



Inhibiteurs des
enzymes PARP

MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹/Accès précoce

- Thérapie ciblée : **inhibiteur des enzymes PARP** (poly(ADP-ribose) polymérase) bloquant le processus de réparation de l'ADN
- Indications :
 - Traitement d'entretien en **monothérapie** d'un **cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2**, en réponse partielle ou complète à une 1ère ligne de chimiothérapie à base de platine.
 - Traitement d'entretien en **monothérapie** d'un **cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif**, récidivant et sensible, en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
 - Traitement d'entretien en **association au bévacicumab** d'un **cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif** et, en réponse partielle ou complète à une 1ère ligne de traitement associant chimiothérapie à base de platine et bévacicumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique.
 - Traitement en **monothérapie** du **cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif** et **présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2**. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements.
 - Traitement en **monothérapie ou en association à une hormonothérapie** pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un **cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2**, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (**accès précoce post-AMM**).
 - Traitement en **monothérapie** d'un **adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2** et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.
 - Traitement en **monothérapie** des patients adultes atteints d'un **cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), avec mutation des gènes BRCA1/2** (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.
 - Traitement en **association à l'abiratérone et à la prednisolone/prednisone** des patients adultes atteints d'un **CPRCm** pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée (**accès précoce post-AMM**).

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé pelliculé, ovale, biconvexe, dosé à :
 - **100 mg** : jaune à jaune foncé, mention « OP100 »
 - **150 mg** : vert à gris-vert, mention « OP150 »
- Boîte de 56 comprimés
- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services de d'oncologie médicale ou de cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville (AMM) et hospitalières (rétrocession) (**accès précoces**)



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : 600 mg/jour, 300 mg/priese (2 comprimés de 150 mg), 2 prises/jour ; traitement en continu.
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : réduction à 250 mg deux fois par jour (soit 500 mg/jour) puis 200 mg deux fois par jour (soit 400 mg/jour) si nouvelle réduction nécessaire



- **IR légère** : aucun ajustement posologique
- **IR modérée** : dose recommandée de 200 mg deux fois par jour (soit 400 mg/jour)
- **IR sévère** : non recommandé



- **IH légère ou modérée** : aucun ajustement posologique
- **IH sévère** : non recommandé

Modalités de prise : 2 prises/jour
(à heure fixe, pendant ou en dehors des repas)

- **En cas d'oubli** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans le doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

- ◆ **NFS** → Surveillance mensuelle les 12 premiers mois de traitement puis périodiquement avant chaque renouvellement
- ◆ **Evènements thrombo-emboliques veineux** → Surveillance des patients pour détecter les signes cliniques et les symptômes de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire et les traiter de façon appropriée
- ◆ **Contraception** → Femmes en âge de procréer : utiliser 2 méthodes de contraception efficaces pendant le traitement (dont une non-hormonale) et durant les 6 mois qui suivent la dernière prise. L'olaparib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
Hommes et leurs partenaires féminins en âge de procréer : une contraception efficace pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
- ◆ **Grossesse/Allaitement** → Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant les 4 semaines qui suivent la dernière prise. Test de grossesse à effectuer régulièrement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Millepertuis	↘ concentration (C°) plasmatique d'olaparib (inefficacité)
Association déconseillée	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique d'olaparib ; avis spécialiste
	Cytotoxiques	⚠ Risque majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique
	Inducteurs du CYP3A4 (<i>carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...</i>)	↘ C° plasmatique d'olaparib (inefficacité) → Surveillance en cas d'administration concomitante
Précaution d'emploi	Inhibiteurs puissants (<i>clarithromycine, inhibiteurs de protéase...</i>) ou modérés (<i>amiodarone, diltiazem, fluconazole, pamplemousse, posaconazole, réglisse, vérapamil...</i>) du CYP3A4	↗ C° plasmatique d'olaparib (surdosage) → Réduction de dose d'olaparib à 100 mg x 2/jour avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et à 150 mg x 2/jour avec un inhibiteur modéré
	Substrats du CYP3A (<i>ciclosporine, midazolam, simvastatine, tacrolimus...</i>), de P-gp (<i>colchicine, dabigatran, digoxine...</i>), de BCRP (<i>méthotrexate...</i>), de MATE1/2K (<i>metformine...</i>)	↗ C° plasmatique du substrat (surdosage) → Surveillance clinique appropriée en cas d'association
A prendre en compte	Antiacides gastriques, résines chélatrices (<i>colestyramine, sévélamer...</i>), topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale d'olaparib (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; MATE : protéine d'extrusion multi-antimicrobienne ; P-gp : glycoprotéine-P



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
 D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections du système nerveux	
Céphalées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleur abdominale	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre). En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition).
Stomatite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites ⁴). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (Hb = 8-10 g/dL ; GB = 2-3 G/L ; PNN = 1-1,5 G/L ; plaquettes = 50-75 G/L).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée, toux	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Troubles généraux	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).



D'autres EI peuvent survenir : augmentation de la créatinine et des transaminases, éruption cutanée, leucémie aiguë myéloïde, syndrome myélodysplasique, thromboembolie veineuse (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 02/05/2024) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omedit-fiches-cancer.fr