

Product Name	Lynparza
Active substance	olaparib
Indication and conditions of use	<p>Olaparib maintenance treatment of adult patients with advanced (FIGO stages III and IV) BRCA1/2-mutated (germline and/or somatic) high-grade epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.</p> <p>The recommended dose of olaparib is 300 mg (two 150 mg tablets) taken twice daily (about 12 hours apart), with or without food, for a total daily dose of 600 mg. The 100 mg tablet is available in case of dose reduction.</p> <p>Treatment with olaparib tablets will be for a maximum of 24 months in the absence of disease or until disease progression, unmanageable toxicity or withdrawal of consent, whichever comes first.</p> <p>Patients with evidence of disease at 24 months, who in the opinion of the treating physician can derive further benefit from continuous treatment, can be treated beyond 24 months.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>Upon request of the prescribing physician and the consent of the patient, the responsible physician of AstraZeneca will evaluate the eligibility and respond (approval or rejection) within 5 working days. The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol the patient. In case of positive advice, the responsible physician will send its agreement to the responsible of the program who will make available olaparib to the patient. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2-3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>For inclusion in the programme, patients should fulfil the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues <p>Note: Treatment with bevacizumab has been considered.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Provision of informed consent prior to any programme-specific procedures 3. The patient is not eligible for a clinical trial running with Lynparza and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. 4. Patients must be ≥ 18 years of age. 5. Patients with newly diagnosed, histologically confirmed, advanced (FIGO stage III – IV) BRCA $\frac{1}{2}$ mutated high grade epithelial (based on local histopathological findings) ovarian cancer, primary peritoneal

	<p>cancer and/or fallopian-tube cancer who have completed first line platinum-based chemotherapy (minimum 4 cycles intravenous or intraperitoneal).</p> <p>6. Stage III patients must have had one attempt at optimal debulking surgery (upfront or interval debulking). Stage IV patients must have had either a biopsy and/or upfront or interval debulking surgery.</p> <p>7. Patients must have confirmation of deleterious or suspected deleterious germline and/or somatic mutations in the breast cancer susceptibility genes (BRCA) 1 or 2. Depending on the test used and the international classification consensus, the BRCA1/2 mutations should be classified as deleterious/suspected deleterious or pathogenic/likely pathogenic. Genetic testing should be conducted by an experienced laboratory using a validated test.</p> <p>8. Patient is in response (complete response or partial response) following platinum-based chemotherapy. Patients must be enrolled to this program within 8 weeks after their last dose of chemotherapy (last dose is the day of the last infusion).</p> <p>9. Patients must have normal organ and bone marrow function measured within 28 days prior to administration of olaparib as defined below:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haemoglobin ≥ 10.0 g/dL with no blood transfusion in the past 28 days - Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ - Platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ - Total bilirubin ≤ 1.5 x institutional upper limit of normal (ULN) - Aspartate aminotransferase (AST) (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT))/Alanine aminotransferase (ALT) (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)) ≤ 2.5 x institutional upper limit of normal unless liver metastases are present in which case they must be ≤ 5x ULN - Patients must have creatinine clearance estimated of ≥ 51 mL/min using the Cockcroft-Gault equation or based on a 24 hour urine test : <p style="text-align: center;">Estimated creatinine clearance = $\frac{140 - \text{age [years]} \times \text{weight (kg)} \times 0.85}{\text{serum creatinine (mg/dL)} \times 72}$</p> <p>10. Postmenopausal or evidence of non-childbearing status for women of childbearing potential.</p> <p>Postmenopausal is defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amenorrhic for 1 year or more following cessation of exogenous
--	---

	<p>hormonal treatments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luteinizing hormone (LH) and Follicle stimulating hormone (FSH) levels in the post-menopausal range for women under 50 - Radiation-induced oophorectomy with last menses >1 year ago - Chemotherapy-induced menopause with >1 year interval since last menses - Surgical sterilisation (bilateral oophorectomy or hysterectomy) <p>11. For women of childbearing potential: negative urine or serum pregnancy test within 28 days of program treatment and confirmed prior to treatment on day 1</p> <p>12. Patients of childbearing potential and their partners, who are sexually active, must agree to the use of two highly effective forms of contraception in combination throughout the period of taking olaparib and for at least 1 month after last dose of olaparib.</p> <p>Patients should not enter the programme if any of the following exclusion criteria are fulfilled.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia or with features suggestive of MDS/AML. 2. Patient with severe hepatic impairment. 3. Concomitant use of known strong CYP3A inhibitors (e.g. itraconazole, telithromycin, clarithromycin, protease inhibitors boosted with ritonavir or cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) or moderate CYP3A inhibitors (e.g. ciprofloxacin, erythromycin, diltiazem, fluconazole, verapamil). The required washout period prior to starting olaparib is 2 weeks. 4. Concomitant use of known strong (e.g. phenobarbital, enzalutamide, phenytoin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine and St John's Wort) or moderate CYP3A inducers (e.g. bosentan, efavirenz, modafinil). The required washout period prior to starting olaparib is 5 weeks for enzalutamide or phenobarbital and 3 weeks for other agents. 5. Participation in another clinical program with an investigational product during their chemotherapy course immediately prior to program entry. 6. Patients with a known hypersensitivity to olaparib or any of the excipients of the product.
--	--

	7. Breast feeding women
--	-------------------------

<p>Duration of the program</p>	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS).</p> <p>Olaparib will be provided free of charge on an individual patient basis following the criteria stated in this program from date of approval of the program until:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the product will be commercially available and reimbursed in Belgium for this type of cancer or • AstraZeneca decides to terminate enrolment of new patients in the programme • in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment • the treating physician believes it is in the patient's best interest to stop the therapy. • the patient wants to discontinue the therapy <p>Enrolment will be closed as soon as the product is reimbursed in this indication in Belgium or Belgium has reached the 24-month maximum period for including new patients, whichever comes first. Treatment will continue to be provided to all patients who are already enrolled to the program and deriving benefit for a maximum of 24months in absence of disease.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will receive olaparib at no cost during patients' participation in the program.</p> <p>Olaparib will only be made available by NV AstraZeneca SA upon receipt of confirmation of patient's eligibility in line with the inclusion/exclusion criteria and once the responsible physician gives a positive advice on the admissibility of the patient upon the individual request submitted by the treating physician and the completion of the patient access form by this treating physician. The initiation and conduct of the treatment with olaparib for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician.</p> <p>The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2-3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 48 11 EAP-SOLO-1@astrazeneca.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. In case the unused medication is destroyed under the physician's responsibility, a proof of the destruction will be requested by NV AstraZeneca SA. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

The physician should report any adverse event to:
Local Patient Safety Unit of NV AstraZeneca SA
+32 (0)2 370 41 21
PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com

Very common (affects more than 1 in 10 patients) side effects that may occur are:

- Feeling sick (nausea)
- Being sick/throwing up (vomiting)
- Tiredness/weakness
- Indigestion/heartburn (dyspepsia)
- Loss of appetite
- Headache
- Changes in taste of foods (dysgeusia)
- Dizziness
- Diarrhoea - If it gets severe, tell your doctor straight away.
- Cough
- Pain in the stomach area under the ribs (upper abdominal pain)
- Shortness of breath (dyspnea)

The following side effects are very commonly shown in blood tests:

- Decrease in the number of red blood cells (anaemia) which can be associated with symptoms of shortness of breath, fatigue, pale skin, or fast heartbeat.
- Decrease in the total number of white blood cells (leukopenia) and in certain white blood cells (neutropenia) that protect from infection, which can be associated with symptoms of fever
- Decrease in the number of platelets in blood (thrombocytopenia), which can be associated with symptoms of bruising or bleeding for longer if injured

Common (affects up to 1 in 10 patients) side effects that may occur are:

- Sore mouth (stomatitis)
- Rash

The following side effects are commonly shown in blood tests:

- Decrease in the number of white blood cells that support the immune system (lymphopenia), which can be associated with increased susceptibility to infection.
- Increase in blood creatinine. This test is used to check how your kidneys are working.

Uncommon (affects up to 1 in 100 patients) side effects that may occur are:

- Allergic reactions
- Itchy rash on swollen, reddened skin (dermatitis)

The following side effects are uncommonly shown in blood tests:

- Increase in the size of red blood cells (not associated with any symptoms).

There are always risks with taking a medication. Your treating physician will carefully check your health for your safety. It is important that you tell your treating physician if you have any symptoms or if your condition worsens.

If you cannot contact your treating physician, please contact your family doctor. In an emergency, please go to an emergency department. Please make them aware that you are taking olaparib within this early access program.

Side effects usually go away after the medication is stopped, but sometimes they may not go away or may even get worse. Your treating physician may decide to interrupt and/or reduce your olaparib dose if you experience certain side effects. If your dose is reduced you will be given a new bottle of tablets and instructions on how and when to take olaparib tablets.

Driving and using machines

Olaparib may affect your ability to drive or use machines. If you feel dizzy, weak, or tired while taking olaparib, take special care when driving or using tools or machines.

Other potential risks

Other side effects have been seen in previous trials with olaparib, but it is not yet known if these were related to olaparib, or if they were unrelated events possibly due to the patient's cancer or other cause.

Pneumonitis (lung inflammation) has been reported in a small number of patients treated with olaparib in previous trials, and some reports have been fatal. It is not known if olaparib caused the pneumonitis in these patients as they had other possible causes such as lung cancer and/or metastases in the lungs, pre-existing lung disease, were smokers, or had been treated previously with chemotherapy or radiotherapy. If you experience any new or worsening symptoms of shortness of breath, cough and fever, you should contact your treating physician as soon as you can.

Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia

- Myelodysplastic syndrome is a pre-cancerous condition where the bone marrow isn't as good at producing blood cells as it was before (red blood cells and/or white blood cells and/or platelets). This condition has the potential to transform into acute myeloid leukaemia.

- Acute myeloid leukaemia is a cancer of the bone marrow where many abnormal and immature white blood cells (blast cells) are made while normal functioning blood cells are not made.

These side effects have been reported in a small number of patients treated with olaparib in previous studies and the majority of cases have been fatal. It is not known if olaparib caused myelodysplastic syndrome and/or acute myeloid leukaemia in these patients as they had other possible causes, in particular they had received extensive previous chemotherapy. Your treating physician will monitor your blood cell levels during the early access program and may decide you need to have further tests, which may include a bone marrow sample or a blood sample.

Nom du médicament	Lynparza
Nom de la substance active	olaparib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes <i>BRCA1/2</i> (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine</p> <p>La dose recommandée d'olaparib est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle), avec ou sans nourriture, équivalant à une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose.</p> <p>Le traitement par les comprimés d'olaparib sera d'une durée maximale de 24 mois en l'absence de maladie ou jusqu'à l'évolution de la maladie, une toxicité ingérable ou au retrait du consentement, quel que soit ce qui se produit en premier.</p> <p>Les patients présentant des signes de maladie à 24 mois qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice supplémentaire d'un traitement continu, peuvent être traités au-delà de 24 mois.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquelles les patients sont admis dans le programme	<p>Sur demande du médecin prescripteur et avec le consentement du patient, le médecin responsable d'AstraZeneca évaluera l'éligibilité et répondra (approbation ou rejet) dans les 5 jours ouvrables. Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion et d'exclusion et la motivation du médecin traitant pour enrôler le patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable enverra son accord au responsable du programme qui rendra olaparib disponible pour ce patient. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin prescripteur travaille, dans les 2 ou 3 jours ouvrables suivant l'approbation d'une demande initiale ou de renouvellement.</p> <p>Pour être inclus dans le programme, les patients doivent répondre aux critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements approuvés et disponibles dans le commerce, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et / ou de sécurité. Remarque : Le traitement avec bevacizumab a été considéré. 2. Un consentement éclairé doit être fourni avant toute procédure spécifique au programme. 3. Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique avec Lynparza et / ou pour un essai clinique dans l'indication envisagée pour ce programme. 4. Les patients doivent être âgés de 18 ans ou plus.

5. Patients atteints d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec une mutation du gène BRCA 1/2, avancé (stades FIGO III – IV), nouvellement diagnostiqué, histologiquement confirmé, ayant subi une chimiothérapie de première intention à base de platine (minimum de 4 cycles par voie intraveineuse ou intrapéritonéal).
6. Les patients de stade III doivent avoir subi une tentative de réduction tumorale optimale (réduction tumorale initiale ou réduction tumorale d'intervalle). Les patients de stade IV doivent avoir subi une biopsie et/ou une chirurgie initiale de réduction ou une chirurgie de réduction d'intervalle.
7. Les patientes doivent avoir une confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou suspectée délétère des gènes de prédisposition au cancer du sein (BRCA) 1 ou 2. Selon le test utilisé et le consensus internationale sur la classification, les mutations BRCA1/2 doivent être classifiées comme délétères/suspectées délétères ou pathogènes/ probablement pathogènes. Le test génétique doit être réalisé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée.
8. Le patient répond (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Les patients doivent être inscrits à ce programme dans les 8 semaines suivant leur dernière dose de chimiothérapie (la dernière dose correspond au jour de la dernière perfusion).
9. Les patients doivent avoir une fonction normale des organes et de la moelle osseuse, mesurée dans les 28 jours précédant l'administration d'olaparib, tel que défini ci-dessous :
 - Hémoglobine $\geq 10,0$ g/dl sans transfusion sanguine au cours des 28 derniers jours
 - Nombre absolu de neutrophiles (CNA) $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - Nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - Bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale institutionnelle (LSN)
 - Aspartate aminotransferase (AST) (transaminase sérique glutamique oxaloacétique (SGOT))/alanine aminotransférase (ALT) (sérum glutamique pyruvate transaminase (SGPT)) $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale institutionnelle sauf si des métastases hépatiques sont présentes, auquel cas elles doivent être ≤ 5 fois la LSN.
 - Les patients doivent avoir une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault ≥ 51 ml/min ou basée sur un test d'urine de 24 heures :

Clairance de la créatinine estimée =

	<p><u>$(140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids (kg)} \times 0,85$</u> <u>créatinine sérique (mg/dl) \times 72</u></p> <p>10. Ménopause ou preuve de statut de non-procréation chez les femmes en âge de procréer.</p> <p>La post-ménopause est définie comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aménorrhée pendant un an ou plus après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes - Taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) dans la gamme postménopausique chez les femmes de moins de 50 ans - Ovariectomie radio-induite avec les dernières menstruations il y a plus d'un an - Ménopause induite par la chimiothérapie avec intervalle de plus d'un an depuis la dernière menstruation - Stérilisation chirurgicale (ovariectomie bilatérale ou hystérectomie) <p>11. Pour les femmes en âge de procréer : test de grossesse d'urine ou de sérum négatif dans les 28 jours avant le traitement du programme et confirmé avant le traitement le jour 1.</p> <p>12. Les patients en âge de procréer et leurs partenaires, sexuellement actifs, doivent accepter l'utilisation d'une combinaison de deux méthodes contraceptives hautement efficaces pendant tout ce programme et pendant au moins un mois après la prise de la dernière dose d'olaparib.</p> <p>Les patients ne doivent pas participer au programme si l'un des critères d'exclusion suivants est rempli :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient atteint d'un syndrome myélodysplasique (SMD)/d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou présentant des signes suggérant un SMD/une LMA. 2. Patient atteint d'insuffisance hépatique grave. 3. Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A connus (p. ex., itraconazole, tétracycline, clarithromycine, inhibiteurs de protéase amplifiés avec ritonavir ou cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir) ou d'inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex., ciprofloxacine, érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil). La période de sevrage requise
--	---

	<p>avant de commencer l'olaparib est de 2 semaines.</p> <ol style="list-style-type: none">4. Utilisation concomitante d'inducteurs puissants connus (p. ex., phénobarbital, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine et millepertuis) ou modérés du CYP3A (p. ex. bosentan, efavirenz, modafinil). La période de sevrage requise avant le début du traitement par olaparib est de 5 semaines pour l'enzalutamide ou le phénobarbital et de 3 semaines pour les autres agents.5. Participation à un autre programme clinique avec un produit expérimental pendant leur chimiothérapie immédiatement avant l'entrée dans le programme.7. Patients avec hypersensibilité connue à l'olaparib ou à un des autres excipients dans ce produit.8. Femmes allaitantes
--	---

Durée du programme	<p>Ce programme commence dès qu'il est approuvé par les autorités nationales compétentes (FAGG/AFMPS).</p> <p>Olaparib sera fourni gratuitement sur une base individuelle selon les critères énoncés dans ce programme à partir de la date d'approbation du programme jusqu'à ce que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le produit soit disponible dans le commerce et remboursé en Belgique pour ce type de cancer ou • AstraZeneca décide de mettre fin à l'inclusion de nouveaux patients au programme • selon le jugement clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement • le médecin traitant estime qu'il est dans l'intérêt du patient d'arrêter le traitement. • le patient veuille arrêter la thérapie. <p>L'enrôlement sera clôturé dès que le produit est remboursé dans cette indication en Belgique ou dès que la Belgique a atteint la période maximale de 24 mois pour inclure de nouveaux patients, dépendant de celui qui survient en premier. Le traitement continuera d'être donné à tous les patients qui ont déjà été enrôlés dans le programme et qui tirent un bénéfice du traitement et ce, pendant un maximum de 24 mois en l'absence de maladie.</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients recevront gratuitement l'olaparib lors de leur participation au programme.</p> <p>Olaparib ne sera mis à disposition par NV AstraZeneca SA qu'après réception de la confirmation de l'éligibilité du patient conformément aux critères d'inclusion/exclusion, et une fois que le médecin responsable aura donné un avis positif sur l'admissibilité du patient à la demande individuelle du médecin traitant sur base du « patient access form » complété par ce médecin traitant. L'initiation et la conduite du traitement par l'olaparib pour un patient particulier tomberont sous la pleine et unique responsabilité du médecin traitant.</p> <p>Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin prescripteur travaille, dans les 2 ou 3 jours ouvrables suivant l'approbation d'une demande initiale ou de renouvellement.</p> <p>Les patients auront accès au médicament uniquement à l'hôpital où le médecin prescripteur travaille.</p>
Responsable du programme	<p>NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 48 11 EAP-SOLO-1@astrazeneca.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié aussitôt que possible après l'arrêt de la participation du patient au programme médical d'urgence. Dans le cas où le médicament</p>

	<p>inutilisé serait détruit sous la responsabilité du médecin, NV AstraZeneca SA exigera une preuve de la destruction. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre d'un programme médical d'urgence ne peut être utilisé que pour ce patient particulier.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Le médecin doit signaler tout événement indésirable à : Unité Patient Safety de NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>Effets indésirables très fréquents (touchent plus d'un patient sur dix) :</p> <p>Sensation d'être malade (nausées) Être malade (vomissements) Fatigue/faiblesse Indigestion/brûlures d'estomac (dyspepsie) Perte d'appétit Céphalée Changement dans le goût des aliments (dysgueusie) Vertiges Diarrhée. Si cela devient grave, parlez-en immédiatement à votre médecin. Toux Douleur dans la région de l'estomac sous les côtes (douleur abdominale haute) Essoufflement (dyspnée)</p> <p>Les effets indésirables suivants sont très fréquents dans les analyses sanguines :</p> <p>Diminution du nombre de globules rouges (anémie) pouvant être associé à des symptômes d'essoufflement, de fatigue, de pâleur de la peau ou de rythme cardiaque rapide. Diminution du nombre total de globules blancs (leucopénie) et de certains globules blancs qui protègent contre l'infection (neutropénie) pouvant être associée à des symptômes de fièvre ou d'infection. Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopenie) qui peut être associée à des symptômes d'ecchymoses ou de saignement prolongé en cas de blessure.</p> <p>Effets indésirables fréquents : (touchent un à dix patients sur 100)</p> <p>Douleur dans la bouche (stomatite) Eruption cutanée</p> <p>Les effets indésirables suivants sont fréquents dans les analyses</p>

sanguines :

Diminution du nombre de globules blancs qui soutiennent le système immunitaire (lymphopénie) pouvant être associée à une susceptibilité accrue à l'infection.

Augmentation de la créatinine sanguine observée à partir d'un test de laboratoire évaluant le fonctionnement de vos reins.

Les effets indésirables peu fréquents (touchent jusqu'à 1 patient sur 100) qui peuvent se produire sont :

Réactions allergiques

Eruption cutanée avec démangeaisons sur une peau rouge et gonflée (dermatite)

Les effets indésirables suivants sont peu fréquents dans les analyses sanguines:

Augmentation de la taille des globules rouges (asymptomatique)

Il y a toujours des risques à prendre un médicament. Votre médecin traitant vérifiera soigneusement votre santé pour votre sécurité. Il est important d'informer immédiatement votre médecin traitant si vous présentez des symptômes ou si votre état s'aggrave.

Si vous ne pouvez pas contacter votre médecin traitant, veuillez contacter votre médecin de famille. En cas d'urgence, veuillez vous rendre à un service d'urgence. Veuillez leur faire savoir que vous prenez de l'olaparib dans le cadre de ce programme d'accès précoce.

Les effets indésirables disparaissent généralement après l'arrêt du traitement, mais ils peuvent parfois ne pas disparaître ou s'aggraver. Votre médecin traitant peut décider d'interrompre et / ou de réduire votre dose d'olaparib si vous présentez certains effets indésirables. Si votre dose est réduite, vous recevrez un nouveau flacon de comprimés et des instructions pour savoir quand et comment prendre les comprimés d'olaparib.

Aptitude à conduire ou à utiliser des machines

L'olaparib peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Si vous vous sentez étourdi, faible ou fatigué lors de votre traitement, faites particulièrement attention lorsque vous conduisez ou utilisez des outils ou des machines.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont été observés dans des études antérieures avec l'olaparib, mais on ne sait pas encore si ceux-ci étaient liés à l'olaparib ou s'il s'agissait d'événements sans rapport pouvant être dus au cancer du patient ou à d'autres causes.

Une pneumonite (inflammation pulmonaire) a été rapportée dans des études antérieures chez un petit nombre de patients traités par l'olaparib, et certains cas ont été mortels. On ignore si l'olaparib a causé la pneumonite chez ces patients, car ils présentaient d'autres facteurs pouvant être des causes possibles, comme le cancer du poumon et/ou des métastases dans les poumons, des maladies pulmonaires préexistantes, un antécédent de tabagisme ou avaient déjà été traités par chimiothérapie ou radiothérapie. Si vous présentez des symptômes nouveaux ou aggravants d'essoufflements, de toux et de fièvre, vous devez contacter votre médecin dès que possible.

Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë :

- Le syndrome myélodysplasique est un état précancéreux où la moelle osseuse n'est pas aussi efficace qu'auparavant pour produire des cellules sanguines (globules rouges et/ou blancs et/ou plaquettes). Cette condition peut potentiellement se transformer en leucémie myéloïde aiguë.
- La leucémie myéloïde aiguë est un cancer de la moelle osseuse où de nombreux globules blancs (cellules blastiques) anormaux et immatures sont fabriqués alors que les cellules sanguines normales ne sont pas fabriquées.

Ces effets indésirables ont été rapportés dans des études antérieures chez un petit nombre de patients traités par l'olaparib, et la majorité des cas ont été mortels. On ignore si l'olaparib a provoqué un syndrome myélodysplasique et/ou une leucémie myéloïde aiguë chez ces patients, car d'autres causes étaient possibles, entre autres ils avaient reçu antérieurement une chimiothérapie intensive. Votre médecin surveillera vos taux de cellules sanguines pendant le programme et pourrait décider d'effectuer d'autres tests, qui peuvent nécessiter un échantillon de moelle osseuse ou un échantillon de sang.

Naam van het geneesmiddel	Lynparza
Naam van de werkzame stof	olaparib
Indicaties en gebruiksvoorwaarden	<p>Onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd (FIGO stadia III en IV), BRCA1/2-gemuteerd (kiembaan en/of somatisch) hooggradig epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom die een respons (volledige of partiële) vertonen na voltooiën van eerstelijns platinabevattende chemotherapie.</p> <p>De aanbevolen dosis olaparib is 300 mg (twee tabletten van 150 mg) tweemaal daags (ongeveer 12 uur uit elkaar) in te nemen, al dan niet bij de maaltijd, wat overeenstemt met een totale dagelijkse dosis van 600 mg. De 100 mg tablet is beschikbaar voor dosisreductie.</p> <p>De behandeling met olaparib tabletten zal maximum 24 maanden duren in afwezigheid van ziekte of tot ziekteprogressie, oncontroleerbare toxiciteit of intrekken van goedkeuring tot deelname, wat er ook eerst komt. Patiënten met resterende tumor na 24 maanden en die naar mening van de behandelende arts verder voordeel kunnen halen uit de behandeling, mogen langer dan 24 maanden behandeld worden.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Op verzoek van de voorschrijvende arts en met toestemming van de patiënt zal de verantwoordelijke arts van AstraZeneca beoordelen of de patiënt geschikt is om aan het programma deel te nemen en binnen de 5 werkdagen antwoorden (goedkeuring of afwijzing). De verantwoordelijke arts zal de in- en exclusie criteria en de motivatie van de behandelende arts om de patiënt te includeren nakijken. In geval van positief advies, zal de verantwoordelijke arts zijn goedkeuring naar de verantwoordelijke van het programma sturen, die vervolgens olaparib ter beschikking van de patiënt zal stellen.</p> <p>Het geneesmiddel wordt afgeleverd in de apotheek van het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is, binnen 2-3 werkdagen na goedkeuring van een eerste of hernieuwde aanvraag.</p> <p>Voor opname in het programma dienen patiënten aan de volgende criteria te voldoen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In overeenstemming met de klinische richtlijnen of omwille van efficiëntie of veiligheidsredenen, kan de patiënt niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en commercieel beschikbare behandelingen. <p>Nota: Behandeling met bevacizumab werd in overweging genomen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Geïnformeerde toestemming moet gegeven worden voorafgaand aan enig programma specifieke procedure

	<p>3. Patient komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Lynparza en/of een klinische studie in dezelfde indicatie als dit programma.</p> <p>4. Patiënten moeten 18 jaar of ouder zijn.</p> <p>5. Patiënten met nieuw gediagnosticeerde, histologisch geconfirmeerde, gevorderde (FIGO III en IV) BRCA ½ gemuteerde hooggradig epitheliale (gebaseerd op lokale histopathologische bevindingen) eierstokkanker, primaire buikvlieskanker en/of eileiderkanker die een platinum-bevattende eerstelijnschemotherapie hebben gekregen (minimum 4 cycli intraveneus of intraperitoneaal).</p> <p>6. Stage III patiënten moeten 1 poging gehad hebben tot optimale debulking (voorafgaand of interval debulking) . Stage IV patiënten moeten een biopsie en/of een voorafgaande of interval debulking operatie gehad hebben.</p> <p>7. De patiënt heeft een gedocumenteerde inactiverende of verwachte inactiverende kiembaan of somatische mutatie in BRCA1 of BRCA2 borstkanker 'susceptibility' genen. Afhankelijk van de gebruikte test en de internationale classificatie consensus, moeten de BRCA1/2 mutaties geklasseerd worden als schadelijk/verwacht schadelijk of pathogeen/ waarschijnlijk pathogeen. De genetische testen moeten uitgevoerd worden door een ervaren laboratorium gebruik makende van een gevalideerde test.</p> <p>8. Patiënt heeft een respons (volledig of partieel) op een platinum-bevattende chemotherapie. Patiënten moeten opgenomen worden in dit programma binnen de 8 weken na hun laatste dosis chemotherapie (laatste dosis is de dag van het laatste infuus).</p> <p>9. De patiënten moeten een normale orgaan- en beenmergfunctie hebben, gemeten binnen de 28 dagen voorafgaand aan de toediening van olaparib zoals hieronder gedefinieerd:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobine $\geq 10,0$ g/dL (geen bloedtransfusie in de voorbije 28 dagen) - Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Trombocytentelling $\geq 100 \times 10^9/L$ - Totaal bilirubine $\leq 1,5$ x institutionele bovengrens van normaal (ULN) - Aspartaat-aminotransferase (AST) (serumglutamaatoxalaat-transaminase (SGOT)) / Alanine-aminotransferase (ALT) (serumglutamaatpyruvaat-transaminase (SGPT)) $\leq 2,5$ x institutionele bovengrens van normaal, tenzij levermetastasen
--	--

	<p>aanwezig zijn. In dat geval moeten de waarden $\leq 5 \times \text{ULN}$</p> <ul style="list-style-type: none"> - De via de Cockcroft-Gaultvergelijking geschatte creatinineklaring van de patiënt moet $\geq 51 \text{ mL/min.}$ zijn, gebaseerd op een 24 uur urine test: <p style="text-align: center;">Geschatte creatinineklaring =</p> $\frac{(140 - \text{leeftijd [in jaren]}) \times \text{gewicht (kg)} \times 0.85}{\text{serumcreatinine (mg/dL)} \times 72}$ <p>10. Vrouwen dienen postmenopauzaal of onvruchtbaar te zijn</p> <p>*Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al 1 jaar of langer amenorriësch na stopzetting van exogene hormonale behandelingen - Luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik bij vrouwen jonger dan 50 jaar - Door straling geïnduceerde ovariëctomie met laatste menses > 1 jaar geleden - Door chemotherapie geïnduceerde menopauze met > 1 jaar interval sinds laatste menses - Chirurgische sterilisatie (bilaterale ovariëctomie of hysterectomie) <p>11. Voor vruchtbare vrouwen moet er een negatieve urine of serum zwangerschapstest van minder dan 28 dagen voor aanvang van het programma zijn en deze dient geconfirmeerd te zijn voor de start van de behandeling.</p> <p>12. Vruchtbare vrouwelijke patiënten en hun partners moeten, indien zij seksueel actief zijn, instemmen met het gebruik van een combinatie van twee zeer doeltreffende anticonceptiemethoden gedurende dit programma en tot minstens 1 maand na de laatste dosis olaparib.</p> <p>Patiënten mogen niet deelnemen aan het programma als aan één van de volgende uitsluitingscriteria wordt voldaan.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML) of met kenmerken die wijzen in de richting van MDS/AML
--	--

	<ol style="list-style-type: none">2. Patiënten met ernstige leverschade.3. De patiënt gebruikt gelijktijdig bekende sterke CYP3A-remmers (bv. itraconazol, telithromycine, claritromycine, proteaseremmers versterkt met ritonavir of cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) of matige CYP3A-remmers (bv. ciprofloxacine, erytromycine, diltiazem, fluconazol, verapamil). De vereiste washout periode voor opstart olaparib is 2 weken.4. De patiënt gebruikt gelijktijdig bekende sterke CYP3A-inductoren (bv. fenobarbital, enzalutamide, fenytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazepine, nevirapine en sint-janskruid) of matige CYP3A-inductoren (bv. bosentan, efavirenz, modafinil). De vereiste washout periode voor het opstarten van olaparib is 5 weken voor enzalutamide of phenobarbital en 3 weken voor andere producten.5. Deelname aan een ander klinisch programma met een studiegeneesmiddel tijdens de chemotherapiekuur onmiddellijk voorafgaand aan de behandeling met olaparib.6. De patiënt heeft een gekende overgevoeligheid voor olaparib of een van de bestanddelen in het product.7. Patiënt geeft borstvoeding
--	--

<p>Duur van het programma</p>	<p>Dit programma start na goedkeuring door de nationale bevoegde autoriteiten (FAGG/FAMPS).</p> <p>Olaparib wordt volgens de in dit programma vermelde criteria gratis ter beschikking gesteld aan de patiënten op individuele basis, vanaf de datum van goedkeuring van het programma, en uiterlijk tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • het product in België in de handel verkrijgbaar is en terugbetaald wordt voor dit type kanker, of • AstraZeneca besluit de inclusie van nieuwe patiënten in het programma te beëindigen • de patiënt naar het klinische oordeel van de behandelende arts niet langer gebaat is bij verdere behandeling • de behandelende arts van mening is dat het in het belang van de patiënt is om de therapie te stoppen • de patiënt de therapie wil beëindigen <p>De rekrutering zal beëindigd worden zodra het product is terugbetaald in deze indicatie in België of wanneer België de maximale inclusieperiode van 24 maanden heeft bereikt, afhankelijk van wat er eerst plaatsvindt. De patiënten die reeds opgenomen waren in dit programma en voordeel aan de behandeling ondervinden, zullen verder behandeld worden gedurende een periode van maximum 24 maanden in afwezigheid van ziekte.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>De patiënten ontvangen kosteloos olaparib gedurende hun deelname aan het programma.</p> <p>Olaparib zal door NV AstraZeneca SA alleen ter beschikking worden gesteld na ontvangst van een bevestiging dat de patiënt geschikt is om in het programma te worden opgenomen in overeenstemming met de in-/exclusiecriteria en nadat de verantwoordelijke arts een positief advies heeft gegeven over de deelname van de patiënt op basis van een individueel verzoek ingediend door de behandelende arts. De behandelende arts zal ook het 'patient access form' dienen in te vullen. Het opstarten en uitvoeren van de behandeling met olaparib voor een bepaalde patiënt valt volledig en uitsluitend onder de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.</p> <p>Het geneesmiddel wordt afgeleverd in de apotheek van het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is binnen 2-3 werkdagen na goedkeuring van een eerste of hernieuwde aanvraag.</p> <p>De patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is.</p>
<p>Programmaverantwoordelijke</p>	<p>NA AstraZeneca SA +32 (0)2 370 48 11 EAP-SOLO-1@astrazeneca.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het medische-noodprogramma in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. In het geval dat de ongebruikte medicatie onder</p>

	<p>de verantwoordelijkheid van de arts wordt vernietigd, zal NV AstraZeneca SA een bewijs van vernietiging vragen De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het medische noodprogramma kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>
--	---

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De arts dient elke ongewenst voorval te melden aan: Lokale eenheid Patiëntenveiligheid van NV AstraZeneca SA +32 (0)2 370 41 21 PatientSafety.Belgium@astrazeneca.com</p> <p>Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op de 10 patiënten): Zich ziek voelen (misselijkheid) Ziek zijn (braken) Vermoeidheid/zwakte Indigestie/brandend maagzuur (dyspepsie) Verlies van eetlust Hoofdpijn Verandering van de smaak van voedsel (dysgeusie) Duizeligheid Diarree - Licht uw arts onmiddellijk in als het ernstig wordt. Hoesten Pijn ter hoogte van de maag, onder de ribben (in de bovenbuik) Kortademigheid (dyspnea)</p> <p>De volgende bijwerkingen worden zeer vaak waargenomen in de resultaten van bloedonderzoek: Verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie), wat gepaard kan gaan met symptomen van kortademigheid, vermoeidheid, bleke huid of snelle hartslag. Verlaging van het totaal aantal witte bloedcellen (leukopenia) en in bepaalde witte bloedcellen (neutropenia) die beschermen tegen infectie, wat gepaard kan gaan met symptomen van koorts of infectie. Verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), wat gepaard kan gaan met blauwe plekken of langdurig bloeden als men gewond raakt.</p> <p>Vaak voorkomende bijwerkingen: (bij 1 op 10 patiënten) Pijnlijke mond (stomatitis) Uitslag</p> <p>De volgende bijwerkingen worden vaak waargenomen in de resultaten van bloedonderzoek: Verlaagd aantal witte bloedcellen die het immuunsysteem ondersteunen (lymfopenie), wat gepaard kan gaan met een verhoogde vatbaarheid voor infecties. Verhoogde concentratie bloedcreatinine vastgesteld via een laboratoriumtest die toont hoe uw nieren werken.</p> <p>Soms bijwerkingen (bij 1 op 100 patiënten): Allergische reacties Jeukende uitslag op gezwollen en rode huid (dermatitis)</p> <p>De volgende bijwerkingen worden soms waargenomen in de resultaten van bloedonderzoek: Vergroting van rode bloedcellen (zonder enige symptomen):</p>
---	--

Er zijn altijd risico's om een geneesmiddel te nemen. Uw behandelende arts zal nauwgezet uw gezondheid voor uw veiligheid opvolgen. Als u last hebt van bijwerkingen of verwondingen of als uw aandoening erger wordt, informeer dan onmiddellijk uw arts zodat u de juiste zorg kunt krijgen.

Indien u uw behandelende arts niet kan contacteren, gelieve dan uw huisarts te raadplegen. In geval van nood, gelieve u dan naar de spoeddienst van het ziekenhuis te begeven. U dient hen te informeren dat u olaparib neemt in het kader van dit medisch noodprogramma.

Bijwerkingen gaan gewoonlijk weg zodra de medicatie is gestopt, maar soms gaan ze niet weg of worden ze zelfs nog erger. Uw arts kan beslissen om uw dagelijkse inname van olaparib te onderbreken en/of te verlagen als u bepaalde bijwerkingen ervaart. Als uw dosis verlaagd wordt, krijgt u een nieuw doosje met tabletten en instructies over hoe en wanneer olaparib in te nemen.

Rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen

Olaparib kan uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Als u zich duizelig, verzwakt of vermoeid voelt tijdens de behandeling met olaparib, dient u extra voorzichtig te zijn bij het rijden of het bedienen van gereedschap of machines.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen werden gerapporteerd in voorgaande studies met olaparib, maar het is nog niet geweten of deze gerelateerd waren aan olaparib of mogelijks te wijten waren aan de kanker zelf of een andere oorzaak hadden.

Pneumonitis (longontsteking) is opgetekend bij een klein aantal patiënten behandeld met olaparib in eerdere studies, en sommige gevallen zijn fataal geweest. Het is niet bekend of olaparib bij deze patiënten de longontsteking heeft veroorzaakt, aangezien er andere mogelijke oorzaken waren, zoals longkanker en/of uitzaaiingen in de longen, reeds bestaande longaandoeningen, een voorgeschiedenis van roken, of eerdere behandelingen met chemotherapie of radiotherapie. Als u nieuwe of verergerende symptomen van kortademigheid, hoesten en koorts ervaart, dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts.

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie:

Myelodysplastisch syndroom is een aandoening die kanker voorafgaat, waarbij het beenmerg niet meer zo goed in staat is om bloedcellen te produceren als voorheen (rode bloedcellen en/of witte bloedcellen en/of bloedplaatjes). Deze aandoening kan uiteindelijk overgaan in acute myeloïde leukemie.

Acute myeloïde leukemie is een vorm van beenmergkanker waarbij er veel abnormale en onrijpe witte bloedcellen (blasten) worden aangemaakt terwijl er geen normaal functionerende bloedcellen worden aangemaakt.

Deze bijwerkingen zijn opgetekend bij een klein aantal patiënten behandeld

	<p>met olaparib in eerdere studies, en de meeste gevallen zijn fataal gebleken. Het is niet bekend of olaparib bij deze patiënten myelodysplastisch syndroom en/of acute myeloïde leukemie heeft veroorzaakt, aangezien er andere mogelijke oorzaken waren – in het bijzonder een uitgebreide eerdere behandeling met chemotherapie. Uw arts volgt uw bloedwaarden op in de loop van het programma en kan beslissen dat er verdere tests nodig zijn, zoals een beenmergpunctie of een bloedafname.</p>
--	--