quel cas Lynparza est-il utilisé

Lynparza est utilisé pour le traitement:

- **de la réapparition (récidive) du cancer de l'ovaire.** Il est utilisé après réponse du cancer à un traitement antérieur par chimiothérapie standard à base de platine.
- **d'un certain type de cancer du sein (HER2-négatif avec une mutation des gènes *BRCA*) qui s'est propagé au-delà de la tumeur d'origine.** Vous devez avoir déjà reçu une chimiothérapie avant ou après la propagation de votre cancer.
 - Un test est utilisé pour déterminer si vous êtes atteint d'un cancer du sein présentant une mutation des gènes *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)
- si vous allaitez (voir la rubrique 2 ci-dessous pour plus d'informations).

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 à votre infirmier/ère avant ou pendant votre traitement par 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 ou blancs ou d'un faible nombre de plaquettes. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur ces effets indésirables, y compris les signes et les symptômes que vous avez besoin de reconnaître (par exemple, fièvre ou infection, ecchymoses ou saignements). Cela peut rarement être un signe de problèmes plus graves au niveau de la moelle osseuse tels que le « syndrome myélodysplasique » (SMD) ou la « leucémie aiguë myéloïde » (LAM).
- 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 patients traités par Lynparza une inflammation des poumons (pneumopathie). Une pneumopathie est une maladie grave qui peut souvent nécessiter un traitement à l'hôpital.

Si vous pensez que vous pourriez être dans l'un des cas ci-dessus, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant ou pendant le traitement par Lynparza.

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, vous pourriez avoir besoin d'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 les médicaments obtenus sans ordonnance et 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.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :

- d'autres médicaments anticancéreux
- un vaccin ou un médicament qui affaiblit le système immunitaire, car vous devrez peut-être être surveillée de manière étroite
- itraconazole, fluconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques
- télichromycine, clarithromycine, érythromycine - utilisées pour traiter les infections bactériennes

- inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir ou le cobicistat, bocéprévir, télaprévir, névirapine, éfavirenz - utilisés pour traiter les infections virales, y compris le VIH
- rifampicine, rifapentine, rifabutine - utilisées pour traiter les infections bactériennes, y compris la tuberculose
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital - utilisés comme sédatifs ou pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie
- des médicaments à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - utilisés principalement dans la dépression
- digoxine, diltiazem, furosémide, vérapamil, valsartan - utilisés pour traiter les affections cardiaques ou une pression sanguine élevée
- bosentan - utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- les statines, par exemple simvastatine, pravastatine, rosuvastatine - utilisées pour diminuer les taux de cholestérol sanguin
- dabigatran – utilisé pour fluidifier le sang
- glibenclamide, metformine, répaglinide - utilisés pour traiter le diabète
- les alcaloïdes de l'ergot de seigle - utilisés pour traiter les migraines et les céphalées
- fentanyl - utilisé pour traiter les douleurs cancéreuses
- pimozide, quétiapine - utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale
- cisapride - utilisé pour traiter les problèmes d'estomac
- colchicine – utilisée pour traiter la goutte
- ciclosporine, sirolimus, tacrolimus - utilisés pour supprimer le système immunitaire
- méthotrexate - utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments ci-dessus ou tout autre médicament. Les médicaments énumérés ici peuvent ne pas être les seuls susceptibles d'affecter Lynparza.

Lynparza avec des boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Lynparza. Cela peut affecter le fonctionnement du médicament.

Contraception, grossesse et allaitement

Femmes :

- Vous ne devez pas prendre Lynparza si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. Ce dernier peut causer des dommages sur l'enfant à naître.
- Vous ne devez pas tomber enceinte en prenant ce médicament. Si vous avez des rapports sexuels, vous devez utiliser deux méthodes efficaces de contraception pendant que vous prenez ce médicament et pendant un mois après avoir pris la dernière dose de Lynparza. L'effet de Lynparza sur l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux n'est pas connu. Informez votre médecin si vous prenez un contraceptif hormonal ; il pourrait vous recommander d'ajouter une méthode contraceptive non hormonale.
- Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer à prendre Lynparza, de façon régulière pendant votre traitement et 1 mois après avoir pris la dernière prise 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 1 mois après avoir pris la dernière prise de Lynparza. Si vous planifiez d'allaiter, informez votre médecin.

Hommes :

- Vous devez utiliser un préservatif lorsque vous avez des rapports sexuels avec une femme, même si elle est enceinte, pendant que vous prenez et pendant 3 mois après avoir pris la dernière prise de Lynparza. Nous ignorons si Lynparza passe dans le sperme.
- Votre partenaire de sexe féminin doit également utiliser une méthode de contraception appropriée.
- Vous ne devez pas faire de don de sperme pendant que vous prenez Lynparza et pendant 3 mois après avoir pris la dernière prise de Lynparza.

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 et n'utilisez pas de machines.

Informations sur les autres composants de ce médicament

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 100 mg ou 150 mg ; c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lynparza

Votre médecin vous a prescrit Lynparza **comprimés pelliculés**. Sachez toutefois que Lynparza se présente également en **gélule** de 50 mg.

- Les doses de Lynparza comprimés et gélules ne sont pas les mêmes.
- La prise d'une dose erronée ou d'une gélule à la place d'un comprimé pourrait conduire à ce que Lynparza n'agisse pas correctement ou entraîne davantage d'effets indésirables.

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

Comment prendre ce médicament

- Avalez les comprimés de Lynparza en entier, avec ou sans nourriture.
- Prenez Lynparza une fois le matin et une fois le soir.
- Vous ne devez pas mâcher, écraser, dissoudre ni diviser les comprimés car cela pourrait affecter la vitesse d'absorption du médicament dans l'organisme.

Quelle quantité prendre

- Votre médecin vous dira combien de comprimés de Lynparza vous devez prendre. Il est important que vous preniez chaque jour la dose totale recommandée. Continuez ainsi tant que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous dit de le faire.
- La dose habituelle recommandée est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour - au total 4 comprimés par jour.

Votre médecin peut vous prescrire une dose différente :

- si vous avez des problèmes rénaux. Il vous sera demandé de prendre 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour – au total 4 comprimés par jour.
- si vous prenez certains médicaments susceptibles d'affecter Lynparza (voir rubrique 2).
- si vous présentez certains effets indésirables pendant que vous prenez Lynparza (voir rubrique 4). Votre médecin pourra diminuer votre dose ou arrêter le traitement, soit sur une courte période de temps soit définitivement.

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 (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié 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 à 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.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

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

- sensation d'essoufflement, sensation de fatigue, pâleur de la peau ou battements cardiaques rapides – il peut s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques (ex : urticaire, difficultés à respirer ou avaler, étourdissements, qui sont les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité).

Les autres effets indésirables incluent :

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

- nausées
- vomissements
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- perte de l'appétit
- maux de tête
- changements du goût des aliments (dysgueusie)
- étourdissements
- toux
- diarrhée - si elle s'aggrave, informez-en immédiatement votre médecin.

Effets indésirables **très fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- faible nombre de globules blancs (leucopénie et neutropénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre.

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

- éruption cutanée ou éruption cutanée avec démangeaisons sur peau gonflée et rouge (dermatite)
- douleur dans la bouche (stomatite)
- douleur abdominale haute.

Effets indésirables **fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) – vous pourriez remarquer les symptômes suivants :
 - ecchymoses ou saignements pendant une durée plus longue que d'habitude lorsque vous vous blessez
- faible nombre de globules blancs (lymphopénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre
- augmentation de la créatininémie – ce test est utilisé pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

Effets indésirables **peu fréquents** pouvant se manifester dans les analyses de sang :

- augmentation de la taille des globules rouges (asymptomatique).

Votre médecin analysera votre sang tous les mois pendant la première année de traitement et à intervalles réguliers par la suite. Votre médecin vous dira s'il y a des modifications dans votre sang susceptibles de devoir être traitées.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez contacter immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à 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 la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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 comprimé pelliculé de 100 mg de Lynparza contient 100 mg d'olaparib.
- Chaque comprimé pelliculé de 150 mg de Lynparza contient 150 mg d'olaparib.

Les autres composants (excipients) sont :

- Noyau du comprimé : copovidone, silice colloïdale anhydre, mannitol, stéaryl fumarate de sodium.
- Pelliculage du comprimé : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172) (comprimés de 150 mg uniquement).

Voir rubrique 2 « Informations sur les autres composants de ce médicament ».

Comment se présente Lynparza et contenu de l'emballage extérieur

Lynparza 100 mg sont des comprimés pelliculés jaunes à jaunes foncés, ovales, biconvexes, portant la mention « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Lynparza 150 mg sont des comprimés pelliculés verts à gris-verts, ovales, biconvexes, portant la mention « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face.

Lynparza se présente en boîtes contenant 56 comprimés pelliculés (7 plaquettes de 8 comprimés chacune), ou en emballages multiples contenant 112 comprimés pelliculés (2 boîtes de 56).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Suède

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 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

Portugal

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
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

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'informations

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