

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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 pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes *BRCA1/2* et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Traitement d'entretien pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué :

Les patientes doivent avoir une confirmation de mutation (par test germlinal ou tumoral) du gène de prédisposition au cancer du sein (*BRCA1/2*) avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel *BRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée.

Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations du gène *BRCA1/2* doit être effectué conformément aux réglementations locales.

Posologie

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

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

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

Durée du traitement

Traitement d'entretien pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué :

Les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade avec mutation des gènes *BRCA1/2* peuvent poursuivre le traitement pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie. Les patientes ayant une réponse complète (aucun signe radiologique de la maladie) à 2 ans doivent interrompre le traitement. Les patientes présentant des signes de maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans.

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

Différences importantes de posologie entre Lynparza comprimés et gélules

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

Oubli d'une dose

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

Adaptations de la dose lors d'effets indésirables

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

La réduction de dose recommandée est de 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

Patientes âgées

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

Insuffisance rénale

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 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 patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min).

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

Insuffisance hépatique

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

Patientes non caucasiennes

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

Patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4

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

Population pédiatrique

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

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Lynparza est utilisé par voie orale.

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement pendant le traitement et pendant un mois après la dernière prise (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité hématologique

Une toxicité hématologique a été rapportée chez des patientes traitées 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 patientes ne doivent pas débiter le traitement par Lynparza tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anticancéreuse antérieure n'est pas résolue (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être de grade CTCAE ≤ 1). La détermination initiale de la numération formule sanguine complète, suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis de façon périodique ensuite afin de rechercher des modifications cliniquement significatives de ces paramètres au cours du traitement (voir rubrique 4.8).

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

Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde

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

Pneumopathie

Des cas de pneumopathie, y compris d'issue fatale, ont été rapportés chez $< 1,0\%$ des patientes traitées par Lynparza dans les études cliniques. Les cas rapportés de pneumopathie ne présentaient pas de profil clinique cohérent et leur interprétation était rendue difficile par la présence d'un certain nombre de facteurs de prédisposition (cancer et/ou métastases pulmonaires, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents tabagiques et/ou traitement antérieur par chimiothérapie et radiothérapie). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre ou d'apparition d'une anomalie à la radiographie thoracique, le traitement par Lynparza doit être

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

Toxicité embryo-fœtale

En raison de son mécanisme d'action (inhibition de PARP), Lynparza pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Des études non cliniques chez le rat ont montré que l'olaparib induit des effets indésirables sur la survie embryo-fœtale et des malformations fœtales majeures lors d'expositions à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'Homme de 300 mg deux fois par jour.

Grossesse/contraception

Lynparza ne doit pas être pris pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception efficaces avant de commencer le traitement par Lynparza, pendant toute la durée du traitement et pendant un mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza (voir rubrique 4.6). Deux méthodes de contraception efficaces et complémentaires sont recommandées.

Interactions

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

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

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

Interactions pharmacodynamiques

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

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

Interactions pharmacocinétiques

Effet des autres médicaments sur l'olaparib

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

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

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

établie, par conséquent, la co-administration de Lynparza avec ces médicaments n'est également pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet de l'olaparib sur les autres médicaments

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

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

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

Association avec l'anastrozole, le létrozole et le tamoxifène

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les femmes

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

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

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

Grossesse

Les études effectuées chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction dont des effets tératogènes graves et des effets sur la survie embryon-fœtale chez le rat à des doses d'exposition maternelle systémique plus faibles que la dose thérapeutique utilisée chez l'Homme (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'olaparib chez les femmes enceintes, cependant, sur la base du mécanisme d'action de l'olaparib, Lynparza ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception

efficace au cours du traitement et pendant 1 mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza. (Voir paragraphe précédent « Femmes en âge de procréer / contraception chez les femmes » pour plus d'informations sur l'utilisation des méthodes de contraception et les tests de grossesse).

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le traitement par Lynparza en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant Lynparza en monothérapie ($\geq 10\%$) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une douleur abdominale haute, une toux, une dyspnée, une anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie et une leucopénie.

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 1 826 patientes porteuses de tumeurs solides traitées 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 patientes traitées par Lynparza en monothérapie où l'exposition des patientes 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 tous grades CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie ^a , Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , leucopénie ^a Fréquent Lymphopénie ^a	Très fréquent Anémie ^a Fréquent Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , Leucopénie ^a Peu fréquent Lymphopénie ^a
Affections du système immunitaire	Fréquent Éruption cutanée ^a Peu fréquent Hypersensibilité ^a , Dermatite ^a	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Diminution de l'appétit	Peu fréquent Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie	Peu fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Toux ^a , Dyspnée ^a	Fréquent Dyspnée^a Peu fréquent Toux ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie, Douleur abdominale haute Fréquent Stomatite ^a	Fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées Peu fréquent Stomatite ^a , Douleur abdominale haute
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent Fatigue (y compris asthénie)
Investigations	Fréquent Augmentation de la créatininémie Peu fréquent Augmentation du volume globulaire moyen ^b	Peu fréquent Augmentation de la créatininémie

^a Anémie inclut les termes préférés (TP) suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, anémie normochrome, anémie normocytaire normochrome, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges ; Neutropénie inclut les PT suivants : agranulocytose, neutropénie fébrile, diminution du nombre de granulocytes, granulocytopénie, neutropénie idiopathique, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique et diminution du nombre de neutrophiles ; Thrombocytopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de plaquettes, diminution de la production de plaquettes, diminution du plaquetocrite 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 B, diminution du nombre de lymphocytes, lymphopénie et diminution du nombre de lymphocytes T ; Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive ; Éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption avec exfoliation, érythème généralisé, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse ; Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité ; Dermatite inclut les PT suivants : dermatite, dermatite

allergique et dermatite exfoliante. Dyspnée inclut les PT suivants : dyspnée et dyspnée d'effort ; Stomatite inclut les PT suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite.

^b Représente l'incidence des résultats biologiques d'augmentation du volume globulaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale) et non des effets indésirables rapportés.

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 32,8 % (15,8 % 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 15,0 %, 10,1 % et 1,7 %. Parmi les patientes traitées par l'olaparib, 20,9 % ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 20 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis).

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

La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Autres résultats biologiques

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

Nausées et vomissements

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

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet

indésirable suspecté directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

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 patientes 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 de la patiente 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 répllication, cela conduit à des cassures double brin (CDBs) de l'ADN quand les fourches de répllication rencontrent l'adduit PARP-ADN. Dans les cellules normales, la voie de réparation par recombinaison homologue (HRR : *Homologous recombination repair*) est efficace pour réparer ces CDBs de l'ADN. Dans les cancers ne présentant pas des composants fonctionnels de l'HRR, tels que BRCA1 ou 2, les CDBs de l'ADN ne peuvent pas être réparées fidèlement ou efficacement. À la place de cela, des voies alternatives et sujettes à l'erreur sont activées, comme la voie classique de jonction des extrémités non homologues (NHEJ : *Non-Homologous End Joining*), conduisant à une augmentation de l'instabilité génomique. Après un certain nombre de cycles de répllication, l'instabilité génomique peut atteindre des niveaux trop importants et entraîner la mort des cellules cancéreuses, étant donné que les cellules cancéreuses ont déjà une quantité élevée d'ADN endommagé par rapport aux cellules normales. En l'absence de mutations de BRCA1 ou de BRCA2, la voie HRR peut être compromise par d'autres mécanismes, même si l'aberrance en cause et la pénétrance ne sont pas totalement élucidées. L'absence de voie HRR totalement fonctionnelle est l'un des déterminants clés de la sensibilité au platine dans le cancer de l'ovaire et d'autres cancers.

Sur des modèles *in vivo* ayant un déficit des gènes BRCA1/2, l'olaparib donné après un traitement par platine a entraîné un retard dans la progression tumorale et une augmentation de la survie globale en comparaison au traitement par platine seul, en corrélation avec la période de traitement d'entretien par l'olaparib.

Détection d'une mutation des gènes BRCA1/2

En cas de détermination du statut mutationnel des gènes BRCA1/2, celle-ci doit être réalisée par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée.

Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations des gènes de prédisposition au cancer du sein 1/2 (BRCA1/2) doit être effectué conformément aux réglementations locales.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement d'entretien pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade avancé nouvellement diagnostiqué :

Étude SOLO1

La sécurité et l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. L'étude a

évalué l'efficacité de Lynparza (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) en traitement d'entretien en comparaison avec un placebo dans le cancer de l'ovaire séreux ou endométrioïde de haut grade avec mutation du gène *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*) au stade avancé (stade FIGO III-IV). 391 patientes ont été randomisées dans cette étude à raison de 2/1 : 260 olaparib et 131 placebo). Les patientes incluses devaient présenter une réponse (RC [réponse complète] ou RP [réponse partielle]) sans augmentation des taux de CA-125 suite à une chirurgie cytoréductive et une première ligne de chimiothérapie contenant du platine. Les patientes ont été stratifiées selon la réponse à la première ligne de chimiothérapie contenant du platine (RC ou RP). Le traitement a été poursuivi pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Pour les patientes qui sont restées en réponse clinique complète (à savoir aucun signe radiologique de la maladie), la durée maximale du traitement était de 2 ans ; toutefois, les patientes qui présentaient des signes de maladie restant stable (à savoir aucun signe de progression de la maladie) pouvaient continuer à recevoir Lynparza au-delà de 2 ans.

Les patientes présentant des mutations des gènes *BRCA* ont été identifiées de manière prospective soit par un test sur la lignée germinale dans le sang avec un test local ou le test Myriad central, soit par un test sur un échantillon tumoral avec un test local. Le statut *BRCAm* des patientes incluses via le test local a été confirmé rétrospectivement par Myriad. Le test rétrospectif des patientes ayant des échantillons tumoraux disponibles a été réalisé à l'aide du test tumoral Foundation Medicine, qui n'était pas disponible au moment de l'inclusion pour SOLO1.

Dans SOLO1, 389 patientes étaient porteuses d'une mutation germinale du gène *BRCA1/2* et 2 d'une mutation somatique du gène *BRCA1/2*. Ces 2 patientes ont été recrutées sur la base d'un test tumoral local ; ces patientes ont par la suite été signalées comme non porteuses d'une mutation germinale par Myriad mais signalées comme porteuses d'une mutation *BRCA* par Foundation Medicine.

Les caractéristiques à l'inclusion et démographiques étaient généralement bien équilibrées entre les bras olaparib et placebo. L'âge médian était de 53 ans dans les deux bras. Le cancer de l'ovaire était la tumeur primaire chez 85 % des patientes. Le type histologique séreux était le plus fréquent (96 %), l'histologie endométrioïde a été rapportée chez 2 % des patientes. La plupart des patientes avaient un statut de performance ECOG 0 (78 %). Toutes les patientes avaient reçu une première ligne de chimiothérapie à base de platine ; la réponse à la chimiothérapie antérieure avec platine était complète chez 82 % des patientes et partielle chez 18 % des patientes. Quarante-trois pour cent (93 %) des patientes avaient été randomisées dans les 8 semaines suivant leur dernière dose de chimiothérapie à base de platine. L'étude a exclu les patientes qui avaient été traitées par du bévacicumab. Par conséquent, il n'existe pas de donnée d'efficacité et de sécurité chez des patientes traitées précédemment par du bévacicumab.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) définie comme le temps entre la randomisation et la progression, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1, ou le décès. Les critères secondaires d'efficacité étaient le temps entre la randomisation et la seconde progression ou le décès (SSP2) ; la survie globale (SG), le temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement ou le décès (TDT), le temps entre la randomisation et le premier traitement anticancéreux suivant ou le décès (TFST) et la qualité de vie liée à la santé (HRQoL : *health related quality of life*). Les patientes avaient des évaluations tumorales à l'inclusion puis toutes les 12 semaines pendant 3 ans, puis toutes les 24 semaines en fonction de la date de randomisation, jusqu'à progression objective sur le plan radiologique de la maladie.

Un résumé des résultats de l'objectif principal pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire *BRCA1/2m* au stade avancé dans l'étude SOLO1 est présenté dans le Tableau 2 et la Figure 1.

Tableau 2 Résumé des résultats de l'objectif principal pour les patientes nouvellement diagnostiquées atteintes d'un cancer de l'ovaire *BRCA1/2m* au stade avancé dans l'étude SOLO1

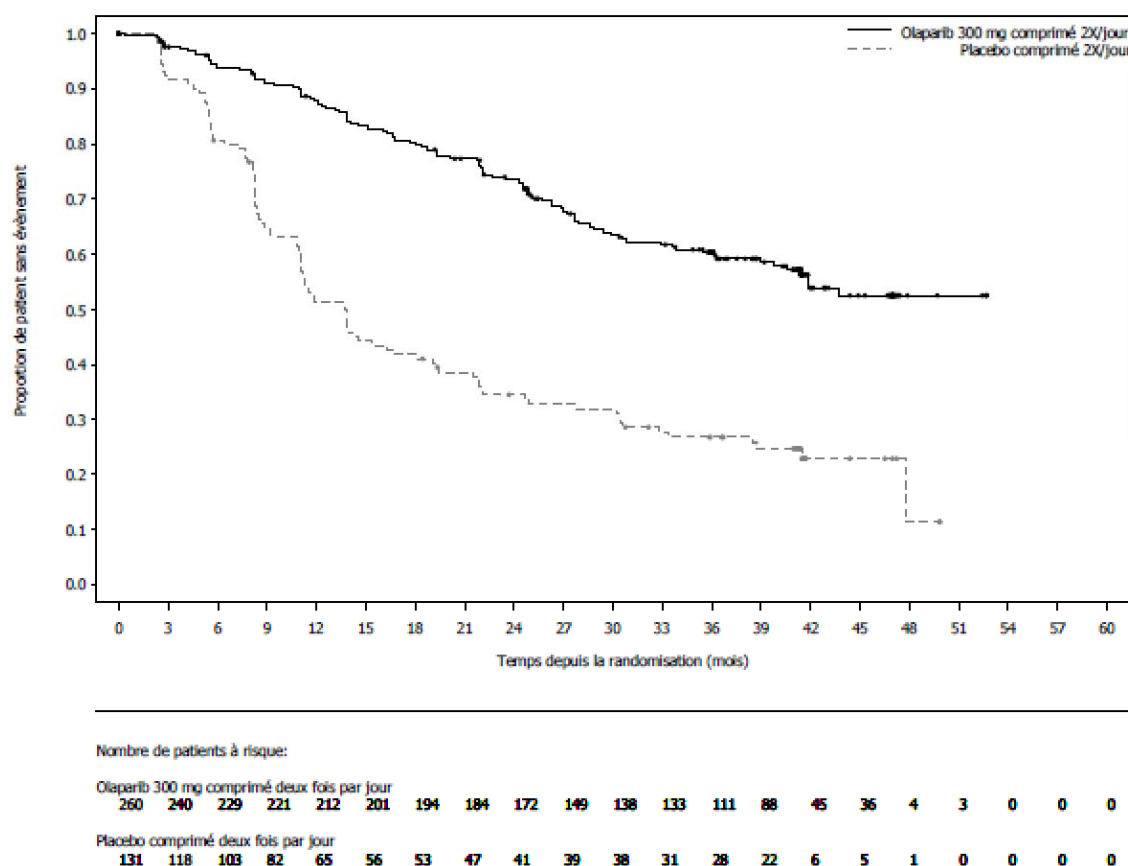
	Olaparib 300 mg deux fois par jour	Placebo
SSP (maturité 51%)		
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	102/260 (39)	96/131 (73)
Durée médiane (mois)	NA	13,8
Survie sans progression à 12 mois (%) ^a	88	51
Survie sans progression à 24 mois (%) ^a	74	35
Survie sans progression à 36 mois (%) ^a	60	27
HR (IC à 95 %) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Valeur de p (situation bilatérale)	p<0,0001	

^a Estimations de Kaplan-Meier

^b Une valeur < 1 est en faveur de l'olaparib. L'analyse a été réalisée au moyen d'un modèle des risques proportionnels de Cox y compris la réponse à la chimiothérapie précédente à base de platine (RC ou RP) comme covariable.

NA non atteinte ; IC intervalle de confiance ; SSP survie sans progression.

Figure 1 SOLO1 : courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire BRCA1/2m avancé nouvellement diagnostiqué (maturité 51 % - évaluation de l'investigateur)



L'évaluation par l'investigateur de la SSP a été confirmée par l'analyse en aveugle par un comité de revue radiologique indépendant (BICR) (HR 0,28 ; IC à 95 % 0,20-0,39 ; p < 0,0001 ; médiane non atteinte pour olaparib versus 14,1 mois pour le placebo).

Un résumé des résultats des objectifs secondaires chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire BRCA1/2m au stade avancé dans l'étude SOLO1 est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 Résumé des principaux résultats des objectifs secondaires chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire BRCA1/2m au stade avancé dans l'étude SOLO1

	Olaparib 300 mg deux fois par jour	Placebo
SSP2 (maturité 31 %)		
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	69/260 (27)	52/131 (40)
Durée médiane (mois)	NA	41,9
HR (IC à 95) ^a	0,50 (0,35-0,72)	
Valeur de p (situation bilatérale)	p=0,0002	
Analyse intermédiaire de la SG (maturité 21 %)		
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%)	55/260 (21)	27/131 (21) ^b
Durée médiane (mois)	NA	NA
HR (IC à 95 %) ^a	0,95 (0,60-1,53)	

	Olaparib 300 mg deux fois par jour	Placebo
Valeur de p (situation bilatérale)	p=0,8903	
TFST (maturité 49 %)		
Nombre d'événements/nombre total de patientes (%) (%)	99/260 (38)	94/131 (72)
Durée médiane (mois)	51,8	15,1
HR (IC à 95 %) ^a	0,30 (0,22-0,40)	
Valeur* de p (situation bilatérale)	p<0,0001	

^a Une valeur < 1 est en faveur de l'olaparib. L'analyse a été réalisée au moyen d'un modèle des risques proportionnels de Cox y compris la réponse à la chimiothérapie précédente à base de platine (RC ou RP) comme covariable.

^b Parmi les 94 patientes du bras placebo ayant reçu un traitement ultérieur, 49 (52 %) ont reçu un inhibiteur de PARP.

* Pas de contrôle afin de tenir compte des analyses multiples.

NA non atteinte ; IC intervalle de confiance ; SSP2 temps jusqu'à la seconde progression ou le décès ; TFST temps entre la randomisation et le début du premier traitement anticancéreux suivant ou le décès ; SG survie globale.

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

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'UGT2B7 ou des CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 et il n'est pas attendu d'inhibition dépendante du temps cliniquement significative d'une de ces enzymes CYP. L'olaparib a inhibé l'UGT1A1 *in vitro*, toutefois, les simulations PBPK suggèrent que cette inhibition n'est pas cliniquement importante. *In vitro*, l'olaparib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp, mais cela ne devrait toutefois pas être cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

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

Élimination

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

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

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

Toxicité de doses répétées

Dans les études de toxicité de doses répétées d'une durée maximale de 6 mois conduites chez les rats et les chiens, des doses orales quotidiennes d'olaparib ont été bien tolérées. Le principal organe cible de la toxicité dans les deux espèces a été la moelle osseuse, avec des modifications associées

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

Toxicologie sur la reproduction

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

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

Carcinogénicité

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

6. 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

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Présentations :

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 TEMPORAIRE D'UTILISATION

ASTRAZENECA

TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

8. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 016 0 7 : Plaquette non perforée en aluminium/aluminium contenant 8 comprimés pelliculés (2 boîtes de 56).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

Date de première autorisation: {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE.

Prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

AVARA REIMS PHARMACEUTICALS SERVICES

Parc industriel La Pompelle
Chemin de Vrilly
51000 Reims
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE.

Prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Cette ATU est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) prévu à l'article R 5121.70 du code de la santé publique

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet

E. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Copovidone	230 mg
Silice colloïdale anhydre	4,00 mg
Mannitol	58,67 mg
Stéaryl fumarate de sodium	4,00 mg
Hydromellose.....	8,75 mg
Macrogol 400	0,88 mg
Dioxyde de titane	3,74 mg
Oxyde de fer jaune	0,64 mg
Eau purifiée	qsp

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur (boîte) - pack ATU

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
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

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

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 TEMPORAIRE D'UTILISATION

Titulaire

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Exploitant

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Médicament autorisé N° : 34009 589 016 0 7

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.

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage multiple extérieur (boîte) – PACK COMMERCIAL (avec Blue Box)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés
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

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

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

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 DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 SÖDERTÄLJE
SUEDE

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

Médicament autorisé N° : EU/1/14/959/003

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte intérieure - PACK COMMERCIAL (sans Blue box)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés
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

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE 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 {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 DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

ASTRAZENECA AB
SE-151 85 SÖDERTÄLJE
SUEDE

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

Médicament autorisé N° : EU/1/14/959/003

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lynparza 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

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.

Notice destinée aux patientes

Dénomination du médicament

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

Olaparib

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traitée, son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants 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 ATU spécifique à votre situation. Avant de prendre ce médicament, lisez attentivement cette dernière notice: 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 à l'aide du formulaire signalement-patiente d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Qu'est-ce que Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé et comment fonctionne-t-il

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

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

la réponse à la chimiothérapie à base de platine, ou

la recherche des gènes défectueux de réparation de l'ADN, tels que les gènes *BRCA* (BReast Cancer ou gène du cancer du sein).

Dans quel cas Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé est-il utilisé

Lynparza est utilisé :

pour le traitement d'un type de cancer de l'ovaire (avec mutation du gène *BRCA*) nouvellement diagnostiqué. Il peut être utilisé une fois que le cancer a répondu au traitement par chimiothérapie standard à base de platine.

Un test est utilisé pour déterminer si vous êtes atteinte d'un cancer de l'ovaire avec mutation du gène *BRCA*.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique à l'olaparib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous allaitez (voir la rubrique 2 ci-dessous pour plus d'informations).

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

Avertissements et précautions

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

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

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

Tests et contrôles

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

Vous aurez un test sanguin :

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

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

Autres médicaments et Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé

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

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

- d'autres médicaments anticancéreux
- un vaccin ou un médicament qui affaiblit le système immunitaire, car vous devrez peut-être être surveillée de manière étroite
- itraconazole, fluconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques
- téliclithromycine, 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 100 mg, comprimé pelliculé avec des boissons

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

Contraception, grossesse et allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé contient du sodium

Lynparza contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT PRENDRE LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ?

Votre médecin vous a prescrit Lynparza comprimé pelliculé. Sachez toutefois que Lynparza se présente également en gélule de 50 mg.

Les doses de Lynparza comprimés et gélules ne sont pas les mêmes.

La prise d'une dose erronée ou d'une gélule à la place d'un comprimé pourrait conduire à ce que Lynparza n'agisse pas correctement ou entraîne davantage d'effets indésirables.

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

Comment prendre ce médicament

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

Quelle quantité prendre

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

Votre médecin peut vous prescrire une dose différente :

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

Si vous avez pris plus de Lynparza 100 mg, comprimé pelliculé 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 100 mg, comprimé pelliculé

Si vous oubliez de prendre Lynparza, prenez la dose normale suivante au moment habituel. Ne prenez pas de dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS 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 de fatigue, pâleur de la peau ou battements cardiaques rapides – il peut s'agir des symptômes d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie).

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

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

Les autres effets indésirables incluent :

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

- nausées
- vomissements
- sensation de fatigue ou de faiblesse

- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)
- douleur dans la région de l'estomac sous les côtes (douleur abdominale haute)
- 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.

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)

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

- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie) – vous pourriez remarquer les symptômes suivants :
- ecchymoses ou saignements pendant une durée plus longue que d'habitude lorsque vous vous blessez
- faible nombre de globules blancs (leucopénie ou neutropénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre

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

- faible nombre de globules blancs (lymphopénie) pouvant diminuer votre capacité à combattre les infections et pouvant être associé à une fièvre
- augmentation de la créatininémie – ce test est utilisé pour vérifier le fonctionnement de vos reins.

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

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

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

Si vous ressentez un des effets 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 déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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.ansm.sante.fr

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

5. COMMENT CONSERVER LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé ?

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 l'olaparib.

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

Les autres composants (excipients) sont :

- Noyau du comprimé : copovidone, silice colloïdale anhydre, mannitol, stéaryl fumarate de sodium.
- Pelliculage du comprimé : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).
- Voir rubrique 2 « Lynparza contient du sodium ».

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

ASTRAZENECA

TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Fabricant de l'autorisation temporaire d'utilisation

AVARA REIMS PHARMACEUTICALS SERVICES

Parc industriel La Pompelle
Chemin de Vrilly
51000 Reims
France

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

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

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).