

N/Réf. : CIS : 6 005 862 0
CIS : 6 474 853 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

LYNPARZA 100 et 150 mg, comprimés pelliculés

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 10/11/2021 complétée le 24/02/2022

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination du médicament: LYNPARZA 100 et 150 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : olaparib

Indications thérapeutiques revendiquées : Olaparib est indiqué en monothérapie, pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament LYNPARZA 100 et 150 mg, comprimés pelliculés (olaparib) dans l'indication thérapeutique suivante :

« Lynparza est indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

Date : 21/03/2022.

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La même documentation a été déposée dans le cadre de cette demande et de la procédure d'AMM centralisée. Compte tenu de l'extension d'indication proposée dans un stade plus précoce du cancer du sein, le demandeur a ré-évalué la stratégie de contrôle des impuretés potentiellement mutagènes. Les questions soulevées lors de l'évaluation des données ont été partiellement répondues sans remettre en cause le rapport bénéfice/risque considéré comme positif dans le cadre de l'accès précoce de cette extension d'indication.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier non clinique original de l'AMM est suffisant pour l'indication demandée dans cet accès précoce (demande d'extension d'indication en cours d'évaluation dans le cadre d'une demande d'AMM centralisée). Aucune étude non clinique supplémentaire n'est nécessaire pour étudier la cancérogénicité, la toxicité pour la reproduction ou la sécurité des métabolites du lynparza. Il est convenu que ces risques ont été solidement évalués dans le dossier non clinique d'origine, dans toutes les données de sécurité clinique disponibles, et sont actuellement décrits de manière adéquate dans les annexes de Lynparza (sections 4.4 et 5.3) et en tant que risques potentiels/identifiés dans le PGR. Toutefois, afin d'exclure tout risque mutagène des deux impuretés Olaparib Indazole et CPC Chloride, des données complémentaires de tests in vitro sont attendues dans le cadre de cette extension d'indication. Ces données attendues ne sont pas de nature à remettre en cause le bénéfice/risque considéré comme positif dans le cadre de l'accès précoce de cette extension d'indication.

- Au plan clinique

Rapport efficacité/effets indésirables :

L'évaluation de l'efficacité de l'olaparib (LYNPARZA) dans le traitement du cancer du sein précoce HER2-BRCA1/2 muté à haut risque de récurrence repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée en double aveugle (OlympiA). Cette étude avait pour objectif de démontrer la supériorité d'un traitement adjuvant par olaparib par rapport au placebo après une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Seuls les patients atteints d'une mutation germinale des gènes BRCA1/2 (gBRCA1/2m) ont été inclus dans cette étude. Des données cliniques additionnelles chez des patients présentant une mutation somatique des gènes BRCA1/2 (sBRCA1/2m) ont également été soumises (TBCRC 048 ; VIOLETTE) mais sont considérées d'intérêt limité dans ce contexte car réalisées chez une population de patients à un stade avancé de la maladie et sur un nombre très limité de patients.

Les critères de jugement principal (Survie sans maladie invasive - SSMI) et secondaires hiérarchisés (Survie sans maladie à distance – SSMD et Survie Globale – SG) sont considérés pertinents pour l'évaluation du bénéfice clinique de l'olaparib dans le cancer du sein précoce. L'ANSM reconnaît cependant la faiblesse du traitement comparateur (placebo) au vu du standard actuel pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) présentant une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante (XELODA, capécitabine ; Masuda et al 2017). L'étude OlympiA ayant débuté avant la publication de ces résultats, un bras comparateur avec capécitabine n'avait pas été réalisé dans ce sous-groupe de patients.

Sur les 1836 patients randomisés dans l'étude OlympiA (population en intention de traiter ITT), la majorité étaient des femmes (97,7 %) avec un âge médian de 42 ans (intervalle de 22 à 78) et un indice de performance Eastern cooperative oncology group (ECOG) 0 (88,7 %).

Au total, 82,2 % des patients étaient atteints d'un CSTN et une minorité de patients (325/1836 [17,7 %]) étaient hormonosensibles (RH+/HER2-). Ce déséquilibre s'explique par l'inclusion secondaire des patients atteints d'un cancer du sein hormonosensible dans l'essai (ROW CSP 3.0 [21 Oct 2015]) et par la plus faible prévalence de la mutation BRCA chez les patients RH+/HER2- comparativement à la présence de cette mutation dans les cancers du sein triple-négatifs.

La majorité des patients inclus dans OlympiA étaient de stade American Joint Committee on Cancer (AJCC) IIA à IIB (57,1 %, 1048/1836). Des écarts au protocole importants ont été identifiés dans l'essai. L'écart au protocole le plus fréquemment observé était l'absence de stadification ou une stadification insuffisante à l'inclusion. Les résultats d'une analyse exploratoire post-hoc sur le critère principal de l'essai (SSMI) excluant les 223 patients présentant d'importants écarts au protocole relatifs aux critères d'éligibilité de l'essai ont suggéré un effet de traitement cohérent par rapport à la population ITT (HR=0,52 ; IC95% [0,40- 0,68] $p<0,001$).

La quasi-totalité des patients RH+/HER2- ont reçu concomitamment à olaparib ou au placebo une hormonothérapie adaptée (291/325 [89,5 %]), principalement à base d'inhibiteurs de l'aromatase. Ces données ne permettent pas d'attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament pour une utilisation en monothérapie chez les patients RH+/HER2- et soutiennent ainsi une indication en association à l'hormonothérapie dans cette population.

A la date de la première analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off : 27 mars 2020), la médiane de suivi était de 2,3 ans dans le groupe olaparib et 2,5 ans dans le groupe placebo.

Dans la population ITT qui comprend les patients triple négatifs et les patients RH+/HER2-, le traitement adjuvant par olaparib :

- a démontré une réduction statistiquement significative de 41,9 % du risque de récurrence de la maladie à un stade invasif ou de décès par rapport au groupe placebo : HR=0,58 ; IC 99,5 % [0,41 - 0,82] ; $p=0,0000073$ (critère de jugement principal : SSMI). Un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe olaparib est resté en vie et sans maladie invasive à 3 ans (85,9 %), par rapport au groupe placebo (77,1 %). Cette différence (8,8 points) est considéré comme cliniquement pertinente.
- a démontré une réduction statistiquement significative de 42,6 % du risque de récurrence de maladie à distance ou de décès par rapport au placebo : HR= 0,57 ; IC 99,5 % [0,39 - 0,83] ; $p=0,0000257$ (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Le taux de patients restés en vie et exempts de maladie à distance à 3 ans était plus important dans le groupe olaparib comparativement au groupe placebo : 87,5 % versus 80,4 %. Cette différence (7,1 points) est considéré comme cliniquement pertinente.
- semble ne pas avoir d'impact négatif sur la qualité de vie des patients (critère de jugement secondaire non hiérarchisé et recueil des données par deux questionnaires de qualité de vie spécifique et validé (FACIT-Fatigue et EORTC QLQ-C30).

Ces résultats ont été complétés par une nouvelle analyse intermédiaire de SG (cut-off : 12 Juillet 2021). La médiane de suivi était de 3,5 ans dans le groupe olaparib et 3,6 ans dans le groupe placebo. Les résultats ont démontré une réduction statistiquement significative de 32,2 % du risque de décès par rapport au groupe placebo : HR=0,68 ; IC 98,5 % [0,47 - 0,97] ; $p=0,0091$. Un pourcentage plus élevé de patients dans le groupe olaparib est resté en vie 4 ans (89,8 %), par rapport au groupe placebo (86,4 %). L'analyse finale de SG est attendue en 2029.

Malgré un effectif plus faible de patients RH+/HER2- inclus dans OlympiA, les résultats sur la SSMI, la SSMD et les résultats de la récente analyse intermédiaire de SG (cut-off : 12 Juillet 2021) dans ce sous-groupe de patients sont cohérents avec les analyses globales en ITT et supportent la présence d'un bénéfice équivalent dans cette sous-population de patients.

Le profil de tolérance de l'olaparib est conforme avec ce qui a été observé dans les études précédentes avec des effets indésirables généralement peu à modérément sévères et gérables via des adaptations de doses.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 % des patients) reportés dans OlympiA dans le bras olaparib étaient les nausées (56,9 %), la fatigue (40,1 %), l'anémie (23,5 %) et les vomissements (22,6 %). A noter que la fréquence d'arrêt du traitement a été relativement plus élevée chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce (étude OlympiA) par rapport aux patients atteints d'un cancer du sein avancé (étude OlympiAD).

Le risque de nouvelle tumeur maligne primitive est d'importance particulière notamment dans ce contexte de stade précoce. En effet le recul dans l'étude OlympiA est insuffisant pour détecter l'apparition d'un SMD.

Pour rappel, LYNPARZA dispose d'une AMM dans diverses indications et notamment dans le cancer du sein métastatique HER2- avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2 octroyée sur la base des données de l'étude pivot OlympiAD.

Les données disponibles permettent d'attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament pour une utilisation en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif ainsi qu'une indication en association à une hormonothérapie dans la population de patients RH+/HER2-.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament LYNPARZA 100 et 150 mg, comprimés pelliculés (olaparib) dans l'indication thérapeutique suivante :

« Lynparza est indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 5.1). »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

+++++ (saut de page)

Annexe 2 (uniquement si BR+) : RCP, étiquetage, notice

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olaparib 100mg

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Lynparza est indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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.

Sélection des patients

Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif, les patients doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation germinale délétère ou suspectée délétère des gènes *BRCA1/2*, en utilisant une méthode de test validée.

Une consultation génétique concernant les patients testés pour les mutations des gènes *BRCA1/2* doit être effectuée 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.

L'initiation de Lynparza doit débuter au plus tard 12 semaines après la fin du dernier traitement adjuvant ou néo-adjuvant et/ou radiothérapie ou traitement loco-régional.

Durée de traitement

Les patients peuvent poursuivre le traitement pendant 1 an au total ou jusqu'à récurrence radiologique de la maladie ou toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier. Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux-positifs doivent poursuivre le traitement concomitant par hormonothérapie selon les recommandations locales.

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.

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 6 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 débuter 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 globale des syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes (SMD/LAM) chez les patients traités par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques, incluant un suivi de la survie à long terme, était < 1,5 %, avec une incidence plus élevée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine avec une mutation des gènes *BRCA* ayant reçu au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine et qui ont été suivies pendant 5 ans (voir rubrique 4.8). 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 > 4 ans. Les données à long terme chez les patients traités pour un cancer du sein précoce ne sont pas disponibles. La médiane de suivi des patients traités en adjuvant par olaparib dans l'essai pivot (OlympiA) était de 3,5 ans.

Si un SMD et/ou une LAM sont suspectés, le patient doit être adressé à un hématologue pour des examens approfondis incluant une analyse de la moelle osseuse (caryotype médullaire) et un prélèvement sanguin pour analyse cytogénétique. Si, suite aux investigations menées pour toxicité hématologique prolongée, le diagnostic de SMD et/ou de LAM est confirmé, le traitement par Lynparza doit être arrêté et le patient traité 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 6 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).

Sodium

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 ».

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, 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 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, pimozide, 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 µM). 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 cliniquement pertinente n'a été observée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse 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 puis réalisé mensuellement 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 6 mois après avoir reçu la dernière dose 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.

Il est possible que l'olaparib réduise l'exposition aux substrats du CYP2C9 par induction enzymatique, l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut donc 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 ayant des rapports sexuels avec une femme enceinte ou avec une femme en âge de procréer doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant 3 mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza. 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 dose de Lynparza.

Grossesse

Des études chez l'animal ont démontré une toxicité sur la 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 6 mois après avoir reçu la dernière dose 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 maternel n'est pas connue. Lynparza est contre-indiqué pendant l'allaitement et pendant 6 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 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, une anémie, des vomissements, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une neutropénie, une toux, une dysgueusie, une leucopénie, des sensations vertigineuses, une dyspnée et une dyspepsie.

Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez $> 2\%$ des patients étaient une anémie (15 %), une neutropénie (5 %), une fatigue/asthénie (4,2 %), une leucopénie (2,5 %) et une thrombocytopénie (2,1 %).

Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose en monothérapie étaient l'anémie (16 %), les nausées (7 %), les vomissements (6 %), la fatigue/asthénie (6 %), et la neutropénie (6 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,8 %), les nausées (1,0 %), la fatigue/asthénie (0,9 %), la thrombocytopénie (0,7 %), la neutropénie (0,6 %) et les vomissements (0,5 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 4098 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

•	Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence des effets indésirables tout grade CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde ^a	Peu fréquent Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie ^a , Neutropénie ^a , Leucopénie ^a Fréquent Lymphopénie ^a , Thrombocytopénie ^a	Très fréquent Anémie ^a Fréquent Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , Leucopénie ^a , Lymphopénie ^a
Affections du système immunitaire	Peu fréquent Hypersensibilité ^a , Rare Angioedème*	Rare Hypersensibilité ^a

•	Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence des effets indésirables tout grade CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Diminution de l'appétit	Peu fréquent Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie ^a	Peu fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Toux ^a , Dyspnée ^a	Fréquent Dyspnée ^a Peu fréquent Toux ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie Fréquent Stomatite ^a , Douleur abdominale haute	Fréquent Vomissements, Nausées Peu fréquent Diarrhée, Stomatite ^a Rare Dyspepsie, Douleur abdominale haute
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Eruption cutanée ^a Peu fréquent Dermatite ^a Rare Erythème noueux	Peu fréquent : Eruption cutanée ^a Rare Dermatite ^a
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent Fatigue (y compris asthénie)
Investigations	Fréquent Créatinine sanguine augmentée Peu fréquent Volume globulaire moyen augmenté	Rare Créatinine sanguine augmentée

^a SMD/LAM inclut les termes préférés (PT) suivants : leucémie aigüe myéloïde, syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde. Anémie inclut les PT suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges. Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique et diminution du nombre de neutrophiles. Thrombocytopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie. Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs. Lymphopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie. Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité. Dysgueusie inclut les PT suivants : dysgueusie et altération du goût. Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive. Dyspnée inclut les PT suivants : dyspnée et dyspnée d'effort. Stomatite inclut les PT suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite. Eruption cutanée inclut les PT suivants : érythème, éruption exfoliative, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse. Dermatite inclut les PT suivants : dermatite et dermatite allergique.

*Comme observé en expérience post-commercialisation.

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 les études cliniques utilisant la formulation en comprimés, l'incidence de l'anémie était de 35 % (15 % 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 %, 11 % et 2,1 % ; 17 % 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 : 21 % pour le taux d'hémoglobine, 17 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 26 % pour le nombre de lymphocytes et 19 % 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 68 %. 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).

Syndrome myélodysplasique/Leucémie aiguë myéloïde

Les SMD/LAM sont des effets indésirables graves qui ont été rapportés peu fréquemment dans les études cliniques conduites en monothérapie à la dose thérapeutique, toutes indications confondues (0,8 %). L'incidence était de 0,5 %, y compris les événements rapportés au cours du suivi de tolérance à long terme (taux calculé sur la base de l'ensemble de la population évaluée pour l'innocuité de 17 923 patients exposés à au moins une dose d'olaparib par voie orale dans les études cliniques). Tous les patients présentaient des facteurs contributifs potentiels au développement d'un SMD et/ou d'une LAM ; ils avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine. Beaucoup de patients avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas concernaient des patients porteurs de mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein (*gBRCA* 1/2). L'incidence des cas de SMD/LAM était similaire chez les patients présentant une mutation *gBRCA*1 et ceux présentant une mutation *gBRCA*2 (1,6 % et 1,2 %, respectivement). Certains patients avaient des antécédents de cancer ou de dysplasie de la moelle osseuse.

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 11 %. 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.

Toxicités gastro-intestinales

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 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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. PROPRIETES 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 cellules cancéreuses ne présentant pas des composants fonctionnels essentiels pour une HRR efficace tels que *BRCA1* ou 2, les CDBs de l'ADN ne peuvent pas être réparées fidèlement ou efficacement, conduisant à une déficience de la recombinaison homologue (HRD) importante. 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 un degré élevé d'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. La voie HRR peut être compromise par d'autres mécanismes, même si l'aberrance en cause et la pénétrance ne sont pas

totallement 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 peut-être 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.

Détection des mutations *BRCA1/2*

Des tests génétiques doivent être effectués par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé. Des tests locaux ou centralisés de dépistage des mutations *BRCA1/2* germinales et/ou somatiques dans des échantillons de sang ou de tumeurs ont été utilisés dans différentes études. L'ADN obtenu à partir d'un échantillon de tissu ou de sang a été testé dans la plupart des études, le test de l'ADNct étant utilisé pour des analyses exploratoires. Selon le test utilisé et le consensus international sur la classification, les mutations *BRCA1/2* ont été identifiées comme étant délétères/suspectées délétères ou pathogènes/probablement pathogènes.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque avec mutation des gènes *BRCA*

Etude OlympiA

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'olaparib en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2* qui ont terminé un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (OlympiA). Les patients devaient avoir terminé au moins 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'anthracycline, de taxane ou les deux. Une chimiothérapie antérieure à base de platine pour un cancer précédent (par exemple de l'ovaire) ou en traitement adjuvant ou néoadjuvant pour le cancer du sein était autorisée. Les patients atteints d'un cancer précoce à haut risque ont été définis comme suit :

- les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante antérieure (patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) ou avec récepteurs hormonaux (RH) positifs (RE et/ou RP positifs IHC ≥ 1)) doivent avoir présenté un cancer invasif résiduel dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques réséqués (non-rPC) et, de plus, les patients avec RH positifs doivent avoir eu un score CPS & EG ≥ 3 ;
- les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure : les patients atteints d'un CSTN doivent avoir présenté une atteinte ganglionnaire axillaire ($\geq pN1$) indépendamment de la taille de la tumeur primitive ou aucune atteinte ganglionnaire axillaire (pN0) avec une tumeur primitive ≥ 2 cm ($\geq pT2$) ; les patients avec HER2 négatif et RH positifs doivent avoir présenté ≥ 4 ganglions lymphatiques atteints et confirmés par l'analyse anatomopathologique.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 afin de recevoir soit l'olaparib 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour ($n = 921$) soit le placebo ($n = 915$). La randomisation a été stratifiée selon le statut des récepteurs hormonaux (RH positifs/HER2 négatif versus CSTN), la chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante antérieure et l'utilisation d'un traitement antérieur à base de platine pour le cancer du sein (oui/non). Le traitement a été poursuivi jusqu'à 1 an ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. La majorité des patients atteints de tumeurs RH-positifs (89,5%) ont également reçu une hormonothérapie concomitante à olaparib.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans maladie invasive (SSMI), définie comme le temps entre la randomisation et la date de la première récurrence, la récurrence étant définie comme une récurrence locorégionale, à distance, un cancer du sein invasif contralatéral, un nouveau cancer ou le décès toutes causes. Les objectifs secondaires étaient la survie globale (SG), la survie sans maladie à distance (SSMD, définie comme le temps entre la randomisation et la survenue de la première récurrence à distance du cancer du sein), l'incidence de nouveaux cancers du sein primitifs contralatéraux (invasifs et non invasifs), un nouveau cancer primitif de l'ovaire, un nouveau cancer primitif des trompes de Fallope et un nouveau cancer péritonéal primitif, ainsi que les résultats de qualité de vie rapportés par les patients au moyen des questionnaires FACIT-Fatigue et EORTC QLQ-C30.

Un test centralisé Myriad ou un test local de dépistage des mutations *gBRCA*, si disponible, a été utilisé afin d'établir l'éligibilité des patients pour l'étude. Les patients recrutés d'après les résultats d'un test local de dépistage des mutations *gBRCA* ont fourni un échantillon en vue d'un test de confirmation rétrospectif (sauf les patients recrutés en Chine). Sur les 1 836 patients recrutés dans OlympiA, 1 623 ont été confirmés comme étant *gBRCAm* par un test centralisé, soit prospectif soit rétrospectif.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras. L'âge médian était de 42 ans. Soixante-sept pour cent (67 %) des patients étaient caucasiens, 29 % étaient asiatiques et 2,6 % étaient noirs. Deux patients (0,2 %) du bras olaparib et 4 patients (0,4 %) du bras placebo étaient de sexe masculin. Soixante-et-un pour cent (61 %) des patients étaient des femmes pré-ménopausées. Quatre-vingt-neuf pour cent (89 %) des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 et 11 % un PS ECOG de 1. Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des patients présentaient un CSTN et 18 % un cancer RH-positifs. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante antérieure et 50 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des patients avaient reçu une anthracycline et un taxane. Vingt-six pour cent (26 %) des patients au total avaient reçu un traitement antérieur à base de platine pour le traitement de leur cancer du sein.

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la SSMI dans le bras olaparib par rapport au bras placebo. Deux cent quatre-vingt-quatre (284) patients ont présenté des événements de SSMI (15,5 % de maturité), soit 12 % des patients du bras olaparib (récidive à distance 8 %, récidive locorégionale 1,4 %, cancer du sein invasif controlatéral 0,9 %, seconde tumeur primitive autre que le sein 1,2 %, décès 0,2 %) et 20 % des patients du bras placebo (récidive à distance 13 %, récidive locorégionale 2,7 %, cancer du sein invasif controlatéral 1,3 %, seconde tumeur primitive autre que le sein 2,3 %, décès 0 %). Une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la SSMD dans le bras olaparib par rapport au bras placebo a également été observée (13 % de maturité). Lors de l'analyse suivante de la survie globale (SG), une amélioration statistiquement significative de la SG dans le bras olaparib par rapport au bras placebo a également été observée (10 % de maturité). Les résultats d'efficacité dans la population complète de l'analyse (FAS – full analysis set) sont présentés dans le Tableau 2 et les Figures 1, 2.

Tableau 2 Résultats d'efficacité pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce avec mutation des gènes *BRCA* dans OlympiA

	Olaparib 300 mg deux fois par jour (N = 921)	Placebo (N = 915)
SSMI (maturité 15,5 %) – DCO 27 mars 2020		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (IC à 99,5 %) ^a	0,58 (0,41-0,82)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^b	0,0000073	
Pourcentage de patients sans récurrence invasive à 3 ans ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
SSMD (maturité 13 %) – DCO 27 mars 2020		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (IC à 99,5 %) ^a	0,57 (0,39-0,83)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^b	0,0000257	
Pourcentage (IC à 95 %) de patients sans récurrence à distance à 3 ans ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
SG (maturité 10 %) – DCO 12 juillet 2021		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	75/921 (8)	109/915 (12)
HR (IC à 98,5 %) ^a	0,68 (0,47-0,97)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^b	0,0091	
Pourcentage (IC à 95 %) de patients en vie à 3 ans ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Pourcentage (IC à 95 %) de patients en vie à 4 ans ^c	90 (87, 92)	86 (84, 89)

- a Basé sur le modèle des risques proportionnels de COX stratifié, < 1 indique un risque plus faible dans le bras olaparib par rapport au bras placebo.
- b Valeur de p basée sur un test du log rank stratifié.
- c Les pourcentages sont calculés au moyen des estimations de KM.
- IC = intervalle de confiance ; SSMD = survie sans maladie à distance ; SSML = survie sans maladie invasive ; KM = Kaplan-Meier ; SG = survie globale.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSMD pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque avec une mutation des gènes BRCA dans OlympiA

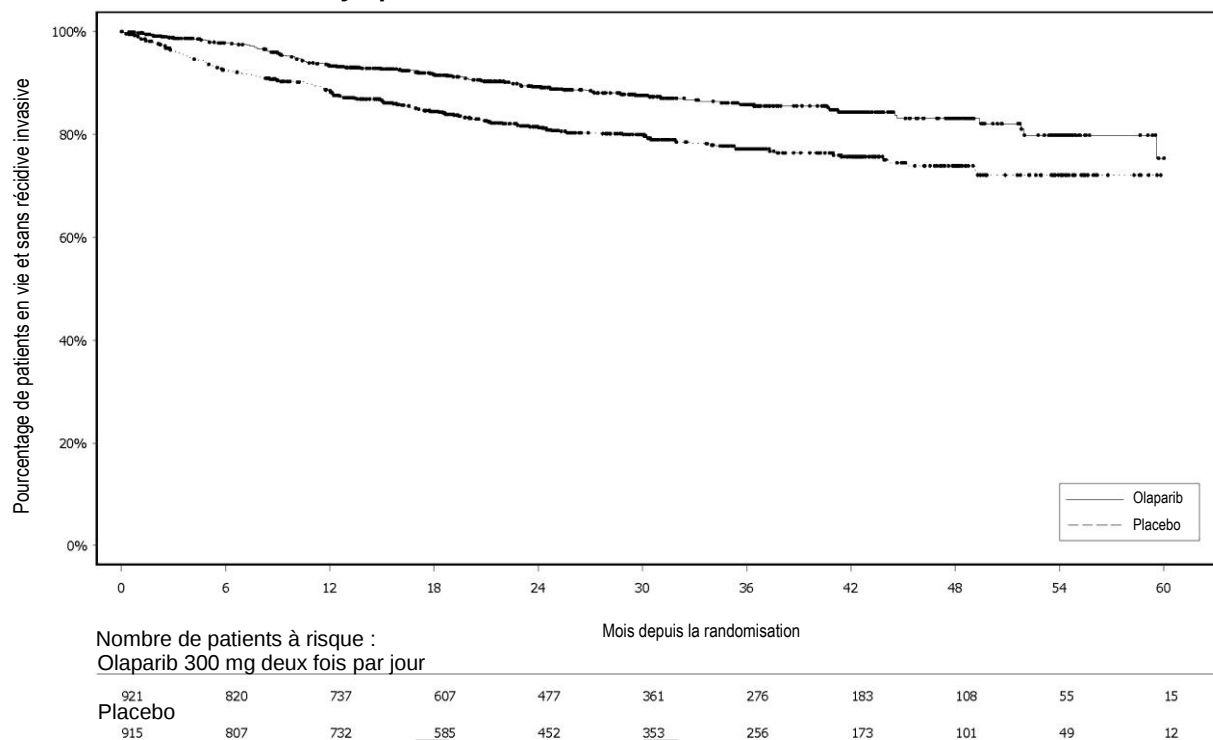
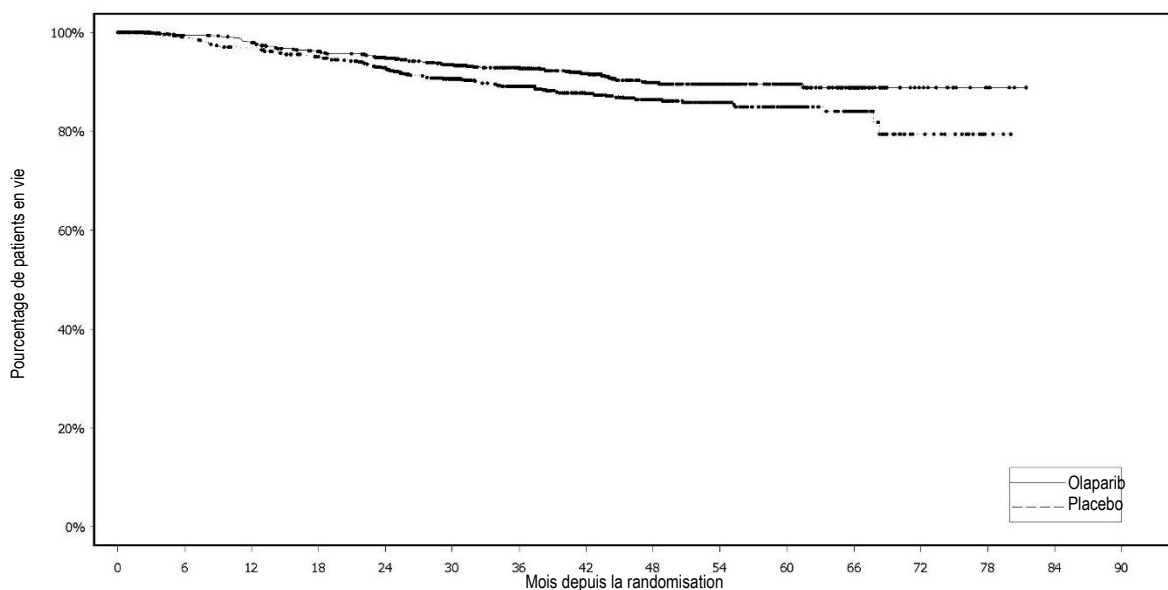


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SG pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risqué avec une mutation des gènes BRCA dans OlympiA



Nombre de patients à risque :

Olaparib 300 mg deux fois par jour

921	862	844	809	773	672	560	437	335	228	151	70	16	6	0	0
Placebo															
915	868	843	808	752	647	530	423	333	218	141	74	17	4	0	0

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 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 patients, le sexe, le poids corporel, la localisation de la tumeur 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

Toxicité de doses répétées

Dans les études de toxicité à 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 étaient réversibles dans les 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*.

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 un potentiel génotoxique chez l'être humain.

Carcinogénicité

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

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 le taux de gestation n'ont pas été affectés. Il a néanmoins été observé une légère réduction de la survie embryo- fœtale.

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

6. DONNEES 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)

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.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA

TOUR CARPE DIEM

31 PLACE DES COROLLES

92400 COURBEVOIE

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 301 441 9 0 : Plaquette non perforée en aluminium/aluminium contenant 8 comprimés pelliculés. (2 boîtes de 56).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

« Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur (boîte) – PACK AP

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

Olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Olaparib 100 mg
Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

Emballage multiple : 112 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

« Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non applicable.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Non applicable.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage multiple extérieur (boîte) – PACK COMMERCIAL avec blue box

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

Olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Olaparib 100 mg

Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 SÖDERTÄLJE
SUEDE

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

EU/1/14/959/003

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

« Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lynparza 100mg

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 :

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) doit être conforme à l'arrêté d'application prévu au même article.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte intérieure – PACK COMMERCIAL sans blue box

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé
olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés
Elément 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 SÖDERTÄLJE
SUEDE

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

EU/1/14/959/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lynparza 100mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés

olaparib

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

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

Olaparib

Encadré

- l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Vous trouverez deux notices disponibles dans chaque boîte de médicament : une dans le cadre de l'autorisation initiale qui concerne une autre indication que la vôtre et une notice AP spécifique à votre situation. Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lynparza 100mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynparza 100mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre Lynparza 100mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lynparza 100mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LYNPARZA 100 MG, COMPRIME PELLICULE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

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

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* (BRest CAncer gene ou gène du cancer du sein).

Dans quels cas Lynparza est-il utilisé ?

Lynparza est utilisé pour le traitement d'un type de cancer du sein (HER2-négatif avec une mutation des gènes *BRCA*) lorsque le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps et qu'un traitement va être administré après la chirurgie (le traitement administré après la chirurgie s'appelle un traitement adjuvant). Vous devez avoir reçu des médicaments de

chimiothérapie avant ou après la chirurgie. Si votre cancer est positif aux récepteurs hormonaux, votre médecin peut également vous prescrire un traitement hormonal.

Un test est utilisé pour déterminer si vous êtes atteint d'un cancer du sein avec une mutation des gènes *BRCA*.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LYNPARZA 100 MG, COMPRIME PELLICULE ?

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, êtes enceinte ou pourriez le devenir (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
- puis tous les mois.

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).

Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer à prendre Lynparza puis tous les mois pendant votre traitement et jusqu'à 6 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.

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 surveillé de manière étroite
- itraconazole, fluconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques
- télicyclomycine, 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 hautement efficaces de contraception pendant que vous prenez ce médicament et pendant 6 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 puis mensuellement pendant votre traitement et 6 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 6 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 en âge de procréer, même si elle est enceinte, pendant que vous prenez Lynparza 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 100 MG, COMPRIME PELLICULE ?

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 oubliée de prendre.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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 d'être très fatigué, 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 : un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, urticaire, difficultés à respirer ou avaler, étourdissements, qui sont les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité).
- problèmes graves au niveau de la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë myéloïde). Voir rubrique 2.

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
- essoufflement
- 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 dans le sang (leucopénie ou 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 dans la région de l'estomac sous les côtes (douleur abdominale haute)

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

- diminution du nombre de plaquettes (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).

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Inflammation douloureuse du tissu adipeux sous la peau (érythème noueux)
- Gonflement du visage (angioœdème).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LYNPARZA 100 MG, COMPRIME PELLICULE ?

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 100 mg, comprimé pelliculé.

- La substance active est :
Olaparib..... 100 mg
Pour un comprimé pelliculé.
- 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).

Qu'est-ce que Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

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

Lynparza se présente en boîtes contenant 112 comprimés pelliculés (2 boîtes de 56).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

Fabricant

ASTRAZENECA REIMS PRODUCTION
PARC INDUSTRIEL DE LA POMPELLE
CHEMIN DE VRILLY
51100 REIMS

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

PROJET

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olaparib 150 mg

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0,35 mg de sodium par comprimé de 150mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Lynparza est indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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.

Sélection des patients

Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif, les patients doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation germinale délétère ou suspectée délétère des gènes *BRCA1/2*, en utilisant une méthode de test validée.

Une consultation génétique concernant les patients testés pour les mutations des gènes *BRCA1/2* doit être effectuée 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.

L'initiation de Lynparza doit débuter au plus tard 12 semaines après la fin du dernier traitement adjuvant ou néo-adjuvant et/ou radiothérapie ou traitement loco-régional.

Durée de traitement

Les patients peuvent poursuivre le traitement pendant 1 an au total ou jusqu'à récurrence radiologique de la maladie ou toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier. Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux-positifs doivent poursuivre le traitement concomitant par hormonothérapie selon les recommandations locales.

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.

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 6 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 débuter 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 globale des syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes (SMD/LAM) chez les patients traités par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques, incluant un suivi de la survie à long terme, était < 1,5 %, avec une incidence plus élevée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine avec une mutation des gènes *BRCA* ayant reçu au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine et qui ont été suivies pendant 5 ans (voir rubrique 4.8). 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 > 4 ans. Les données à long terme chez les patients traités pour un cancer du sein précoce ne sont pas disponibles. La médiane de suivi des patients traités en adjuvant par olaparib dans l'essai pivot (OlympiA) était de 3,5 ans.

Si un SMD et/ou une LAM sont suspectés, le patient doit être adressé à un hématologue pour des examens approfondis incluant une analyse de la moelle osseuse (caryotype médullaire) et un prélèvement sanguin pour analyse cytogénétique. Si, suite aux investigations menées pour toxicité hématologique prolongée, le diagnostic de SMD et/ou de LAM est confirmé, le traitement par Lynparza doit être arrêté et le patient traité 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 6 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 4 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).

Sodium

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 ».

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, 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 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, pimozide, 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 µM). 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 cliniquement pertinente n'a été observée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse 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 puis réalisé mensuellement 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 6 mois après avoir reçu la dernière dose 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.

Il est possible que l'olaparib réduise l'exposition aux substrats du CYP2C9 par induction enzymatique, l'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut donc 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 ayant des rapports sexuels avec une femme enceinte ou avec une femme en âge de procréer doivent utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant 4 mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza. 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 4 mois après avoir reçu la dernière dose de Lynparza.

Grossesse

Des études chez l'animal ont démontré une toxicité sur la 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 6 mois après avoir reçu la dernière dose 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 maternel n'est pas connue. Lynparza est contre-indiqué pendant l'allaitement et pendant 6 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 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, une anémie, des vomissements, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une neutropénie, une toux, une dysgueusie, une leucopénie, des sensations vertigineuses, une dyspnée et une dyspepsie.

Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez $> 2\%$ des patients étaient une anémie (15 %), une neutropénie (5 %), une fatigue/asthénie (4,2 %), une leucopénie (2,5 %) et une thrombocytopénie (2,1 %).

Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose en monothérapie étaient l'anémie (16 %), les nausées (7 %), les vomissements (6 %), la fatigue/asthénie (6 %), et la neutropénie (6 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,8 %), les nausées (1,0 %), la fatigue/asthénie (0,9 %), la thrombocytopénie (0,7 %), la neutropénie (0,6 %) et les vomissements (0,5 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 4098 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

•	Effets indésirables	
	Fréquence des effets indésirables tout grade CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Classe de systèmes d'organes selon MedDRA		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde ^a	Peu fréquent Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie ^a , Neutropénie ^a , Leucopénie ^a Fréquent Lymphopénie ^a , Thrombocytopénie ^a	Très fréquent Anémie ^a Fréquent Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , Leucopénie ^a , Lymphopénie ^a
Affections du système immunitaire	Peu fréquent Hypersensibilité ^a , Rare Angioedème*	Rare Hypersensibilité ^a

•	Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence des effets indésirables tout grade CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Diminution de l'appétit	Peu fréquent Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie ^a	Peu fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Toux ^a , Dyspnée ^a	Fréquent Dyspnée ^a Peu fréquent Toux ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie Fréquent Stomatite ^a , Douleur abdominale haute	Fréquent Vomissements, Nausées Peu fréquent Diarrhée, Stomatite ^a Rare Dyspepsie, Douleur abdominale haute
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Eruption cutanée ^a Peu fréquent Dermatite ^a Rare Erythème noueux	Peu fréquent : Eruption cutanée ^a Rare Dermatite ^a
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent Fatigue (y compris asthénie)
Investigations	Fréquent Créatinine sanguine augmentée Peu fréquent Volume globulaire moyen augmenté	Rare Créatinine sanguine augmentée

^a SMD/LAM inclut les termes préférés (PT) suivants : leucémie aigüe myéloïde, syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde. Anémie inclut les PT suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges. Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique et diminution du nombre de neutrophiles. Thrombocytopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie. Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs. Lymphopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie. Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité. Dysgueusie inclut les PT suivants : dysgueusie et altération du goût. Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive. Dyspnée inclut les PT suivants : dyspnée et dyspnée d'effort. Stomatite inclut les PT suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite. Eruption cutanée inclut les PT suivants : érythème, éruption exfoliative, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse. Dermatite inclut les PT suivants : dermatite et dermatite allergique.

*Comme observé en expérience post-commercialisation.

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 les études cliniques utilisant la formulation en comprimés, l'incidence de l'anémie était de 35 % (15 % 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 %, 11 % et 2,1 % ; 17 % 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 : 21 % pour le taux d'hémoglobine, 17 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 26 % pour le nombre de lymphocytes et 19 % 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 68 %. 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).

Syndrome myélodysplasique/Leucémie aiguë myéloïde

Les SMD/LAM sont des effets indésirables graves qui ont été rapportés peu fréquemment dans les études cliniques conduites en monothérapie à la dose thérapeutique, toutes indications confondues (0,84 %). L'incidence était de 0,5 %, y compris les événements rapportés au cours du suivi de tolérance à long terme (taux calculé sur la base de l'ensemble de la population évaluée pour l'innocuité de 17923 patients exposés à au moins une dose d'olaparib par voie orale dans les études cliniques). Tous les patients présentaient des facteurs contributifs potentiels au développement d'un SMD et/ou d'une LAM ; ils avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine. Beaucoup de patients avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas concernaient des patients porteurs de mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein (*gBRCA 1/2*). L'incidence des cas de SMD/LAM était similaire chez les patients présentant une mutation *gBRCA1* et ceux présentant une mutation *gBRCA2* (1,6 % et 1,2 %, respectivement). Certains patients avaient des antécédents de cancer ou de dysplasie de la moelle osseuse.

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 11 %. 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.

Toxicités gastro-intestinales

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 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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. PROPRIETES 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 cellules cancéreuses ne présentant pas des composants fonctionnels essentiels pour une HRR efficace tels que *BRCA 1* ou *2*, les CDBs de l'ADN ne peuvent pas être réparées fidèlement ou efficacement, conduisant à une déficience de la recombinaison homologue (HRD) importante. 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 un degré élevé d'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. La voie HRR peut être compromise par d'autres mécanismes, même si l'aberrance en cause et la pénétrance ne sont pas

totallement 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 peut-être 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.

Détection des mutations *BRCA1/2*

Des tests génétiques doivent être effectués par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé. Des tests locaux ou centralisés de dépistage des mutations *BRCA1/2* germinales et/ou somatiques dans des échantillons de sang ou de tumeurs ont été utilisés dans différentes études. L'ADN obtenu à partir d'un échantillon de tissu ou de sang a été testé dans la plupart des études, le test de l'ADNct étant utilisé pour des analyses exploratoires. Selon le test utilisé et le consensus international sur la classification, les mutations *BRCA1/2* ont été identifiées comme étant délétères/suspectées délétères ou pathogènes/probablement pathogènes.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque avec mutation des gènes *BRCA*

Etude OlympiA

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'olaparib en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2* qui ont terminé un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (OlympiA). Les patients devaient avoir terminé au moins 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'anthracycline, de taxane ou les deux. Une chimiothérapie antérieure à base de platine pour un cancer précédent (par exemple de l'ovaire) ou en traitement adjuvant ou néoadjuvant pour le cancer du sein était autorisée. Les patients atteints d'un cancer précoce à haut risque ont été définis comme suit :

- les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante antérieure (patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) ou avec récepteurs hormonaux (RH) positifs (RE et/ou RP positifs IHC ≥ 1)) doivent avoir présenté un cancer invasif résiduel dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques réséqués (non-rPC) et, de plus, les patients avec RH positifs doivent avoir eu un score CPS & EG ≥ 3 ;
- les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure : les patients atteints d'un CSTN doivent avoir présenté une atteinte ganglionnaire axillaire ($\geq pN1$) indépendamment de la taille de la tumeur primitive ou aucune atteinte ganglionnaire axillaire ($pN0$) avec une tumeur primitive ≥ 2 cm ($\geq pT2$) ; les patients avec HER2 négatif et RH positifs doivent avoir présenté ≥ 4 ganglions lymphatiques atteints et confirmés par l'analyse anatomopathologique.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 afin de recevoir soit l'olaparib 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour ($n = 921$) soit le placebo ($n = 915$). La randomisation a été stratifiée selon le statut des récepteurs hormonaux (RH positifs/HER2 négatif versus CSTN), la chimiothérapie antérieure néoadjuvante versus adjuvante et l'utilisation d'un traitement antérieur à base de platine pour le cancer du sein (oui/non). Le traitement a été poursuivi jusqu'à 1 an ou jusqu'à récurrence de la maladie ou toxicité inacceptable. La majorité des patients atteints de tumeurs RH-positifs (89,5%) ont également reçu une hormonothérapie concomitante à olaparib.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans maladie invasive (SSMI), définie comme le temps entre la randomisation et la date de la première récurrence, la récurrence étant définie comme une récurrence locorégionale, à distance, un cancer du sein invasif contralatéral, un nouveau cancer ou le décès toutes causes. Les objectifs secondaires étaient la survie globale (SG), la survie sans maladie à distance (SSMD, définie comme le temps entre la randomisation et la survenue de la première récurrence à distance du cancer du sein), l'incidence de nouveaux cancers du sein primitifs contralatéraux (invasifs et non invasifs), un nouveau cancer primitif de l'ovaire, un nouveau cancer primitif des trompes de Fallope et un nouveau cancer péritonéal primitif, ainsi que les résultats de qualité de vie rapportés par les patients au moyen des questionnaires FACIT-Fatigue et EORTC QLQ-C30.

Un test centralisé Myriad ou un test local de dépistage des mutations *gBRCA*, si disponible, a été utilisé afin d'établir l'éligibilité des patients pour l'étude. Les patients recrutés d'après les résultats d'un test local de dépistage des mutations *gBRCA* ont fourni un échantillon en vue d'un test de confirmation rétrospectif (sauf les patients recrutés en Chine). Sur les 1 836 patients recrutés dans OlympiA, 1 623 ont été confirmés comme étant *gBRCAm* par un test centralisé, soit prospectif soit rétrospectif.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras. L'âge médian était de 42 ans. Soixante-sept pour cent (67 %) des patients étaient caucasiens, 29 % étaient asiatiques et 2,6 % étaient noirs. Deux patients (0,2 %) du bras olaparib et 4 patients (0,4 %) du bras placebo étaient de sexe masculin. Soixante-et-un pour cent (61 %) des patients étaient des femmes préménopausées. Quatre-vingt-neuf pour cent (89 %) des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 et 11 % un PS ECOG de 1. Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des patients présentaient un CSTN et 18 % un cancer RH-positifs. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante antérieure et 50 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante antérieure. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des patients avaient reçu une anthracycline et un taxane. Vingt-six pour cent (26 %) des patients au total avaient reçu un traitement antérieur à base de platine pour le traitement de leur cancer du sein.

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la SSMI dans le bras olaparib par rapport au bras placebo. Deux cent quatre-vingt-quatre (284) patients ont présenté des événements de SSMI (15,5 % de maturité), soit 12 % des patients du bras olaparib (récidive à distance 8 %, récidive locorégionale 1,4 %, cancer du sein invasif controlatéral 0,9 %, seconde tumeur primitive autre que le sein 1,2 %, décès 0,2 %) et 20 % des patients du bras placebo (récidive à distance 13 %, récidive locorégionale 2,7 %, cancer du sein invasif controlatéral 1,3 %, seconde tumeur primitive autre que le sein 2,3 %, décès 0 %). Une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la SSMD dans le bras olaparib par rapport au bras placebo a également été observée (13 % de maturité). Lors de l'analyse suivante de la survie globale (SG), une amélioration statistiquement significative de la SG dans le bras olaparib par rapport au bras placebo a également été observée (10 % de maturité). Les résultats d'efficacité dans la population complète de l'analyse (FAS – full analysis set) sont présentés dans le Tableau 2 et les Figures 1, 2.

Tableau 2 Résultats d'efficacité pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce avec mutation des gènes *BRCA* dans OlympiA

	Olaparib 300 mg deux fois par jour (N = 921)	Placebo (N = 915)
SSMI (maturité 15,5%) – DCO 27 mars 2020		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	106/921 (12)	178/915 (20)
HR (IC à 99,5 %) ^a	0,58 (0,41-0,82)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^b	0,0000073	
Pourcentage de patients sans récurrence invasive à 3 ans ^c	86 (83, 88)	77 (74, 80)
SSMD (maturité 13 %) – DCO 27 mars 2020		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	89/921 (10)	152/915 (17)
HR (IC à 99,5 %) ^a	0,57 (0,39-0,83)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^b	0,0000257	
Pourcentage (IC à 95 %) de patients sans récurrence à distance à 3 ans ^c	88 (85, 90)	80 (77, 83)
SG (maturité 10 %) – DCO 12 juillet 2021		
Nombre d'événements/nombre total de patients (%)	75/921 (8)	109/915 (12)
HR (IC à 98,5 %) ^a	0,68 (0,47-0,97)	
Valeur de p (situation bilatérale) ^b	0,0091	
Pourcentage (IC à 95 %) de patients en vie à 3 ans ^c	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Pourcentage (IC à 95 %) de patients en vie à 4 ans ^c	90 (87, 92)	86 (84, 89)

^a Basé sur le modèle des risques proportionnels de COX stratifié, < 1 indique un risque plus faible dans le bras olaparib par rapport au bras placebo.

^b Valeur de p basée sur un test du log rank stratifié.

^c Les pourcentages sont calculés au moyen des estimations de KM.
 IC = intervalle de confiance ; SSMD = survie sans maladie à distance ; SSML = survie sans maladie invasive ; KM = Kaplan-Meier ;
 SG = survie globale.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la SSMD pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque avec une mutation des gènes BRCA dans OlympiA

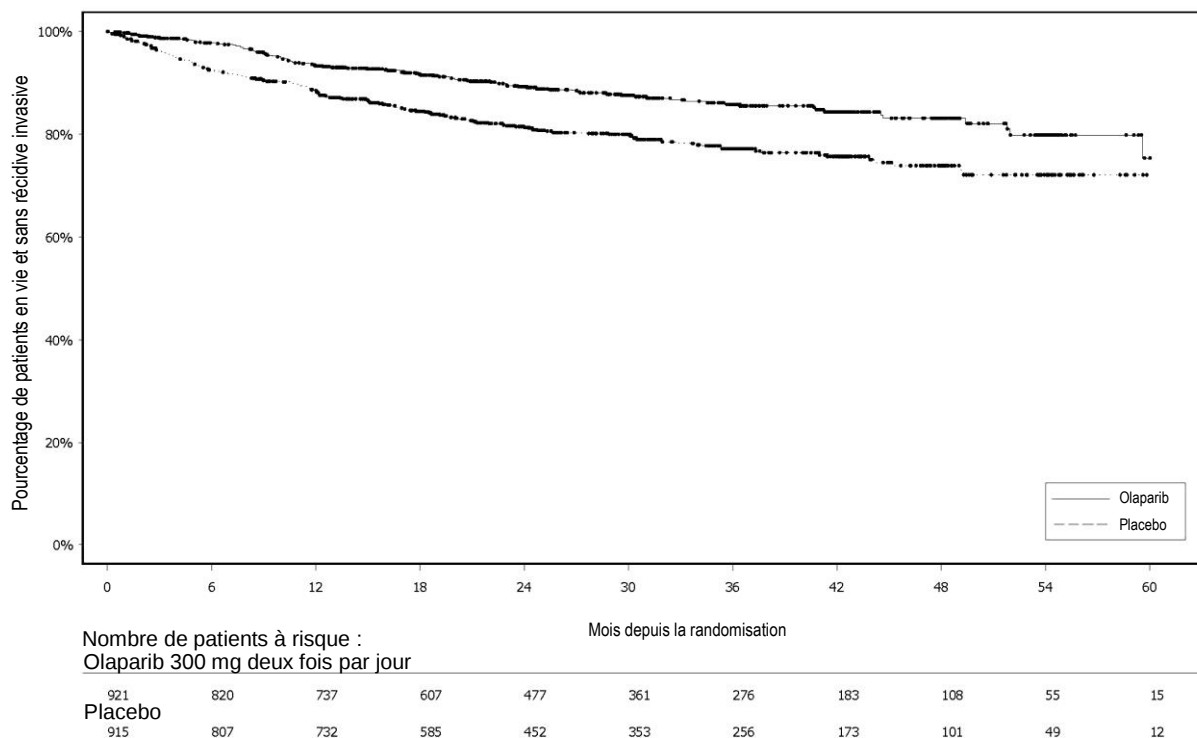
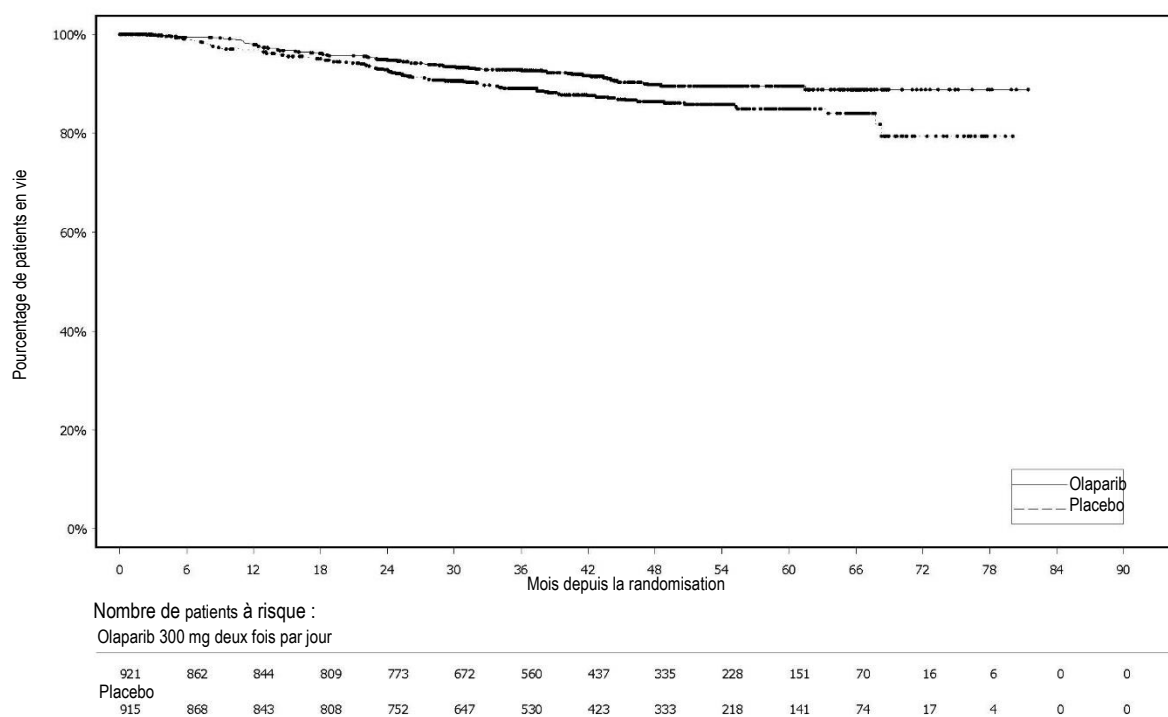


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la SG pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risqué avec une mutation des gènes BRCA dans OlympiA



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 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 patients, le sexe, le poids corporel, la localisation de la tumeur 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax de 13 % et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classification de Child-Pugh B), l'ASC a augmenté de 8 % et la Cmax 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

Toxicité de doses répétées

Dans les études de toxicité à 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 étaient réversibles dans les 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*.

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 un potentiel génotoxique chez l'être humain.

Carcinogénicité

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

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 le taux de gestation n'ont pas été affectés. Il a néanmoins été observé une légère réduction de la survie embryon-foetale.

Dans les études de développement embryo-fœtal chez le rat, et à des doses n'induisant pas de toxicité maternelle significative, l'olaparib a réduit la survie embryo-fœtale, 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.

6. DONNEES 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)

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.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA

TOUR CARPE DIEM

31 PLACE DES COROLLES

92400 COURBEVOIE

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 301 442 1 3 : Plaquette non perforée en aluminium/aluminium contenant 8 comprimés pelliculés. (2 boîtes de 56).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

« Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur (boîte) – PACK AP

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé

Olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Olaparib 150 mg
Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
Emballage multiple : 112 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

« Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non applicable.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Non applicable.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Non applicable.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage intérieur (boîte) – PACK COMMERCIAL avec Blue Box

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé

Olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Olaparib 150 mg

Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 SÖDERTÄLJE
SUEDE

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

EU/1/14/959/005

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

« Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lynparza 150mg

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 :

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) doit être conforme à l'arrêté d'application prévu au même article.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte intérieure – PACK COMMERCIAL sans blue box

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé
olaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés
Elément 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 SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

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

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 SÖDERTÄLJE
SUEDE

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

EU/1/14/959/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lynparza 150mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 150 mg, comprimés

olaparib

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

AstraZeneca

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé

Olaparib

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Vous trouverez deux notices disponibles dans chaque boîte de médicament : une dans le cadre de l'autorisation initiale qui concerne une autre indication que la vôtre et une notice AP spécifique à votre situation. Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lynparza 150mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lynparza 150mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre Lynparza 150mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lynparza 150mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE LYNPARZA 150 MG, COMPRIME PELLICULE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

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

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 (BRCA1/2, Breast Cancer gene ou gène du cancer du sein).

Dans quels cas Lynparza est-il utilisé ?

Lynparza est utilisé **pour le traitement d'un type de cancer du sein (HER2-négatif avec une mutation des gènes BRCA) lorsque le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps et qu'un traitement va être administré après la chirurgie (le traitement administré après la**

chirurgie s'appelle un traitement adjuvant). Vous devez avoir reçu des médicaments de chimiothérapie avant ou après la chirurgie. Si votre cancer est positif aux récepteurs hormonaux, votre médecin peut également vous prescrire un traitement hormonal.

Un test est utilisé pour déterminer si vous êtes atteint d'un cancer du sein avec une mutation des gènes BRCA.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LYNPARZA 150 MG, COMPRIME PELLICULE ?

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, êtes enceinte ou pourriez le devenir (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
- puis tous les mois.

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).

Vous devez faire un test de grossesse avant de commencer à prendre Lynparza puis tous les mois pendant votre traitement et jusqu'à 6 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.

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 surveillé 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 hautement efficaces de contraception pendant que vous prenez ce médicament et pendant 6 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, puis mensuellement pendant votre traitement et 6 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 6 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 en âge de procréer, même si elle est enceinte, pendant que vous prenez Lynparza 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 150 MG, COMPRIME PELLICULE ?

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 oubliée de prendre.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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 d'être très fatigué, 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 : un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, urticaire, difficultés à respirer ou avaler, étourdissements, qui sont les signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité).
- problèmes graves au niveau de la moelle osseuse (syndrome myélodysplasique ou leucémie aiguë myéloïde). Voir rubrique 2.

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
- essoufflement
- 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 dans le sang (leucopénie ou 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 dans la région de l'estomac sous les côtes (douleur abdominale haute)

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

- diminution du nombre de plaquettes (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).

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Inflammation douloureuse du tissu adipeux sous la peau (érythème noueux)
- Gonflement du visage (angioœdème).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LYNPARZA 150 MG, COMPRIME PELLICULE ?

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 150 mg, comprimé pelliculé

- La substance active est :
Olaparib..... 150 mg
Pour un comprimé pelliculé.
- 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).

Qu'est-ce que Lynparza 150 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

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 112 comprimés pelliculés (2 boîtes de 56).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

Fabricant

ASTRAZENECA REIMS PRODUCTION
PARC INDUSTRIEL DE LA POMPELLE
CHEMIN DE VRILLY
51100 REIMS

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

PROJET