

**MONOGRAPHIE**  
**AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

 LYNPARZA®

capsules d'olaparib

50 mg

Antinéoplasique

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga (Ontario)  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de préparation : 2 juin 2020

Numéro de contrôle : 229268

LYNPARZA® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	19
SURDOSAGE .....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	28
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ÉTUDES CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	34
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	41

 **LYNPARZA®**

capsules d'olaparib

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	capsule à 50 mg	Acétate de potassium, dioxyde de titane (E171), gomme gellane (E418), gomme laque, hypromellose, macrogol-32 glycérides lauriques, oxyde de fer noir (E172)

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

LYNPARZA (capsules d'olaparib) est indiqué :

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

Une récurrence sensible aux sels de platine est définie comme une maladie qui progresse au moins 6 mois après la fin de la dernière chimiothérapie à base de sels de platine.

L'autorisation de mise en marché a été fondée sur les résultats d'une étude de phase II à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (étude 19) montrant que LYNPARZA est supérieur au placebo dans l'allongement de la survie sans progression (SSP) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine avec mutation de *BRCA*, selon l'évaluation du chercheur au moyen des critères RECIST 1.0 (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Les patientes doivent avoir la confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation d'un gène de susceptibilité au cancer du sein (*BRCA* germinale ou somatique) avant l'instauration du traitement par LYNPARZA (capsules d'olaparib). Le statut mutationnel de *BRCA* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté au moyen d'une méthode validée.

### **Programme de distribution contrôlée pour les capsules LYNPARZA**

Les capsules LYNPARZA ne sont fournies que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée, et les patientes doivent être inscrites au programme de soutien aux patients en oncologie d'AstraZeneca pour continuer de recevoir les capsules LYNPARZA. Pour de plus amples renseignements, veuillez composer le numéro sans frais 1-877-280-6208. Les médecins et les personnes qui distribuent les médicaments devraient encourager leurs patientes à s'inscrire au programme de soutien aux patients en oncologie d'AstraZeneca pour obtenir des conseils additionnels et un suivi afin de réduire le risque d'erreurs de médication étant donné que la préparation en comprimés est également offerte et qu'il y a des différences entre chacune des préparations sur le plan de la posologie et de la biodisponibilité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Risque d'erreur de médication).

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Il y a peu de données cliniques chez les patientes âgées de 65 ans et plus.

### **Enfants et adolescents (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de LYNPARZA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Patientes ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa préparation ou à un composant de la capsule. Voir la section de la monographie intitulée Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

- Le traitement par LYNPARZA (olaparib) doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.
- Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA) ont été signalés chez des patientes exposées à LYNPARZA. La majorité des cas rapportés ont été mortels. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse)
- Des cas de pneumonite ont été rapportés chez un petit nombre de patientes traitées par LYNPARZA, et certains ont été mortels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire).
- Il existe un risque d'erreurs de médication entre les capsules et les comprimés LYNPARZA. Afin d'éviter les erreurs de médication, les prescripteurs doivent préciser la préparation et la posologie de LYNPARZA sur chaque ordonnance. Il ne faut pas remplacer les capsules LYNPARZA par des comprimés LYNPARZA à teneur

équivalente en milligrammes, en raison de différences dans l'administration et la biodisponibilité des deux formes pharmaceutiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques pour les capsules).

- LYNPARZA pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

## Généralités

### Interactions avec d'autres produits médicaux

L'administration de LYNPARZA en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose de LYNPARZA doit être réduite.

L'administration de LYNPARZA en concomitance avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée. Si une patiente recevant déjà LYNPARZA doit recevoir un traitement par un inducteur puissant ou modéré du CYP3A, le prescripteur doit être conscient que l'efficacité de LYNPARZA peut être considérablement réduite.

Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

La fréquence des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA) chez les patients traités par LYNPARZA en monothérapie dans les essais cliniques, y compris durant le suivi de la survie à long terme, était < 1,5 % et la majorité de ces événements ont eu une issue fatale. Tous les patients présentaient des facteurs susceptibles de contribuer à l'apparition d'un SMD/d'une LMA, étant donné qu'ils avaient reçu une chimiothérapie antérieure par des agents à base de sels de platine. Un grand nombre d'entre eux avaient également reçu d'autres traitements provoquant des lésions à l'ADN. La majorité des cas ont été rapportés chez des porteurs d'une mutation germinale du gène *BRCA* et certains des patients avaient des antécédents de plus d'une tumeur maligne primitive ou de dysplasie de la moelle osseuse. Si un SDM et/ou une LAM, ou d'autres troubles hématologiques clonaux, sont confirmés au cours du traitement par LYNPARZA, il est recommandé de mettre fin au traitement par LYNPARZA et d'administrer le traitement approprié.

### **Hématologie**

Des cas d'effets toxiques hématologiques ont été signalés chez des patients traités par LYNPARZA; il s'agissait entre autres de diagnostics cliniques et/ou de cas fondés sur des analyses de laboratoire d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopénie et de lymphopénie de gravité généralement légère ou modérée (grade 1 ou 2 des CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]). Des effets toxiques de grade 3 ou plus élevé ont été signalés, notamment des cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique associé à une thrombocytopénie. Les patients ne doivent pas commencer le traitement par LYNPARZA avant de s'être rétablis des effets toxiques hématologiques causés par le traitement

anticancéreux précédent (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être  $\leq$  grade 1 des CTCAE). Des examens initiaux par hémogramme suivis d'une surveillance mensuelle sont recommandés pendant les 12 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite pour déceler les variations d'importance clinique de tout paramètre au cours du traitement.

En cas d'apparition d'effets toxiques hématologiques graves ou d'une dépendance aux transfusions sanguines, le traitement par LYNPARZA doit être interrompu et les tests hématologiques appropriés doivent être effectués. Si les paramètres sanguins sont toujours cliniquement anormaux quatre semaines après l'interruption de l'administration de LYNPARZA, une analyse de la moelle osseuse et/ou une analyse cytogénétique du sang sont recommandées.

### **Appareil respiratoire**

Des cas de pneumonite (grade 3 ou supérieur) ont été rapportés chez  $< 1,0$  % des patients traités par LYNPARZA en monothérapie dans les études cliniques. Les rapports de pneumonite ne présentaient aucune caractéristique clinique constante et le lien de causalité n'était pas clair en raison de la présence d'un certain nombre de facteurs de prédisposition (cancer et/ou métastases pulmonaires, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents de tabagisme et/ou chimiothérapie et radiothérapie antérieures). Lorsque LYNPARZA a été utilisé en association avec d'autres traitements lors des études cliniques, des manifestations ayant entraîné la mort se sont produites. S'il y a apparition ou aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre ou détection d'une anomalie à la radiographie thoracique, il faut interrompre le traitement par LYNPARZA et procéder rapidement aux examens nécessaires. Si une pneumonite est confirmée, il faut interrompre l'administration de LYNPARZA et entreprendre le traitement approprié.

### **Reproduction**

#### Toxicité embryofœtale

D'après son mode d'action (inhibition de la PARP), LYNPARZA pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Des études chez le rat ont montré que l'olaparib provoquait de la toxicité embryofœtale, entre autres, des augmentations des pertes post-implantatoires et des effets tératogènes à des expositions inférieures à celles des patientes recevant LYNPARZA à la dose de 400 mg deux fois par jour recommandée chez l'humain (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; TOXICOLOGIE).

### **Populations particulières**

#### Insuffisance hépatique

Les résultats d'une étude pharmacocinétique n'ayant révélé aucun changement d'importance clinique dans l'exposition en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, LYNPARZA (capsules d'olaparib) peut être administré en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) sans ajustement posologique. LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh),

étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas été étudiées dans ces cas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE).

#### Insuffisance rénale

Selon une modélisation pharmacocinétique, la dose quotidienne totale réduite recommandée de LYNPARZA (capsules d'olaparib) est de 600 mg, prise sous forme de 6 capsules à 50 mg deux fois par jour dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (clairance de la créatinine de  $\leq 30$  mL/min) étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées dans ces cas. LYNPARZA peut être administré en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) sans ajustement posologique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

#### Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation de LYNPARZA chez les femmes enceintes. LYNPARZA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison de ses effets potentiellement tératogènes, génotoxiques et létaux chez l'embryon et le fœtus (voir TOXICOLOGIE).

Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend LYNPARZA, elle doit être informée des risques possibles pour le fœtus ainsi que du risque potentiel de fausse couche.

#### Contraception et test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant un mois après la dernière dose de LYNPARZA en raison de son potentiel tératogène et génotoxique. Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes aptes à procréer avant le traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et un mois après la dernière dose de LYNPARZA.

#### Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de LYNPARZA chez les femmes qui allaitent. L'excrétion de LYNPARZA dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux ou chez les mères qui allaitent. Il est recommandé que les mères s'abstiennent d'allaiter durant le traitement par LYNPARZA et pendant un mois après la dernière dose de LYNPARZA.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

#### Analyse des gènes *BRCA*

Les patientes doivent avoir la confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation délétère ou présumée délétère d'un gène de susceptibilité au cancer du sein (mutation du *BRCA* germlinal ou somatique) avant l'instauration du traitement par LYNPARZA. Le statut mutationnel de *BRCA* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté au moyen d'une méthode validée.

## Tests hématologiques

Des examens initiaux par hémogramme suivis d'une surveillance mensuelle sont recommandés pendant les 12 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite pour déceler les variations d'importance clinique de tout paramètre au cours du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

En cas d'apparition d'effets toxiques hématologiques graves ou d'une dépendance aux transfusions sanguines, le traitement par LYNPARZA doit être interrompu et les tests hématologiques appropriés doivent être effectués. Si les paramètres sanguins sont toujours cliniquement anormaux quatre semaines après l'interruption de l'administration de LYNPARZA, une analyse de la moelle osseuse et/ou une analyse cytogénétique du sang sont recommandées.

## Test de grossesse

Un test de grossesse doit être effectué chez toutes les femmes aptes à procréer avant le traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et un mois après la dernière dose de LYNPARZA.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Liste sous forme de tableau présentant les effets indésirables observés au cours des études cliniques groupées**

L'innocuité de LYNPARZA (olaparib) a été évaluée à partir d'un ensemble de données groupées sur l'innocuité obtenues de 2095 patients atteints de tumeurs solides et traités par LYNPARZA en monothérapie (capsules et comprimés) à la dose recommandée dans le cadre d'essais cliniques. Les profils d'innocuité globaux des deux formes pharmaceutiques sont semblables.

Les effets indésirables (EI) les plus souvent rapportés (chez  $\geq 20$  % des patients) dans les études groupées sur LYNPARZA en monothérapie (n = 2095) ont été les nausées, la fatigue (y compris l'asthénie), les vomissements, l'anémie, la diarrhée et la diminution de l'appétit. Ces effets étaient généralement de grade 1 ou 2 des CTCAE, de nature intermittente et pris en charge par des mesures de soutien standards ou par une modification de la dose de LYNPARZA. Les EI de grade  $\geq 3$  des CTCAE les plus souvent rapportés (chez  $\geq 1$  % des patients) ont été les suivants : anémie, fatigue (y compris asthénie), neutropénie, douleur abdominale, leucopénie, vomissements, diminution du nombre de neutrophiles, thrombocytopénie, nausées, diarrhée, dyspnée, diminution du nombre de globules blancs et diminution du taux d'hémoglobine.

Les manifestations indésirables graves les plus souvent rapportées (chez  $\geq 1$  % des patients) ont été les suivantes : anémie (4,2 %), douleur abdominale (1,1 %), vomissements (1,1 %) et occlusion de l'intestin grêle (1,0 %).



Les nausées ont généralement été signalées très tôt, la première occurrence se produisant au cours du premier mois de traitement par LYNPARZA chez la majorité des patients touchés. Les vomissements ont été rapportés tôt, la première occurrence se produisant au cours des deux premiers mois de traitement par LYNPARZA chez la majorité des patients touchés. La plupart des manifestations se sont atténuées au fil du temps durant la poursuite du traitement par LYNPARZA sans qu'une intervention médicale ne soit nécessaire.

La fréquence globale des manifestations indésirables entraînant un arrêt du traitement par LYNPARZA a été de 7,0 %. La fréquence des effets indésirables (survenus chez > 0,2 % des patients) entraînant l'arrêt du traitement par LYNPARZA était : anémie (1,2 %), nausées (0,7 %), vomissements (0,6 %), fatigue (y compris asthénie) (0,5 %), thrombocytopénie (0,4 %) et neutropénie (0,3 %).

#### Effets toxiques hématologiques

L'anémie a été l'effet indésirable de grade  $\geq 3$  des CTCAE le plus souvent rapporté lors des études cliniques, la première occurrence se produisant généralement au cours des 3 premiers mois du traitement. Une relation entre la réponse liée à l'exposition à LYNPARZA (olaparib) et des baisses du taux d'hémoglobine a été démontrée. Les autres effets toxiques hématologiques ont été généralement de grade 1 ou 2 des CTCAE; cependant, des cas de manifestations indésirables de grade 3 et plus des CTCAE ont été signalés.

La fréquence des hausses du volume globulaire moyen de faible à normal au départ jusqu'à une valeur dépassant la limite supérieure de la normale se situe à environ 55 %. Les taux élevés ont semblé revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblaient entraîner aucune conséquence clinique.

#### Autres observations relatives aux résultats de laboratoire

Les données d'une étude à double insu contrôlée par placebo ont révélé une augmentation médiane du taux sanguin de créatinine pouvant atteindre 23 % par rapport au départ, demeurant constante au fil du temps et revenant aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, sans séquelle clinique apparente. Au départ, 90 % des patientes avaient un taux de créatinine de grade 0 des CTCAE et 10 %, un taux de grade 1 des CTCAE.

#### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

## Étude 19

L'étude 19 est une étude de phase II à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo concernant une dose d'olaparib sous forme de capsule à raison de 400 mg deux fois par jour en traitement d'entretien en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux récidivant et sensible aux sels de platine (étude 19, N = 264 [n = 136 sous olaparib et n = 128 sous placebo]). La durée médiane totale de traitement pour l'ensemble des patients était de 8,7 mois dans le groupe traité par l'olaparib et de 4,6 mois dans le groupe sous placebo.

Le [tableau 1](#) présente les effets indésirables associés aux capsules LYNPARZA de l'étude 19 (étude déterminante), et leur fréquence, sans égard à la causalité.

**Tableau 1 Effets indésirables dans l'étude 19 (ensemble de l'analyse de l'innocuité)**

Terme privilégié	LYNPARZA en capsules à raison de 400 mg deux fois par jour n = 136		Placebo n = 128	
	Tous grades	Grade 3 et plus	Tous grades	Grade 3 et plus
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques</b>				
Anémie <sup>a</sup>	31 (22,8)	10 (7,4)	9 (7,0)	1 (0,8)
Neutropénie <sup>a</sup>	7 (5,1)	5 (3,7)	7 (5,5)	2 (1,6)
Thrombocytopénie <sup>a</sup>	5 (3,7)	1 (0,7)	3 (2,3)	0
Leucopénie <sup>a</sup>	3 (2,2)	3 (2,2)	2 (1,6)	0
Lymphopénie <sup>a</sup>	1 (0,7)	0	0	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	96 (70,6)	3 (2,2)	46 (35,9)	0
Vomissements	48 (35,3)	3 (2,2)	18 (14,1)	1 (0,8)
Diarrhée	37 (27,2)	3 (2,2)	31 (24,2)	3 (2,3)
Dyspepsie	27 (19,9)	0	11 (8,6)	0
Douleurs abdominale hautes	25 (18,4)	0	11 (8,6)	1 (0,8)
Stomatite	12 (8,8)	0	4 (3,1)	0
<b>Troubles généralisés</b>				
Fatigue (y compris asthénie)	86 (63,2)	12 (8,8)	59 (46,1)	4 (3,1)
<b>Examens</b>				

**Tableau 1 Effets indésirables dans l'étude 19 (ensemble de l'analyse de l'innocuité)**

Terme privilégié	LYNPARZA en capsules à raison de 400 mg deux fois par jour n = 136		Placebo n = 128	
	Tous grades	Grade 3 et plus	Tous grades	Grade 3 et plus
Hausse de la créatininémie	9 (6,6)	0	2 (1,6)	0
Hausse du volume globulaire moyen	0	0	0	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	29 (21,3)	0	17 (13,3)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	29 (21,3)	0	17 (13,3)	1 (0,8)
Dysgueusie	22 (16,2)	0	8 (6,3)	0
Étourdissements	21 (15,4)	0	9 (7,0)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux <sup>a</sup>	27 (19,9)	0	13 (10,2)	0

a Représente un terme groupé.

Le tableau comprend les EI dont la date d'apparition se situe entre la date de la première dose et 30 jours après la date de la dernière dose du traitement à l'étude.

La gravité des manifestations indésirables a été établie selon les CTCAE version 3. MedDRA, version 19.

Les manifestations indésirables ayant plus souvent entraîné une modification de la dose étaient les suivantes : nausées (10,3 %), vomissements (10,3 %), fatigue (8,8 %), anémie (6,6 %), diarrhée (4,4 %), douleur abdominale (3,7 %), dyspnée (2,9 %), asthénie (2,9 %), neutropénie (2,9 %), leucopénie (2,2 %) et thrombocytopénie (2,2 %).

### Manifestations indésirables graves

Dans l'étude 19, les manifestations indésirables les plus souvent signalées ( $\geq 1$  %) chez les patientes traitées par 400 mg d'olaparib deux fois par jour en traitement d'entretien ont été les suivantes : anémie (2,2 %), pancytopenie (1,5 %), constipation (1,5 %), occlusion de l'intestin grêle (1,5 %), fracture du fémur (1,5 %) et dyspnée (1,5 %).

### Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Un résumé de la fréquence des examens de laboratoire anormaux associés au traitement par LYNPARZA est présenté au [tableau 2](#).

**Tableau 2 Résultats d'analyses anormaux rapportés chez  $\geq 25$  % des patientes de l'étude 19**

Paramètre de laboratoire <sup>a</sup>	Capsules LYNPARZA n = 136		Placebo n = 129	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Baisse de l'hémoglobine	82	8	58	1
Baisse des lymphocytes	52	10	32	3
Baisse du nombre absolu de neutrophiles	47	7	40	2
Baisse des leucocytes	58	4	37	2
Baisse des plaquettes	36	4	18	0
Hausse de la créatininémie	45	0	14	0
Hausse du volume globulaire moyen <sup>b</sup>	82	-	51	-

a Les patientes ayant des résultats d'analyses de grade 1 des CTCAE étaient admissibles aux études cliniques.

b Représente la proportion de sujets dont le volume globulaire moyen dépassait la limite supérieure de la normale (LSN).

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

### Volume globulaire moyen (VGM)

Dans l'étude 19, 82,4 % des patientes traitées par l'olaparib comparativement à 50,8 % des patientes recevant le placebo ont présenté durant le traitement un VGM dépassant la limite supérieure de la normale (LSN), indépendamment de leur VGM au départ. Au départ, 47,8 % des patientes du groupe traité par l'olaparib et 52,4 % des patientes du groupe recevant le placebo présentaient un VGM inférieur à la LSN et dans cette population, 64,6 % des patientes traitées par l'olaparib et 13,6 % de celles qui recevaient le placebo ont connu une hausse du VGM au-delà de la LSN durant le traitement. Ces valeurs ont semblé revenir en deçà de la LSN après l'arrêt du traitement et ne semblent pas avoir entraîné de conséquence clinique.

## Hausse de la créatininémie

La créatininémie médiane du groupe traité par LYNPARZA dans l'étude 19 a augmenté dans une proportion allant jusqu'à 23 % par rapport au départ, est demeurée constante au fil du temps et est revenue aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, sans séquelle clinique apparente. Au départ, 90 % des patientes affichaient des valeurs de créatininémie de grade 0 des CTCAE et chez 10 %, elles étaient de grade 1. La majorité des patientes dans cette étude avaient des taux d'urée et d'azote uréique sanguin normaux au départ et au cours du traitement.

## **Liste sous forme de tableau présentant les effets indésirables observés au cours des études cliniques groupées**

Le profil d'innocuité est basé sur des données groupées obtenues de 2095 patients atteints de tumeurs solides et traités par LYNPARZA en monothérapie à la dose recommandée dans le cadre d'essais cliniques.

Les effets indésirables suivants ont été notés dans des essais cliniques terminés et menés auprès de patients ayant reçu LYNPARZA en monothérapie et au cours desquels l'exposition des patients est connue. Dans le [tableau 3](#), les effets indésirables sont organisés selon la classe de système ou d'organe du MedDRA, puis selon le terme privilégié par le MedDRA. Dans chaque classe de système ou d'organe, les termes privilégiés sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ); et très rare ( $< 1/10\ 000$ ), y compris les rapports isolés.

**Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

<b>Classe de système ou d'organe du MedDRA</b>	<b>Terme du MedDRA</b>	<b>Descripteur CIOMS / Fréquence globale (Tous les grades des CTCAE)</b>	<b>Fréquence de grade 3 ou plus des CTCAE</b>
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Anémie <sup>a</sup>	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie <sup>a</sup>	Très fréquent	Fréquent
	Leucopénie <sup>a</sup>	Très fréquent	Fréquent
	Thrombocytopénie <sup>a</sup>	Très fréquent	Fréquent
	Lymphopénie <sup>a</sup>	Fréquent	Peu fréquent

<b>Classe de système ou d'organe du MedDRA</b>	<b>Terme du MedDRA</b>	<b>Descripteur CIOMS / Fréquence globale (Tous les grades des CTCAE)</b>	<b>Fréquence de grade 3 ou plus des CTCAE</b>
Troubles du système immunitaire	Éruption cutanée <sup>a</sup>	Fréquent	-
	Hypersensibilité <sup>a</sup>	Peu fréquent	-
	Dermatite <sup>a</sup>	Peu fréquent	-
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Étourdissements	Très fréquent	Peu fréquent
	Céphalées	Très fréquent	Peu fréquent
	Dysgueusie	Très fréquent	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux <sup>a</sup>	Très fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée <sup>a</sup>	Très fréquent	Fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	Très fréquent	Fréquent
	Diarrhée	Très fréquent	Fréquent
	Nausées	Très fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Très fréquent	-
	Stomatite <sup>a</sup>	Fréquent	Peu fréquent
	Douleurs abdominales hautes	Très fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux	Fatigue (y compris asthénie)	Très fréquent	Fréquent
Examens	Hausse de la créatininémie	Fréquent	Peu fréquent
	Hausse du volume globulaire moyen	Peu fréquent	-

<sup>a</sup> représente un terme groupé.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Les études cliniques sur LYNPARZA (olaparib) en association avec d'autres médicaments anticancéreux, y compris des agents provoquant des lésions à l'ADN, indiquent une potentialisation et une prolongation de la toxicité myélosuppressive. La dose recommandée de LYNPARZA en monothérapie ne convient pas à l'association avec d'autres médicaments anticancéreux myélosuppresseurs.

L'olaparib est principalement métabolisé par le CYP3A (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A administrés en concomitance peuvent respectivement augmenter ou diminuer la concentration plasmatique de l'olaparib.

*In vitro*, l'olaparib est un inhibiteur et un inducteur du CYP3A4 et un inducteur du CYP2B6. L'olaparib est un faible inhibiteur du CYP3A *in vivo*. Il inhibe également les protéines de transport OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments de ce tableau se base soit sur des rapports de modélisation pharmacocinétique physiologique, des études ou rapports de cas sur les interactions médicamenteuses ou des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
<b>Interactions pharmacocinétiques (médicaments qui peuvent altérer l'exposition à l'olaparib)</b>			
Puissants inhibiteurs du CYP3A (p. ex. itraconazole, clarithromycine, télithromycine, inhibiteurs de la protéase avec ritonavir ou cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir)	EC/T	Chez les patients, l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP3A augmente la $C_{max}$ moyenne et l'ASC moyenne de l'olaparib.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si LYNPARZA doit être administré en concomitance, sa dose doit être réduite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Puissants inducteurs du CYP3A (p. ex. rifampine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine)	EC/T	Chez les patients, l'administration concomitante d'un puissant inducteur du CYP3A abaisse la C <sub>max</sub> moyenne et l'ASC moyenne de l'olaparib.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si un inducteur puissant du CYP3A ne peut être évité, il est possible que LYNPARZA soit moins efficace (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil)	T	L'olaparib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A. Les inhibiteurs modérés du CYP3A peuvent augmenter l'exposition à l'olaparib lorsqu'ils sont administrés en concomitance.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si LYNPARZA doit être administré en concomitance, sa dose doit être réduite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Inducteurs modérés du CYP3A (p. ex. bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil)	T	L'olaparib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A. Les inducteurs modérés du CYP3A peuvent abaisser l'exposition à l'olaparib lorsqu'ils sont administrés en concomitance.	L'administration en concomitance n'est pas recommandée. Si un inducteur modéré du CYP3A ne peut être évité, il est possible que LYNPARZA soit moins efficace.
<b>Interactions pharmacocinétiques (médicaments dont l'exposition peut être altérée par l'olaparib)</b>			



**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP2B6 (p. ex. bupropion et éfavirenz)	T	L'olaparib induit le CYP2B6 <i>in vitro</i> ; l'olaparib peut diminuer l'exposition à des substrats du CYP2B6 administrés en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante. Les patients doivent être surveillés de près.
Substrats du CYP3A4 (p. ex. simvastatine, cisapride, cyclosporine, alcaloïdes de l'ergot, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus, quétiapine et midazolam)	T/EC	L'olaparib devrait être un faible inhibiteur du CYP3A <i>in vivo</i> ; il pourrait augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A en inhibant l'enzyme lorsqu'il est administré en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante étant donné que l'exposition aux substrats pourrait augmenter. Les patients doivent être surveillés de près (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Substrats des transporteurs d'influx hépatique OATP1B1, OCT1 (p. ex. bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines, valsartan, metformine)	T	L'olaparib inhibe l'OATP1B1 et l'OCT1 <i>in vitro</i> ; l'olaparib peut augmenter l'exposition à des substrats de ces transporteurs lorsqu'il est administré en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante, en particulier en association avec une statine. Les patients doivent être surveillés de près.

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Dénomination commune	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Substrats des transporteurs d'influx rénaux OCT2, OAT3, MATE1 et MATE2K (p. ex. furosémide, méthotrexate, metformine, cisplatine, amantadine et cimétidine)	T	L'olaparib inhibe l'OCT2, l'OAT3, la MATE1 et la MATE2K <i>in vitro</i> ; l'olaparib peut augmenter l'exposition à des substrats de ces transporteurs lorsqu'il est administré en concomitance.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante. Les patients doivent être surveillés de près.
<b>Interactions pharmacodynamiques</b>			
Agents anticancéreux myélosuppresseurs, y compris les agents provoquant des lésions à l'ADN	EC	Potentialisation et prolongation de la toxicité myélosuppressive.	La dose de LYNPARZA en monothérapie ne convient pas à l'association avec d'autres médicaments anticancéreux myélosuppresseurs.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = données théoriques/modélisation pharmacocinétique physiologique

Acronymes : MDR1 = protéine de multirésistance aux médicaments 1; OATP1B1 = polypeptide de transport d'anions organiques 1B1; OCT1 ou OCT2 = transporteur de cations organiques 1 ou 2; OAT3 = transporteur d'anions organiques 3, MATE1 ou MATE2K = protéine d'expulsion de multiples médicaments et des toxines 1 ou 2.

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Interactions médicament-aliments

L'administration avec des aliments riches en lipides a ralenti la vitesse ( $T_{max}$  médian retardé de 2 heures) et augmenté le degré d'absorption de l'olaparib (ASC moyenne accrue d'environ 20 %). Par conséquent, les patientes devraient prendre LYNPARZA au moins une heure après avoir mangé et éviter de consommer de la nourriture dans les 2 heures qui suivent la prise du médicament (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Durant le traitement par LYNPARZA, les patientes doivent éviter les pamplemousses, les caramboles, les grenades et les oranges de Séville ou le jus de ces fruits, qui sont connus pour leur effet inhibiteur sur le CYP3A, étant donné que ces fruits peuvent augmenter la concentration plasmatique d'olaparib.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

L'administration concomitante de millepertuis, un puissant inducteur du CYP3A, peut réduire l'exposition à l'olaparib et doit être évitée.

### **Interactions du médicament-examens de laboratoire**

La survenue d'interactions entre LYNPARZA et les analyses de laboratoire n'a pas été établie.

### **Interactions du médicament-mode de vie**

De l'asthénie, de la fatigue et des étourdissements ont été signalés chez des patientes recevant un traitement par LYNPARZA. Les patients qui présentent ces symptômes devraient user de prudence en conduisant ou en utilisant de la machinerie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Risque d'erreur de médication**

Il existe un risque d'erreurs de médication entre les capsules LYNPARZA et les comprimés LYNPARZA. Pour éviter ce genre d'erreur, il faut vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et distribué est bien LYNPARZA en capsules et non LYNPARZA en comprimés. Les prescripteurs doivent préciser la forme pharmaceutique et la posologie de LYNPARZA sur chaque ordonnance (voir SURDOSAGE).

### Programme de distribution contrôlée pour les capsules LYNPARZA

Les capsules LYNPARZA ne sont fournies que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée, et les patientes doivent être inscrites au programme de soutien aux patients en oncologie d'AstraZeneca pour continuer de recevoir les capsules LYNPARZA. Pour de plus amples renseignements, veuillez composer le numéro sans frais 1-877-280-6208. Les médecins et les personnes qui distribuent les médicaments devraient encourager leurs patientes à s'inscrire au programme de soutien aux patients en oncologie d'AstraZeneca pour obtenir des conseils additionnels et un suivi afin de réduire le risque d'erreurs de médication étant donné que la préparation en comprimés est également offerte et qu'il y a des différences entre chacune des préparations sur le plan de la posologie et de la biodisponibilité.

### **Considérations posologiques pour les capsules**

- ***Non-interchangeabilité entre des capsules LYNPARZA et des comprimés LYNPARZA***  
LYNPARZA (capsules d'olaparib) est également offert sous forme de comprimés d'olaparib à 100 mg et à 150 mg. Veuillez consulter le [Tableau 5](#) et la monographie des comprimés LYNPARZA pour des renseignements précis sur la posologie. Pour éviter les erreurs de substitution et le surdosage, il ne faut pas remplacer les capsules LYNPARZA par des comprimés LYNPARZA à teneur équivalente en milligrammes, en raison de différences dans l'administration et la biodisponibilité des deux formes pharmaceutiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Par conséquent, les recommandations posologiques propres à chaque préparation doivent être suivies.

- Le traitement par LYNPARZA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.
- Les patientes doivent avoir la confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation d'un gène de susceptibilité au cancer du sein (mutation de *BRCA*) (germinal ou somatique) avant l'instauration du traitement par LYNPARZA. Le statut mutationnel de *BRCA* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté au moyen d'une méthode validée.
- LYNPARZA ne doit pas être administré en association avec d'autres traitements anticancéreux.
- Il faut éviter de consommer des pamplemousses, des caramboles, des grenades et des oranges de Séville ou le jus de ces fruits, qui sont connus pour leur effet inhibiteur sur le CYP3A, pendant le traitement par LYNPARZA (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Posologie quotidienne totale recommandée pour les capsules**

La dose quotidienne totale recommandée de LYNPARZA est de 800 mg, prise en huit capsules à 50 mg deux fois par jour par voie orale.

Les capsules LYNPARZA doivent être prises à jeun (au moins 1 heure après un repas) et les patientes doivent s'abstenir de manger pendant au moins 2 heures après la prise du médicament.

Les capsules devraient être avalées entières, sans être mâchées, broyées, dissoutes ou divisées.

Les patientes doivent commencer le traitement par LYNPARZA au plus tard 8 semaines après la fin de leur dernière dose de traitement à base de sels de platine. Les patientes doivent s'être rétablies des effets toxiques hématologiques précédents avant de commencer un traitement par LYNPARZA (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être  $\leq$  grade 1 des CTCAE) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il est recommandé de poursuivre le traitement par LYNPARZA jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

### **Ajustement posologique**

#### En cas de manifestations indésirables

Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge les manifestations indésirables et une réduction de la dose peut être envisagée. La dose quotidienne totale réduite recommandée de LYNPARZA (capsules d'olaparib) est de 400 mg. Si une diminution additionnelle de la dose est nécessaire, la dose quotidienne totale réduite recommandée de LYNPARZA (capsules d'olaparib) sera alors de 200 mg.

### Administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et d'autres agents devraient être envisagés. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose quotidienne totale réduite recommandée de LYNPARZA (capsules d'olaparib) est de 300 mg. Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose quotidienne totale réduite recommandée de LYNPARZA (capsules d'olaparib) est de 400 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### En présence d'insuffisance rénale

Dans les cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min), la dose quotidienne totale réduite recommandée de LYNPARZA (capsules d'olaparib) est de 600 mg. LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale (clairance de la créatinine  $\leq$  30 mL/min), étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas été étudiées dans ces cas. LYNPARZA peut être administré en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) sans ajustement posologique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Doses quotidiennes totales réduites pour les capsules**

*Dose pour adultes – 600 mg* : Prendre 6 capsules à 50 mg deux fois par jour.



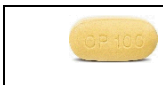
*Dose pour adultes – 400 mg* : Prendre 4 capsules à 50 mg deux fois par jour.

*Dose pour adultes – 300 mg* : Prendre 3 capsules à 50 mg deux fois par jour.

*Dose pour adultes – 200 mg* : Prendre 2 capsules à 50 mg deux fois par jour.

**Tableau 5 Comparaison entre les capsules et les comprimés LYNPARZA**

<b>Forme pharmaceutique, teneur et conditionnement</b>	<b>Capsules à 50 mg</b>	<b>Comprimés à 150 mg</b>	<b>Comprimés à 100 mg</b>
	Offert en flacons de 190 mL livrés dans une boîte de quatre flacons	Offert en flacons de 110 mL et de 190 mL	Offert en flacons de 110 mL et de 190 mL
<b>Posologie recommandée*</b>	400 mg deux fois par jour  Matin                      Soir	300 mg deux fois par jour  Matin                      Soir	<b>À utiliser seulement pour la réduction de la dose des comprimés</b>

	 <p>8 x                      8 x</p> <p>Dose quotidienne totale : 800 mg</p>	 <p>2 x                      2 x</p> <p>Dose quotidienne totale : 600 mg</p>	
<b>Ajustements posologiques</b>	Les réductions de la dose sont atteintes en utilisant moins de capsules à 50 mg	Les réductions de la dose sont atteintes en utilisant les comprimés de 100 mg et de 150 mg	
<b>Effets indésirables</b>	<p><b>Posologie initiale réduite :</b> 200 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 400 mg)</p> <p><b>Pour une diminution supplémentaire de la dose :</b> 100 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 200 mg)</p>	<p><b>Posologie initiale réduite :</b> 250 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 500 mg)</p> <p><b>Pour une diminution supplémentaire de la dose :</b> 200 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 400 mg)</p>	
<b>Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4</b>	<p><b>Inhibiteur puissant :</b> 150 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 300 mg)</p> <p><b>Inhibiteur modéré :</b> 200 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 400 mg)</p>	<p><b>Inhibiteur puissant :</b> 100 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 200 mg)</p> <p><b>Inhibiteur modéré :</b> 150 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 300 mg)</p>	
<b>Insuffisance rénale modérée</b>	300 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 600 mg)	200 mg 2 f.p.j. (dose quotidienne totale : 400 mg)	

\* Les images des préparations ne sont que des représentations et ne sont pas à l'échelle.  
f.p.j. : fois par jour

## Dose oubliée

Si on oublie une dose de LYNPARZA, il faut prendre la dose normale suivante à l'heure prévue. On ne doit pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée.

## Populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : LYNPARZA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans cette population.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Il y a peu de données cliniques chez les patientes âgées de 65 ans ou plus.

Insuffisance hépatique : LYNPARZA peut être administré en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) sans ajustement posologique. LYNPARZA n'est pas recommandé en présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), étant donné que l'innocuité et la pharmacocinétique du médicament n'ont pas été étudiées dans ces cas (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## SURDOSAGE

Il y a un risque de surdosage de LYNPARZA (olaparib) dû aux erreurs de médication résultant de la confusion causée par les différences dans la posologie et l'administration des comprimés et des capsules.

Les symptômes du surdosage sont inconnus et il n'y a pas de traitement particulier du surdosage avec LYNPARZA. En cas de surdosage, les médecins devraient prendre des mesures générales de soutien et traiter les symptômes.

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

LYNPARZA (olaparib) est un inhibiteur sélectif des poly(ADP-ribose) polymérases humaines (PARP-1, PARP-2 et PARP-3). L'olaparib inhibe la croissance de certaines lignées cellulaires tumorales *in vitro* et la croissance tumorale *in vivo*. Les lignées cellulaires et les modèles animaux de tumeurs dans lesquels la fonction du gène *BRCA* est déficiente ou qui ont d'autres déficiences au niveau de la recombinaison homologe (DRH) sont particulièrement sensibles au traitement par l'olaparib.

### Pharmacodynamie

Les enzymes PARP sont nécessaires pour la réparation efficace des cassures simple brin de l'ADN et un aspect important de la réparation induite par les PARP nécessite qu'après modification de la chromatine, la PARP s'auto-modifie par l'ajout de chaînes de poly(ADP-ribose) et se dissocie de l'ADN pour faciliter l'accès des enzymes de réparation par excision de base. Lorsque l'olaparib est lié au site actif de la PARP associée à l'ADN, il perturbe 1) la formation de chaînes de poly(ADP-ribose) et 2) la dissociation de la PARP de l'ADN, inhibant ainsi la réparation. Dans les cellules qui se répliquent, il s'ensuit des cassures double brin dans l'ADN, lorsque les fourches de répllication rencontrent l'adduit PARP-ADN. Typiquement, la réparation par recombinaison homologe, qui nécessite des gènes *BRCA1* et *BRCA2* fonctionnels, permet de réparer efficacement et fidèlement ces cassures double brin. En l'absence d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* fonctionnel, les cassures double brin de l'ADN ne peuvent pas être réparées par recombinaison homologe. D'autres voies sujettes à erreur sont alors activées, telles que la voie de réparation par jonction d'extrémités non homologues, entraînant une instabilité génomique accrue. Après un certain nombre de cycles de répllication, l'instabilité génomique atteint des niveaux insupportables et entraîne la mort des cellules cancéreuses (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### Effet sur l'intervalle QT

L'olaparib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la repolarisation cardiaque (évaluée par l'effet sur l'intervalle QT) après plusieurs administrations d'olaparib en comprimés à raison de 300 mg deux fois par jour chez 109 patients.

## Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétique de l'olaparib après une dose unique de 400 mg ou de multiples doses administrées deux fois par jour en capsules chez des patients atteints de tumeurs solides de stade avancé sont caractérisés au [tableau 6](#).

**Tableau 6 Résumé des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de l'olaparib après une dose unique de 400 mg ou de multiples doses administrées deux fois par jour en capsules chez des patients atteints de tumeurs solides de stade avancé**

	Dose unique	Multiples doses <sup>a</sup>	Multiples doses <sup>a</sup>
Paramètres	Jour 1	Jour 1	Jour 29
n	6	18	17
T <sub>max</sub> médian (h) (min. - max.)	1,25 (1,0 à 8,0)	NC	NC
C <sub>max</sub> (µg/mL) Moyenne géométrique (CV en %) (min. - max.)	5,67 (47) (2,72 à 8,93)	5,73 (40) (3,06 à 13,9)	6,36 (34) (3,88 à 13,3)
C <sub>min</sub> (µg/mL) Moyenne géométrique (CV en %) (min. - max.)	S.O.	S.O.	1,04 (137) (0,23 à 8,49)
ASC <sub>(0-12)</sub> (µg*h/mL) Moyenne géométrique (CV en %) (min. - max.)	NC	28,8 (67) (8,95 à 110)	41,5 (63) (18,7 à 147)
ASC <sub>inf</sub> (µg*h/mL) Moyenne géométrique (CV en %) (min. - max.)	57,9 (78) (18,3 à 99,7)	NC	S.O.
t <sub>1/2</sub> (h) moyen (ÉT) (min. - max.)	11,9 (4,82) (7,15 à 17,8)	NC	S.O.
Cl/F (L/h) moyenne (ÉT) (min. - max.)	8,64 (7,11) (4,01 à 21,9)	NC	NC
V <sub>z</sub> /F (L) moyen (ÉT) (min. - max.)	166,8 (196,4) (41,4 à 561)	NC	S.O.

Le jour 1, les paramètres pharmacocinétiques ont été obtenus par analyse non compartimentale de données obtenues par échantillonnage intensif. Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (29 jours) ont été dérivés d'une analyse pharmacocinétique de population de données obtenues par échantillonnage épars.

<sup>a</sup>Ce groupe se composait de 5 patientes dont le siège de la tumeur primitive était le sein et de 13 patientes dont le siège de la tumeur primitive était l'ovaire. Toutes les patientes avaient une mutation confirmée du gène *BRCA 1/2*.

Abréviations : T<sub>max</sub> = temps nécessaire à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale du médicament; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale; C<sub>min</sub> = concentration plasmatique minimale; ASC<sub>(0-12)</sub> = aire sous la courbe de la concentration entre zéro et douze heures après l'administration; ASC<sub>inf</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps extrapolée à l'infini; t<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination



plasmatique terminale; Cl/F = clairance apparente ;  $V_zF$  = volume de distribution apparent durant la phase terminale; CV = coefficient de variation; ÉT = écart-type; S.O. = sans objet; NC = non calculé dans l'étude.

*In vitro*, la liaison de l'olaparib aux protéines plasmatiques humaines dépend de la dose; la fraction liée se monte à environ 91 % à 1 µg/mL et diminue à 82 % à 10 µg/mL et à 70 % à 40 µg/mL. Dans des solutions de protéines purifiées, la fraction liée à l'albumine est d'environ 56 %, indépendamment de la concentration de l'olaparib. Dans la même épreuve, à 10 µg/mL, la fraction liée à l'alpha-1-glycoprotéine acide est de 29 % et cette proportion a tendance à diminuer à des concentrations plus élevées.

Absorption : La biodisponibilité absolue de l'olaparib est inconnue. Après l'administration d'une dose orale unique d'olaparib (en capsules), l'absorption est rapide et la concentration plasmatique maximale est généralement atteinte en 1 à 3 heures. La variabilité interindividuelle de l'exposition à l'olaparib est élevée et semble augmenter moins que proportionnellement à la dose dans l'intervalle entre 100 mg et 400 mg. Après l'administration de doses multiples, l'exposition atteint l'état d'équilibre en 3 à 4 jours et le taux d'accumulation est d'environ 1,4.

L'administration avec des aliments riches en lipides a ralenti la vitesse d'absorption ( $T_{max}$  médian retardé de 2 heures) et augmenté le degré d'absorption de l'olaparib (ASC moyenne accrue d'environ 20 %).

LYNPARZA (olaparib) est présenté en comprimés et en capsules. La biodisponibilité orale du médicament est plus élevée avec les comprimés qu'avec les capsules (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques pour les capsules). Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'exposition au médicament à l'état d'équilibre (ASC) après l'administration du comprimé à 300 mg deux fois par jour était de 77 % supérieure à celle obtenue après l'administration de la capsule à 400 mg deux fois par jour. Les moyennes géométriques de l'ASC et de la  $C_{max}$  de l'olaparib après l'administration d'un seul comprimé à 300 mg étaient respectivement de 42,1 mcg\*h/mL (n = 204) et de 5,8 mcg/mL (n = 204), et les moyennes géométriques de l'ASC et de la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre après l'administration de comprimés à 300 mg deux fois par jour étaient respectivement de 49,0 mcg\*h/mL (n = 227) et de 7,7 mcg/mL (n = 227). La pharmacocinétique de l'olaparib change avec le temps, de sorte que la clairance à l'état d'équilibre avait diminué de 15 % après de multiples administrations.

Distribution : Après une dose orale unique de 400 mg (sous forme de capsule), le volume de distribution apparent moyen ( $\pm$  écart-type [É-T]) de l'olaparib était de  $167 \pm 196$  L. *In vitro*, la liaison de l'olaparib aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 82 % à des concentrations importantes sur le plan clinique de 10 µg/mL. La distribution de l'olaparib dans le système nerveux central n'a pas été étudiée chez l'humain. Dans des études autoradiographiques du corps entier chez le rat et la souris, la radioactivité liée à l'olaparib était inférieure au seuil de quantification dans le cerveau et la moelle épinière après l'administration par voie orale d'olaparib-<sup>14</sup>C (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'olaparib est un substrat de la MDR1.

Métabolisme : *In vitro*, les CYP3A4/5 se sont révélés être les enzymes principalement responsables du métabolisme de l'olaparib.

Après l'administration orale d'olaparib-<sup>14</sup>C aux patientes, l'olaparib inchangé représente la majorité de la radioactivité circulant dans le plasma (70 %) et la composante principale dans l'urine et les fèces (15 % et 6 % de la dose, respectivement). L'olaparib subit un important métabolisme, la principale cible étant les anneaux de pipérazine et de fluorobenzyle. La majeure partie du métabolisme est attribuable à des réactions d'oxydation, et un certain nombre des produits subissent une glucuroconjugaison ou une sulfoconjugaison ultérieure. Jusqu'à 20, 37 et 20 métabolites ont été détectés dans le plasma, les urines et les fèces, respectivement; la majorité d'entre eux représentait < 1 % de la substance administrée. Une fraction pipérazine-3-ol à anneau ouvert et deux métabolites mono-oxygénés (~10 % chacun) représentaient les principaux composants dans la circulation, tandis que l'un des métabolites mono-oxygénés était également le principal métabolite dans les excréta (6 % et 5 % de la radioactivité urinaire et fécale, respectivement).

*In vitro*, l'olaparib n'a produit que peu ou pas d'inhibition de l'UGT1A4, de l'UGT1A9, de l'UGT2B7 ou des CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1, et on ne s'attend pas à ce qu'il produise une inhibition d'importance clinique de l'une de ces enzymes du CYP en fonction du temps. L'olaparib inhibe l'UGT1A1 *in vitro*; cependant, les simulations à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique portent à croire que cette inhibition n'est pas importante sur le plan clinique. Selon l'évaluation de l'activité enzymatique, l'olaparib n'est pas un inducteur du CYP2C9 ou du 2C19. *In vitro*, l'olaparib est un substrat du transporteur d'efflux P-gp et inhibe ce dernier (CI<sub>50</sub> = 76 µM); toutefois, il est peu probable que cela soit pertinent sur le plan clinique.

L'olaparib a provoqué une hausse légère de l'ARNm du CYP1A2 sans augmentation apparente de l'activité enzymatique, ce qui porterait à croire que tout effet clinique sera mineur.

*In vitro*, les données montrent aussi que l'olaparib n'est pas un substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OCT1, de la BCRP ou de la MRP2, qu'il est un faible inhibiteur de la BCRP et qu'il n'est pas un inhibiteur de l'OATP1B3, de l'OAT1 ou de la MRP2.

Excrétion : Après une dose unique de 400 mg d'olaparib par voie orale sous forme de capsule, la demi-vie terminale moyenne (± écart-type) dans le plasma était de 11,9 ± 4,8 heures et la clairance plasmatique apparente était de 8,6 ± 7,1 L/h.

Après une dose unique d'olaparib-<sup>14</sup>C par voie orale sous forme de capsule, environ 86 % de la radioactivité ont été récupérés dans un délai de 7 jours de collecte, environ 44 % dans les urines et environ 42 % dans les fèces. L'olaparib inchangé était le principal composant retrouvé dans l'urine et les fèces (15 % et 6 % de la dose, respectivement).

## Populations particulières et états pathologiques

**Enfants et adolescents :** Aucune étude n'a été réalisée pour examiner la pharmacocinétique de l'olaparib chez l'enfant et l'adolescent.

**Personnes âgées :** Il y a peu de données sur les patientes de 65 ans et plus. Une analyse démographique des données disponibles n'a révélé aucune relation entre les concentrations plasmatiques d'olaparib et l'âge de la patiente.

**Sexe :** Dans des analyses pharmacocinétiques de populations, le sexe n'était pas une covariable importante.

**Race :** Dans des analyses pharmacocinétiques de populations, la race du patient (y compris des patients de race blanche ou d'origine japonaise) n'était pas une covariable importante.

**Insuffisance hépatique :** Lors d'une étude de pharmacocinétique, après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'olaparib (sous forme de comprimés) par voie orale en présence d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), l'ASC moyenne était plus élevée de 15 % et la  $C_{\max}$  moyenne, de 13 %, alors qu'en présence d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'ASC moyenne était plus élevée de 8 % et la  $C_{\max}$  moyenne était moins élevée de 13 % comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique de LYNPARZA n'est requis chez les patients qui présentent une atteinte hépatique légère ou modérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). LYNPARZA n'a pas été évalué auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Les préparations en capsules et en comprimés ne sont pas bioéquivalentes et ne sont pas interchangeables.

**Insuffisance rénale :** Lors d'une étude de pharmacocinétique, après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'olaparib (sous forme de comprimés) par voie orale en présence d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 51 à 80 mL/min), l'ASC moyenne était plus élevée de 24 % et la  $C_{\max}$  moyenne, de 15 % comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'olaparib (sous forme de comprimés) par voie orale en présence d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 31 à 50 mL/min), l'ASC moyenne était plus élevée de 44 % et la  $C_{\max}$  moyenne, de 26 % comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les préparations en capsules et en comprimés ne sont pas bioéquivalentes et ne sont pas interchangeables.

**Poids :** Il n'y a pas de données chez les patientes obèses ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou ayant un poids insuffisant ( $IMC < 18 \text{ kg/m}^2$ ). Une analyse pharmacocinétique de population des données disponibles n'a révélé aucune indication que le poids de la patiente influençait les concentrations plasmatiques d'olaparib.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver entre 2 et 8° C. Aviser les patients qu'ils peuvent conserver les capsules LYNPARZA à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant un maximum de 3 mois, au besoin. Après cette période, les capsules doivent être jetées. Ne pas congeler.

## **PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il ne faut pas utiliser ce médicament après la date limite indiquée sur la boîte et le flacon après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes pharmaceutiques**

LYNPARZA (olaparib) à 50 mg est une capsule blanche, opaque et dure, portant sur la coiffe l'inscription «OLAPARIB 50 mg» à l'encre noire et sur le corps, le logo d'AstraZeneca.

### **Composition**

Chaque capsule contient 50 mg d'olaparib. Chaque capsule contient également les ingrédients non médicinaux suivants : acétate de potassium, dioxyde de titane (E171), gomme gellane (E418), gomme laque, hypromellose, macrogol-32 glycérides lauriques, oxyde de fer noir (E172).

### **Conditionnement**

LYNPARZA est présenté en flacons de plastique PEHD, munis d'un couvercle à l'épreuve des enfants, contenant 112 capsules.

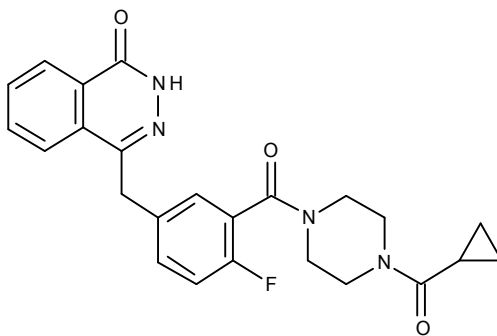
LYNPARZA (capsules d'olaparib) est également offert sous forme de comprimés d'olaparib à 100 mg et à 150 mg. Veuillez consulter la monographie des comprimés LYNPARZA pour des renseignements précis sur la posologie. Pour éviter les erreurs de substitution et le surdosage, il ne faut pas remplacer les capsules LYNPARZA par des comprimés LYNPARZA à teneur équivalente en milligrammes, en raison de différences dans l'administration et la biodisponibilité des deux formes pharmaceutiques. Par conséquent, les recommandations posologiques propres à chaque préparation doivent être suivies.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	olaparib
Nom chimique :	4-[(3-{[4-(cyclopropylcarbonyl)pipérazine-1-yl]carbonyl}-4-fluorophényl)méthyl]phthalazine-1(2H)-one
Nom de code :	AZD2281; KU-0059436
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 434,46
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : L'olaparib est une poudre cristalline qui est classée comme faiblement soluble. Le point de fusion (défini comme la température à laquelle commence la fusion) de l'olaparib est de 206 °C, selon la mesure par analyse calorimétrique différentielle à balayage. Le coefficient de partage octanol/eau à un pH de 7,4 (log D) est de 1,49. L'olaparib est achiral.

### ÉTUDES CLINIQUES

#### Cancer de l'ovaire récidivant sensible aux sels de platine

##### Données démographiques et plan de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de LYNPARZA (capsule d'olaparib) en traitement d'entretien du cancer séreux de haut grade de l'ovaire ou des trompes de Fallope ou du carcinome péritonéal primitif, récidivant et sensible aux sels de platine après un traitement par au moins deux schémas à base de sels de platine, ont été étudiées dans un essai de phase II à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (étude 19). Dans cette étude, l'efficacité d'une dose de 400 mg deux fois par jour de LYNPARZA sous forme de capsule en traitement d'entretien a été comparée à celle d'un placebo. Les deux schémas devaient être administrés jusqu'à la progression de la maladie. Au total, 265 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine ont été réparties au hasard pour recevoir LYNPARZA (136 patientes) ou un placebo (129 patientes). Seules les patientes atteintes d'un cancer récidivant sensible aux sels de platine qui présentaient une réponse complète ou

partielle après la fin de la dernière chimiothérapie à base de sels de platine et dont la maladie avait récidivé plus de 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine ont été recrutées. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu un traitement antérieur par LYNPARZA ou par un autre inhibiteur de la PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par le bevacizumab, sauf dans le cadre du schéma thérapeutique précédant immédiatement la répartition aléatoire.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) selon l'évaluation du chercheur à l'aide des critères RECIST 1.0. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de maîtrise de la maladie (TMM) défini comme les cas confirmés de RC/RP + MS (maladie stable), la qualité de vie liée à la santé et les symptômes liés à la maladie.

Les patientes du groupe sous LYNPARZA ont reçu un traitement plus longtemps que celles du groupe sous placebo. Au total, 54 patientes (39,7 %) ont été traitées pendant plus de 12 mois dans le groupe sous LYNPARZA comparativement à 14 patientes (10,9 %) dans le groupe sous placebo. Au total, 32 patientes (23,5 %) ont été traitées pendant  $\geq 2$  ans dans le groupe sous olaparib comparativement à 5 patientes (3,9 %) dans le groupe sous placebo group. Au total, 18 patientes (13,2 %) ont été traitées pendant  $\geq 5$  ans dans le groupe sous olaparib comparativement à 1 patiente (0,8 %) dans le groupe sous placebo. La durée médiane totale de traitement pour l'ensemble des patientes était de 8,7 mois dans le groupe traité par LYNPARZA et de 4,6 mois dans le groupe sous placebo.

Le statut mutationnel de *BRCA* a été déterminé dans 96 % de l'ensemble de la population de patientes (254 patientes sur 265). Des mutations de *BRCA* (germinales et/ou somatiques) ont été détectées chez 136 patientes, 74 dans le groupe sous LYNPARZA et 62 dans le groupe sous placebo.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes étaient généralement bien équilibrées dans les différents groupes de traitement et sont résumées au [tableau 7](#).

**Tableau 7**      **Données démographiques et caractéristiques initiales des patientes pour l'ensemble de la population et le sous-groupe porteur de mutations de *BRCA* : Étude 19**

	Toutes les patientes		<i>BRCAm</i>	
	LYNPARZA à raison de 400 mg deux fois par jour n = 136	Placebo n = 129	LYNPARZA à raison de 400 mg deux fois par jour n = 74	Placebo n = 62
Âge (années)				
Moyenne (écart-type)	58,9 (10,95)	58,5 (9,89)	57,6 (10,37)	55,5 (10,53)
Médiane (plage)	58,0 (21 à 89)	59,0 (33 à 84)	57,5 (38 à 89)	55,0 (33 à 84)

**Tableau 7**      **Données démographiques et caractéristiques initiales des patientes pour l'ensemble de la population et le sous-groupe porteur de mutations de *BRCA* : Étude 19**

	Toutes les patientes		<i>BRCAm</i>	
	LYNPARZA à raison de 400 mg deux fois par jour n = 136	Placebo n = 129	LYNPARZA à raison de 400 mg deux fois par jour n = 74	Placebo n = 62
Groupe d'âge, %				
< 50 ans	30 (22,1)	20 (15,5)	19 (25,7)	16 (25,8)
≥ 50 ans à < 65 ans	61 (44,9)	74 (57,4)	38 (51,4)	35 (56,5)
≥ 65 ans	45 (33,1)	35 (27,1)	17 (23,0)	11 (17,7)
Race, n (%)				
Blanche	130 (95,6)	126 (97,7)	70 (94,6)	61 (98,4)
Noire ou Afro-américaine	2 (1,5)	1 (0,8)	2 (2,7)	0
Asiatique	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
Autre	2 (1,5)	0	1 (1,4)	0
IF ECOG, n (%)				
(0) Activité normale	110 (80,9)	95 (73,6)	62 (83,8)	45 (72,6)
(1) Activité restreinte	23 (16,9)	30 (23,3)	11 (14,9)	15 (24,2)
(2) Alitée ≤ 50 % du temps	1 (0,7)	2 (1,6)	0	1 (1,6)
Inconnu	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
Siège de la tumeur primitive				
Ovaire	119 (87,5)	109 (84,5)	65 (87,8)	54 (87,1)
Trompe de Fallope	3 (2,2)	3 (2,3)	1 (1,4)	2 (3,2)
Péritonéal primitif	14 (10,3)	16 (12,4)	8 (10,8)	6 (9,7)
Autre	0	1 (0,8) <sup>a</sup>	0	0
Grade tumoral (%)				
Bien différenciée (G1)	0	0	0	0
Modérément différenciée (G2)	36 (26,5)	34 (26,4)	17 (23,0)	15 (24,2)
Faiblement différenciée (G3)	97 (71,3)	89 (69,0)	55 (74,3)	46 (74,2)
Indifférenciée (G4)	2 (1,5)	4 (3,1)	1 (1,4)	0
Non évaluable (GX)	1 (0,7)	2 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,6)
Nombre de chimiothérapies antérieures				

**Tableau 7**      **Données démographiques et caractéristiques initiales des patientes pour l'ensemble de la population et le sous-groupe porteur de mutations de *BRCA* : Étude 19**

	Toutes les patientes		<i>BRCAm</i>	
	LYNPARZA à raison de 400 mg deux fois par jour n = 136	Placebo n = 129	LYNPARZA à raison de 400 mg deux fois par jour n = 74	Placebo n = 62
Moyenne	3	3	3,26	2,95
Médiane (plage)	3 (2-11)	3 (2-8)	3 (2-11)	3 (2-8)
Nombre de chimiothérapies antérieures à base de sels de platine				
Moyenne	2,6	2,6	2,76	2,47
Médiane (plage)	2 (2-7)	2 (2-6)	2 (2-7)	2 (2-6)

<sup>a</sup> Autre – Fimbria

*BRCAm* = gène de prédisposition au cancer du sein muté; IF ECOG = indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group; N = nombre total de patientes.

Le sous-groupe *BRCAm* comprend des patientes porteuses de mutations germinales ou somatiques de *BRCA*.

### Résultats de l'étude 19

L'étude a atteint son objectif principal. Les patientes qui ont reçu LYNPARZA en monothérapie d'entretien ont connu une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP par rapport aux patientes ayant reçu le placebo dans l'ensemble de la population (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,35; IC à 95 % : 0,25 à 0,49;  $p < 0,00001$ ; médiane de 8,4 mois sous olaparib vs 4,8 mois sous placebo). Lors de l'analyse finale (fin de collecte des données [FCD] le 9 mai 2016) pour la SG à une maturité de 79 %, le RRI comparant l'olaparib au placebo était de 0,73 (IC à 95 % : 0,55-0,95;  $p = 0,02138$  [n'a pas atteint le degré de signification prédéfini de  $< 0,0095$ ]; médiane de 29,8 mois sous olaparib vs 27,8 mois sous placebo).

L'analyse des sous-groupes a permis d'établir que les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteur d'un gène *BRCA* muté constituaient le sous-groupe qui avait retiré le plus de bienfaits cliniques de LYNPARZA en monothérapie d'entretien. Aucune stratégie n'a été mise en œuvre pour les évaluations multiples dans les analyses des sous-groupes.

Dans le groupe de patientes ayant un gène *BRCA* muté, une amélioration statistiquement significative de la SSP a été observée (voir le [tableau 8](#)). L'amélioration médiane de la SSP était de 6,9 mois par rapport au placebo (RRI : 0,18; IC à 95 % : 0,10 à 0,31;  $p < 0,00001$ ; médiane de 11,2 mois vs 4,3 mois). Dans le cas du critère d'évaluation secondaire de la SG, le RRI comparant l'olaparib au placebo était de 0,62 (IC à 95 % : 0,42-0,93;  $p = 0,02140$ ; médiane de 34,9 mois vs 30,2 mois) (voir le [tableau 8](#)). Dans le groupe traité par l'olaparib,



28,4 % des patientes ont poursuivi le traitement pendant  $\geq 2$  ans et 14,9 %, pendant  $\geq 5$  ans. Dans le groupe recevant le placebo, 8,1 % des patientes ont poursuivi le traitement pendant  $\geq 2$  ans et 1,6 %, pendant  $\geq 5$  ans.

Au sein de la population porteuse de *BRCA* muté, le taux de maîtrise de la maladie à 24 semaines était de 57 % et de 24 % dans les groupes recevant LYNPARZA et le placebo, respectivement.

Les principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude 19 chez les patientes porteuses d'un *BRCA* muté sont présentés au [tableau 8](#) et à la [figure 1](#).

**Tableau 8**      **Résumé des principaux résultats de l'évaluation de l'efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteur d'un *BRCA* muté dans l'étude 19**

SSP – FCD : 30 juin 2010					
	N (événements/patientes) <sup>a</sup> (%)	SSP médiane (mois)	RRI <sup>b</sup>	IC à 95 %	Valeur p
<b>Olaparib à raison de 400 mg deux fois par jour</b>	26/74 (35 %)	11,2	0,18	0,10- 0,31	< 0,00001
<b>Placebo</b>	46/62 (74 %)	4,3			
SG (maturité de 79 %) – FCD : 9 mai 2016					
	N	SG médiane (mois)	RRI <sup>a</sup>	IC à 95 %	Valeur p
<b>Olaparib à raison de 400 mg deux fois par jour</b>	49/74 (66 %)	34,9	0,62	0,42- 0,93	0,02140
<b>Placebo<sup>c</sup></b>	50/62 (81 %)	30,2			

\* Aucune stratégie n'a été mise en œuvre pour les évaluations multiples dans les analyses des sous-groupes.

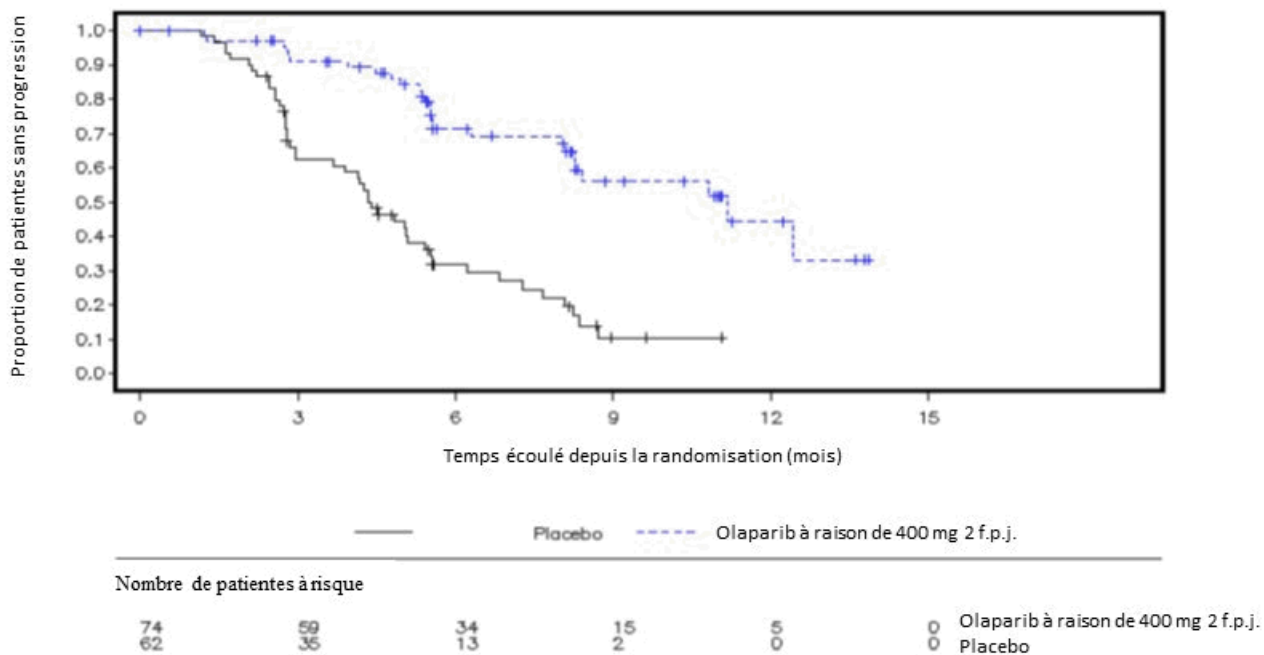
<sup>a</sup> Nombre d'événements/nombre de patientes randomisées

<sup>b</sup> RRI = rapport des risques instantanés. Une valeur < 1 favorise l'olaparib. L'analyse a été effectuée au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox comportant les facteurs suivants pour un traitement randomisé (origine ethnique, sensibilité aux sels de platine et réponse au dernier traitement à base de sels de platine).

<sup>c</sup> Environ un quart des patientes ayant reçu le placebo dans le sous-groupe porteur d'un *BRCA* muté (14/62; 22,6 %) ont reçu un traitement subséquent par un inhibiteur de la PARP.

SG = survie globale; SSP = survie sans progression; IC = intervalle de confiance; FCD = fin de collecte des données.

**Figure 1** Étude 19 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans le groupe de patientes porteuses d'un gène *BRCA* muté (évaluation du chercheur)



Olaparib à raison de 400 mg 2 fois par jour = nombre de patientes à risque sous olaparib; Placebo = nombre de patientes à risque sous placebo.

Dans l'étude 19, chez 18 patientes, seules des mutations somatiques de *BRCA* ont été décelées (c'est-à-dire que le gène *BRCA* était muté dans la tumeur, mais de type sauvage dans la lignée germinale). Il y a peu de données sur l'efficacité chez ces patientes.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie primaire

La famille de protéines PARP compte 17 membres connus et l'olaparib inhibe sélectivement la PARP-1, la PARP-2 et la PARP-3. Seules la PARP-1 et la PARP-2 sont associées à la réparation des cassures simple brin de l'ADN et bien que la PARP-1 soit le principal membre de la famille intervenant dans la réparation de ces cassures, la PARP-2 peut se lier à l'ADN et remplacer la PARP-1 dans cette fonction. De plus, la PARP-2 joue un rôle essentiel dans la survie des cellules souches et progénitrices des lignées hématopoïétiques à l'état d'équilibre et dans la réponse au stress. La PARP-3 n'a pas de rôle connu dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN, mais accélère plutôt la réparation des cassures double brin de l'ADN par jonction d'extrémités non homologues. La PARP-1 intervient également dans la réparation des cassures double brin de l'ADN et cette activité pourrait contribuer directement au mode d'action des inhibiteurs de la PARP-1.

LYNPARZA est actif en monothérapie dans les tumeurs porteuses d'un gène *BRCA* muté, entraînant une létalité synthétique. La létalité synthétique vient de ce que le médicament s'attaque à la dépendance à l'égard de la PARP découlant de la perte, dans les cellules tumorales, de la capacité de réparation par recombinaison homologue fidèle en raison de mutations de *BRCA1* ou de *BRCA2*. Une analyse d'une gamme de lignées cellulaires cancéreuses a révélé une sensibilité à l'olaparib dans les lignées présentant des mutations de *BRCA* ou d'autres anomalies de la réparation par recombinaison homologue.

*In vivo*, dans des modèles animaux de greffes orthotopiques et de xéno greffes déficients en *BRCA*, le traitement par l'olaparib a entraîné la régression de la tumeur et/ou un ralentissement de la croissance tumorale. Une relation entre la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité a également été établie dans des modèles déficients en *BRCA*, ce qui laissait entendre que l'efficacité nécessitait que la  $CI_{50}$  de la PARP tumorale soit dépassée pendant 13 heures ou que la  $CI_{90}$  soit maintenue pendant 6 heures. La modélisation de l'inhibition de la poly-ADP-ribosylation (PAR) et de la formation de cassures simple brin dans l'ADN semble également indiquer qu'une augmentation significative de ces cassures ne se produit qu'en présence d'une  $CI_{90}$  de la PAR. Ce modèle prédit que seul le maintien d'une forte inhibition (> 90 %) de la PAR permet de provoquer une augmentation importante des cassures simple brin se traduisant par la mort des cellules tumorales. En accord avec cette hypothèse, l'activité clinique de l'olaparib semble être associée à des doses qui permettent de maintenir la concentration minimale libre à l'état d'équilibre au-dessus de la  $CI_{90}$  pour l'inhibition de la PARP.

Une corrélation a été mise en évidence entre la sensibilité aux sels de platine et la sensibilité à l'olaparib dans des modèles précliniques de cancer de l'ovaire et du sein. En outre, les données obtenues *in vivo* dans des modèles où *BRCA* était inactivé («*knock-out*») ont également montré une amélioration de la maîtrise tumorale et des bienfaits pour la survie globale chez les animaux recevant un traitement continu par une dose d'entretien quotidienne croissante après un traitement à base de sels de platine.

### **Pharmacodynamie secondaire**

L'olaparib s'est révélé inactif *in vitro* à l'égard d'un groupe de canaux ioniques cardiaques potentiel-dépendants recombinants humains jusqu'à une concentration maximale de 31,6  $\mu$ M.

### **Pharmacologie de l'innocuité**

Dans une étude chez le rat visant à évaluer le risque d'effets sur les systèmes nerveux central, périphérique et autonome (étude d'Irwin), une dose unique d'olaparib allant jusqu'à 250 mg/kg administrée par voie orale à des animaux mâles n'a produit aucun changement physiologique ou comportemental. Les doses utilisées dans cette étude auraient été associées à des expositions maximales totales dépassant environ 6 fois les doses cliniques. En outre, dans les études sur la toxicité de doses répétées chez le rat et le chien, après une période d'administration allant jusqu'à six mois, aucun signe évocateur de manifestations indésirables sur le système nerveux n'a été observé. L'exposition générale totale moyenne ( $C_{max}$ ) associée aux posologies utilisées dans les études de 6 mois sur l'administration de doses multiples chez le rat ou le chien était environ 2 et 3 fois inférieure à l'exposition clinique.

Dans des études visant à évaluer le risque d'effets sur les paramètres cardiovasculaires et respiratoires, une augmentation de la fréquence cardiaque et des changements de tous les paramètres respiratoires (débit inspiratoire et expiratoire de pointe, volume courant, ventilation minute et fréquence respiratoire) ont été observés à la dose maximale examinée (15 mg/kg) après l'administration par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés.

Dans l'essai *in vitro* du canal potassique encodé par le gène hERG, la  $CI_{50}$  de l'olaparib était de 226  $\mu\text{M}$ , ce qui est plus de 115 fois supérieur à la  $C_{\text{max}}$  moyenne de la molécule non liée chez l'humain (1,95  $\mu\text{M}$ ) à la dose clinique.

## **Pharmacocinétique**

### Pharmacocinétique chez l'animal

La répartition de la radioactivité a été étudiée par autoradiographie quantitative du corps entier chez le rat. Une heure après l'administration d'une dose orale unique d'olaparib- $[^{14}\text{C}]$  à des rats à capuchon mâles de la lignée Lister (15 mg/kg), la radioactivité était largement distribuée. Les plus fortes concentrations de radioactivité ont été détectées dans un certain nombre de tissus glandulaires (par exemple, les surrénales, la thyroïde, la glande de Harder, la prostate et la rate), la muqueuse du tube digestif haut et bas, le foie, la vessie et les reins. La distribution dans l'ensemble du tube digestif était typique d'un médicament administré par voie orale. La radioactivité était inférieure à la limite de quantification dans le cerveau et la moelle épinière et inférieure à la concentration sanguine dans de nombreux tissus. Quatre heures après l'administration, les concentrations de radioactivité avaient diminué dans la plupart des tissus, bien que l'uvée, la prostate et les vésicules séminales constituent des exceptions notables; les concentrations de radioactivité avaient également augmenté dans certaines parties du tube digestif tandis qu'elles avaient diminué dans le foie et les reins. Un jour après l'administration, la radioactivité était inférieure à la limite de quantification dans la plupart des tissus bien qu'elle soit encore présente en faibles quantités dans un petit nombre de tissus, y compris certaines parties du tube digestif, les organes excréteurs, la peau pigmentée et l'uvée. Sept jours après l'administration, la radioactivité n'était détectable en faible quantité que dans le foie et l'uvée par autoradiographie quantitative du corps entier. Selon cette même méthode, la radioactivité n'était détectable dans aucun tissu 28 jours après l'administration, bien que de très faibles quantités aient été détectées dans l'œil entier par comptage par scintillation en milieu liquide. La liaison de matériel apparenté au médicament dans les tissus riches en mélanine (par exemple, l'uvée, la peau pigmentée) semble être d'assez courte durée, la quantité de radioactivité dans ces tissus trois jours après l'administration étant semblable à celle que l'on observe dans les organes excréteurs. La distribution de la radioactivité était semblable chez les animaux mâles et femelles, bien que les concentrations de radioactivité aient été plus élevées dans de nombreux tissus des femelles comparativement aux tissus des mâles après une période équivalente.

Chez des souris *nude* femelles porteuses de tumeurs de la lignée de cancer colorectal humaine HTC-116, l'administration d'une dose unique d'olaparib-[<sup>14</sup>C] par voie orale a produit une distribution de la radioactivité semblable à celle observée chez le rat. En outre, la radioactivité était présente dans la tumeur à des concentrations plus élevées que dans le sang et elle est demeurée dans la tumeur plus longtemps que dans le sang.

## **TOXICOLOGIE**

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude du pouvoir cancérogène n'a été réalisée avec l'olaparib. Toutefois, l'absence de PARP dans des modèles murins génétiquement modifiés entraîne un risque accru de carcinogénèse spontanée et induite par rapport à des animaux exprimant la PARP de type sauvage. La signification de cette observation pour les patients n'est pas claire.

Dans les études de génotoxicité, l'olaparib n'a montré aucun pouvoir mutagène dans un test de réversion de mutations bactériennes (test d'Ames), mais s'est révélé clastogène *in vitro* dans un essai d'aberration chromosomique et a entraîné la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de rats après administration par voie orale pendant deux jours. Cet effet clastogène concorde avec l'instabilité génomique observée dans les études de pharmacologie primaire sur l'olaparib.

### **Toxicité de doses répétées**

Chez le rat, l'administration quotidienne répétée d'olaparib par voie orale à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour pendant 1 mois ou à 15 (chez les femelles) ou 30 (chez les mâles) mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 6 mois a été associée à des réductions du poids corporel, du gain de poids corporel et/ou de la consommation de nourriture. Dans les études chez le rat, ces doses ont été associées à des expositions totales moyennes environ 3 fois inférieures à celles atteintes en clinique. Chez le chien, l'administration d'olaparib par voie orale à raison de 50 mg/kg/jour durant une période allant jusqu'à sept jours a été associée à des signes cliniques indésirables, à des pertes de poids corporel et à de l'inappétence, et a nécessité le sacrifice prématuré d'un chien le jour 5. L'exposition totale moyenne à l'olaparib chez ces chiens était environ la même que celle obtenue chez l'humain à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. À la lumière de ces observations, des doses d'olaparib moins élevées ont été sélectionnées pour les études sur l'administration de doses répétées de 1 mois (2,5, 5 et 15 mg/kg/jour) et de 6 mois (1, 3 et 10 mg/kg/jour) chez le chien. Ces doses d'olaparib ont été bien tolérées et n'ont entraîné aucun effet négatif sur la consommation de nourriture ou le poids corporel, et elles ont été associées à des expositions totales moyennes environ 3 fois inférieures à celles observées à la dose clinique (400 mg deux fois par jour).

Dans ces deux espèces, le principal organe cible de la toxicité après une période d'administrations répétées allant jusqu'à six mois était la moelle osseuse, les effets toxiques se manifestant par des changements des paramètres hématologiques périphériques, bien que l'exposition à l'état d'équilibre aux doses d'olaparib les plus élevées utilisées dans les études déterminantes sur la toxicité d'administrations répétées de un et de six mois chez le rat et le

chien ait été nettement inférieure à celle atteinte chez les humains à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour.

Chez le rat, une baisse des paramètres érythrocytaires et du nombre de globules blancs, de neutrophiles et/ou de lymphocytes et une augmentation ou une diminution du nombre de réticulocytes et de plaquettes ont été observées. Ces changements étaient généralement de faible intensité, bien que des baisses plus marquées du nombre de réticulocytes et de plaquettes aient été observées aux doses élevées de 100 ou de 200 mg/kg/jour utilisées dans l'étude de sept jours. Chez le rat, les changements hématologiques sont associés à des augmentations des populations de cellules érythropoïétiques et/ou myélopoïétiques dans la moelle osseuse et à une augmentation de l'hématopoïèse splénique, à une pigmentation hépatocytaire (hémossidérine) et/ou à l'atrophie du thymus. Les changements étaient plus remarquables chez les rats femelles en raison de l'exposition générale plus élevée chez ce sexe. L'exposition moyenne totale à l'olaparib après l'administration une fois par jour pendant 7 jours à raison de 100 ou de 200 mg/kg/jour chez le rat était respectivement d'environ 3 fois et 6 fois supérieure à celle atteinte à la dose clinique (400 mg deux fois par jour). Le renversement complet des changements liés au composé était évident chez les rats après l'arrêt du traitement.

Chez le chien, des baisses des paramètres érythrocytaires et du nombre de globules blancs, de neutrophiles, de lymphocytes, de réticulocytes et/ou de plaquettes ont été observées après l'administration à raison de 15 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à un mois et étaient associées à une atrophie de la moelle osseuse et à une augmentation du rapport entre les cellules myéloïdes et érythroïdes dans le frottis de moelle osseuse. Des baisses du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes ont été observées après une période d'administration à raison de 10 mg/kg/jour pendant six mois chez le chien, mais elles n'étaient pas associées à des changements microscopiques dans la moelle osseuse. L'exposition totale moyenne chez le chien à ces doses était environ 3 fois moins élevée que celle atteinte chez l'humain à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Le renversement complet des changements de la moelle osseuse liés au composé et le renversement partiel des changements hématologiques ont été constatés après une période de rétablissement de 1 mois.

Des études sur des cellules de moelle osseuse provenant de donneurs humains et de rats ont également montré que l'exposition directe à l'olaparib peut avoir des effets toxiques sur les cellules de la moelle osseuse dans des essais *ex vivo*.

Les effets de l'olaparib sur la moelle osseuse et le sang périphérique pourraient être liés à la pharmacologie et au mode d'action de l'olaparib dans l'inhibition de la PARP-1 et de la PARP-2. La PARP-2 semble jouer un rôle clé dans la survie des cellules souches et progénitrices des lignées hématopoïétiques à l'état d'équilibre et dans la réponse au stress.

## **Toxicologie de la reproduction**

Dans les études sur la fertilité réalisées chez le rat à 0,05, 0,5 ou 15 mg/kg/jour, l'olaparib n'a produit aucun effet néfaste sur la fertilité des mâles ou des femelles. Toutefois, le traitement par l'olaparib a provoqué une augmentation des pertes embryofœtales précoces lorsqu'il était administré à des rates adultes de 14 jours avant l'accouplement (avec des mâles non traités) au jour 6 de la gestation à raison de 15 mg/kg/jour, une dose qui n'était pas associée à une toxicité maternelle importante. Dans cette étude, l'exposition moyenne totale à la dose la plus élevée était environ 4 fois moins élevée que celle obtenue chez l'humain à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour.

Dans les études sur le développement embryofœtal chez le rat, l'administration orale d'olaparib pendant l'organogenèse a provoqué une létalité embryofœtale aux doses de 5 mg/kg/jour et plus. L'exposition totale moyenne à cette dose était environ 18 fois moins élevée que celle observée chez l'humain à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. À une dose non toxique pour la mère de 0,5 mg/kg/jour, l'olaparib a provoqué une diminution de la survie embryofœtale précoce et du poids fœtal et une augmentation des anomalies majeures des yeux (anophtalmie, microphtalmie), des viscères fœtaux (plissements légèrement non uniformes du palais; un ou plusieurs lobes hépatiques supplémentaires; artère ombilicale du côté gauche; uretère légèrement dilaté; uretères entortillés et fréquence accrue d'uretères gravement dilatés), plusieurs anomalies et/ou variations squelettiques transitoires mineures (touchant les vertèbres cervicales, thoraciques et caudales ainsi que les sternèbres, les os des membres postérieurs) et des malformations des vertèbres et/ou des côtes (déplacement caudal de la frontière thoraco-lombaire). La concentration plasmatique totale moyenne de l'olaparib administré à raison de 0,5 mg/kg/jour était environ 190 fois moins élevée que celle obtenue à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour chez les patientes. À la dose plus faible de 0,05 mg/kg/jour, il y avait encore une fréquence accrue de malformations fœtales, y compris celles des yeux, du squelette et des uretères, de sorte qu'une DSENO sur le développement n'a pas été établie. L'exposition plasmatique totale moyenne à la dose de 0,05 mg/kg/jour était environ 240 fois moins élevée que celle observée chez l'humain à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour.

Dans l'ensemble, le fait que l'exposition chez le rat ait été substantiellement moins élevée que chez les sujets humains à la dose clinique de 400 mg deux fois par jour indique que l'olaparib a la capacité de produire des effets néfastes sur le développement du fœtus à une exposition thérapeutique. Les effets sur la survie embryofœtale observés chez le rat sont considérés comme liés à l'inhibition de la PARP par l'olaparib, étant donné que les souris double «knock-out» déficientes en PARP-1 et en PARP-2 ne sont pas viables et meurent au début de la gastrulation. Ces observations montrent que l'expression de la PARP-1 et de la PARP-2 est essentielle aux premiers stades de l'embryogenèse.

## RÉFÉRENCES

Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett C, Matulonis U. Randomized trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis by *BRCA* mutation status. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852–861. **(Publication de l'étude D0810C00019 [étude 19])**



**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr LYNPARZA®**

**Capsules d'olaparib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre LYNPARZA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur LYNPARZA sont disponibles.

Pour diminuer le **risque d'erreur de médication**, toutes les patientes qui prennent des capsules LYNPARZA doivent s'inscrire au **Programme de soutien aux patients en oncologie d'AstraZeneca**. Votre professionnel de la santé vous aidera à vous y inscrire. Le programme vous aidera à prendre les capsules LYNPARZA correctement. Il vous permettra d'obtenir de l'information et répondra aux questions que vous pourriez avoir.

**Mises en garde et précautions importantes**

- Seul un médecin expérimenté dans le traitement du cancer doit vous prescrire ce médicament.
- Le **syndrome myélodysplasique** ou la **leucémie myéloïde aiguë** est un problème touchant la moelle osseuse. Vous pourriez avoir un faible nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes. Il s'agit d'une maladie grave qui peut entraîner la mort.
- La **pneumonite** est une inflammation des poumons. Les poumons ont alors de la difficulté à absorber l'oxygène et à expulser le gaz carbonique. Il s'agit d'une maladie grave qui peut entraîner la mort ou nécessiter un traitement en milieu hospitalier.
- **Risque d'erreur de médication** : LYNPARZA est également offert en comprimés de 100 mg et de 150 mg. Les doses de LYNPARZA en capsules et en comprimés ne sont pas les mêmes. Si l'on prend la mauvaise dose ou un comprimé au lieu d'une capsule, LYNPARZA pourrait ne pas fonctionner adéquatement ou entraîner plus d'effets secondaires.
- LYNPARZA pourrait être nocif pour votre enfant à naître s'il est pris durant la grossesse.

### **À quoi servent les capsules LYNPARZA?**

LYNPARZA est utilisé chez les femmes adultes atteintes du cancer des ovaires. Il peut également traiter certains autres cancers étroitement liés. Lorsque le cancer répond à la chimiothérapie, LYNPARZA aide à maintenir cette réponse.

Les capsules LYNPARZA devraient être utilisées chez un groupe particulier de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Ces personnes portent des mutations (changements) dans certains gènes appelés *BRCA* (connus sous le nom de gènes du cancer du sein). Un test est utilisé pour établir si vous avez une mutation dans vos gènes *BRCA*.

### **Comment LYNPARZA agit-il?**

LYNPARZA est un type de médicament appelé inhibiteur de la PARP (poly[adénosine diphosphate-ribose] polymérase). Chez les patientes porteuses de mutations (changements) dans certains gènes appelés *BRCA* (connus sous le nom de gènes du cancer du sein), LYNPARZA empêche les cellules cancéreuses de réparer les lésions de leur ADN, ce qui provoque leur mort.

### **Quels sont les ingrédients des capsules LYNPARZA?**

Ingrédient médicinal : olaparib

Ingrédients non médicinaux : acétate de potassium, dioxyde de titane, gomme gellane, gomme laque, hypromellose, macrogol glycérides lauriques, oxyde de fer noir.

### **LYNPARZA est offert dans les teneurs suivantes :**

Capsule : 50 mg

**REMARQUE :** LYNPARZA est également offert en **comprimés** de 100 mg et de 150 mg.

**Risque d'erreur de médication :** Les doses de LYNPARZA en capsules et en comprimés ne sont pas les mêmes. Si l'on prend la mauvaise dose ou un comprimé au lieu d'une capsule, LYNPARZA pourrait ne pas fonctionner adéquatement ou entraîner plus d'effets secondaires.

### **LYNPARZA ne doit pas être utilisé :**

- si vous êtes allergique à l'olaparib ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament.

**Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre LYNPARZA. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :**

- Si vous avez une maladie du rein modérée ou grave.
- Si vous avez une maladie du foie grave.

### **Autres mises en garde**

- Si vous êtes enceinte ou encore apte à devenir enceinte et/ou à allaiter, il y a des mises en garde particulières dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Évitez de devenir enceinte lorsque vous prenez LYNPARZA, car LYNPARZA peut être nocif pour votre enfant à naître ou entraîner une interruption de grossesse. Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez LYNPARZA. Continuez d'utiliser votre méthode de contraception pendant un mois après la prise de la dernière dose de LYNPARZA. Si vous devenez enceinte lorsque vous prenez LYNPARZA, avisez votre médecin immédiatement.
- **Pour les femmes qui peuvent devenir enceintes** : Vous devez subir un test de grossesse avant de commencer à prendre LYNPARZA, régulièrement pendant le traitement et un mois après la prise de la dernière dose.
- LYNPARZA pourrait passer dans le lait maternel. N'allaitez pas lorsque vous prenez LYNPARZA ni pendant un mois après la prise de la dernière dose de LYNPARZA. Si vous prévoyez allaiter, informez-en votre médecin.

**Conduite et utilisation de machines** : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à LYNPARZA. Si vous vous sentez étourdie, faible ou fatiguée, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

### **Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

Certains médicaments peuvent influencer sur la concentration de LYNPARZA dans votre organisme. De plus, LYNPARZA peut modifier la façon dont d'autres médicaments agissent. Les médicaments énumérés ici pourraient ne pas être les seuls à interagir avec LYNPARZA.

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LYNPARZA :**

- itraconazole, fluconazole – utilisés pour traiter les infections fongiques.
- télithromycine, clarithromycine, érythromycine, ciprofloxacine – utilisées pour traiter les infections bactériennes.
- ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir, névirapine, cobicistat, bocéprévir, télaprévir, éfavirine, éfavirenz, amantadine – utilisés pour traiter les infections virales, principalement l'infection par le VIH.
- rifampine, rifapentine, rifabutine – utilisées pour traiter les infections bactériennes, principalement la tuberculose.
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital – utilisés pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie.
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un produit à base de plantes médicinales utilisé principalement pour traiter la dépression.
- bupropion – principalement utilisé pour la dépression et l'abandon du tabac.
- modafinil – utilisé pour traiter un trouble du sommeil appelé narcolepsie.

- diltiazem, furosémide, valsartan, vérapamil – utilisés pour traiter des problèmes cardiaques ou l’hypertension (tension artérielle élevée).
- bosentan – utilisé pour traiter l’hypertension artérielle pulmonaire.
- statines, p. ex. simvastatine – utilisées pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang.
- glibenclamide, metformine, répaglinide – utilisés pour traiter le diabète.
- alcaloïdes de l’ergot – utilisés pour traiter la migraine et les maux de tête.
- fentanyl – utilisé pour traiter la douleur cancéreuse.
- pimozone, quétiapine – utilisés pour traiter les troubles mentaux.
- cisapride, cimétidine – utilisés pour traiter les problèmes d’estomac.
- cyclosporine, sirolimus, tacrolimus – utilisés pour inhiber le système immunitaire.
- cisplatine – utilisé pour traiter le cancer.
- méthotrexate – utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.
- midazolam – utilisé pour provoquer le sommeil et la somnolence.

Ne prenez pas LYNPARZA avec d’autres médicaments qui traitent le cancer.

Il ne faut pas manger ni boire des produits ou des jus contenant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade ou des oranges de Séville lorsque vous prenez LYNPARZA, car ils peuvent influencer sur la façon dont ce médicament agit.

### **Comment prendre les capsules LYNPARZA?**

Prenez toujours LYNPARZA en suivant exactement les directives de votre médecin, pharmacien ou infirmière. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmière en cas de doute.

Assurez-vous que le médecin vous a bel et bien commandé des CAPSULES.

- Prendre au moins une heure après avoir mangé. Ne pas manger pendant au moins 2 heures après avoir pris les capsules LYNPARZA.
- Prendre à peu près à la même heure le matin et le soir.
- Avaler entières. NE PAS mâcher, écraser, dissoudre ou diviser les capsules.
- Commencer à prendre LYNPARZA dans les 8 semaines de la dernière dose de chimiothérapie à base de sels de platine.

### **Dose quotidienne totale recommandée :**

**Dose quotidienne pour adultes – 800 mg :** Prendre 8 capsules à 50 mg (pour une dose de 400 mg) par la bouche deux fois par jour, pour un total de 16 capsules par jour, 8 le matin et 8 le soir. Votre médecin pourrait interrompre ou réduire votre dose. Cette situation pourrait survenir si vous :

- avez des problèmes de rein;
- prenez des médicaments qui pourraient interagir avec LYNPARZA;
- présentez certains effets secondaires lorsque vous prenez LYNPARZA.

Votre médecin vous dira combien de capsules LYNPARZA vous devez prendre et il est important que vous preniez la dose quotidienne totale recommandée.

**Doses quotidiennes totales réduites pour les capsules :**

**Dose quotidienne pour adultes – 600 mg :** Prendre 6 capsules à 50 mg deux fois par jour.

**Dose quotidienne pour adultes – 400 mg :** Prendre 4 capsules à 50 mg deux fois par jour.

**Dose quotidienne pour adultes – 300 mg :** Prendre 3 capsules à 50 mg deux fois par jour.

**Dose quotidienne pour adultes – 200 mg :** Prendre 2 capsules à 50 mg deux fois par jour.

**Surdose**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de LYNPARZA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée**

Si vous oubliez de prendre LYNPARZA, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose (deux doses en même temps) pour compenser les capsules oubliées.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LYNPARZA?**

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant LYNPARZA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Maux de tête
- Étourdissements
- Perte d'appétit
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Altération du goût des aliments
- Troubles digestifs ou brûlures d'estomac
- Douleur dans la région de l'estomac sous les côtes
- Éruption cutanée
- Démangeaisons sur une peau rougie et enflée (dermatite)
- Toux
- Essoufflement

Il est fréquent d'avoir des nausées et des vomissements au début du traitement. Ces effets secondaires peuvent s'atténuer avec le temps. Consultez votre médecin pour connaître les mesures à prendre pour traiter ces effets secondaires.

LYNPARZA peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin analysera votre sang tous les mois pendant la première année du traitement et périodiquement par la suite. Il vous dira si les résultats sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement pour corriger ces effets secondaires.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : Essoufflement, grande fatigue, teint pâle, battements cardiaques rapides, perte d'énergie, faiblesse.		X	
<b>Neutropénie ou leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs – neutrophiles et leucocytes) : Fièvre ou infection, fatigue, douleurs musculaires et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		X	
<b>Thrombocytopénie</b> (faible nombre de plaquettes) : Ecchymoses («bleus») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		X	
<b>Nausées et vomissements :</b> Sensation de malaise général. Se sentir malade ou vomir.	X		
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Stomatite</b> (ulcères dans la bouche, inflammation de la bouche) ou <b>inflammation des muqueuses</b> (inflammation des surfaces humides de l'organisme) : Rougeur, douleur ou enflure aux endroits suivants – bouche, lèvres, gencives, nez ou yeux. Possibilité d'ulcères.	X		
<b>Diarrhée :</b> Grave, au moins 3 selles molles ou liquides par jour.	X		
<b>Syndrome myélodysplasique</b> ou <b>leucémie myéloïde aiguë</b> (groupe de maladies caractérisées par la production d'un grand nombre de			X

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
cellules sanguines anormales) : Fièvre, infection, tendance aux ecchymoses («bleus») ou aux saignements, essoufflement, sang dans l'urine ou les selles.			
<b>Lymphopénie</b> (faible nombre de globules blancs – lymphocytes) : Prédisposition aux infections.		X	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			X
<b>Pneumonite</b> (inflammation des poumons) : Apparition ou aggravation d'un essoufflement, toux, respiration sifflante ou fièvre.			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

- Conservez au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Vous pouvez conserver les capsules LYNPARZA à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant un maximum de 3 mois, au besoin. Si vous les conservez à température ambiante, vous devez jeter toute capsule inutilisée après 3 mois.
- Ne congelez pas.
- N'utilisez pas les capsules LYNPARZA après la date limite indiquée sur le flacon après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

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

### **Pour en savoir plus sur LYNPARZA :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- La notice Renseignements destinés aux patients contient l'information la plus récente au moment de l'impression. Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), sur le site Web du fabricant ([www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)), ou encore en composant le 1-800-461-3787.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

LYNPARZA® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2016 – 2020

Dernière révision : 2 juin 2020