



Inhibiteurs des  
enzymes PARP

## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM<sup>1</sup>

- Thérapie ciblée : **inhibiteur des enzymes PARP** (poly(ADP-ribose) polymérase) bloquant le processus de réparation de l'ADN
- Indications : Traitement des patients adultes
- En **monothérapie**, traitement d'entretien **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.
- En **monothérapie**, traitement d'entretien **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.
- En **association au bévacizumab**, traitement d'entretien **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 bévacizumab 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.
- En **monothérapie**, **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.
- En **monothérapie ou en association à une hormonothérapie**, traitement adjuvant **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.
- En **monothérapie**, traitement d'entretien **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.
- En **monothérapie**, **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.
- En **association à l'abiratérone et à la prednisolone/prednisone, CPRCm** pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

*Des indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.*

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES<sup>1</sup>

- 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<sup>2</sup>

- 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



## 1 POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE

Posologie usuelle recommandée : **600 mg/jour**, en 2 doses séparées, **300 mg/prise, 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) : interruption du traitement et/ou réduction posologique

- 1<sup>ère</sup> réduction à 250 mg deux fois par jour (soit 500 mg/jour)
- 2<sup>ème</sup> réduction à 200 mg deux fois par jour (soit 400 mg/jour) si 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 suivi<sup>4</sup>.
- **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 suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES<sup>1</sup>

- ◆ NFS → Surveillance mensuelle les 12 premiers mois de traitement puis périodiquement avant chaque renouvellement
- ◆ Evénements 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 : utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
- ◆ Grossesse/Allaitement → Traitement déconseillé pendant la grossesse ; contre-indication de l'allaitement pendant le traitement et durant les 4 semaines qui suivent la dernière prise.  
Test de grossesse à effectuer avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	<i>Millepertuis</i>	↘ concentration (C°) plasmatique d'olaparib ( <b>inefficacité</b> )
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 ( <b>inefficacité</b> ) → Surveillance en cas d'administration concomitante
Précaution d'emploi	Inhibiteurs puissants ( <i>clarithromycine, inhibiteurs de protéase...</i> ) ou modérés CYP3A4 ( <i>amiodarone, diltiazem, fluconazole, pamplemousse, posaconazole, réglisse, vérapamil...</i> )	↗ C° plasmatique d'olaparib ( <b>surdosage</b> ) → 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> ), P-gp ( <i>colchicine, dabigatran, digoxine...</i> ), BCRP ( <i>méthotrexate...</i> ), MATE1/2K ( <i>metformine...</i> )	↗ C° plasmatique du substrat ( <b>surdosage</b> ) → 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 ( <b>inefficacité</b> ) → 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 : <b>HEDRINE</b> )


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
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleur abdominale	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ) + surveillance (NFS, fièvre). <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> ).
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 <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>douleur, érythème, ulcération non confluyente, alimentation solide</b> ).
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>Hb = 8-10 g/dL ; GB = 2-3 G/L ; PNN = 1-1,5 G/L ; plaquettes = 50-75 G/L</b> ).
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Dyspnée, toux	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ).
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Eruptions cutanées	Conseils hygiéniques (utiliser un gel ou pain dermatologique sans savon ; appliquer un agent hydratant (crème ou lait) ; utiliser une protection cutanée d'indice ≥ 50, à appliquer 30 min avant exposition et à renouveler toutes les 2h...). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>macules/papules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés</b> ).
<b>Troubles généraux</b>	
Fatigue, céphalées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>Céphalées</b> : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. <b>Fatigue</b> : Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> ( <b>fatigue ne cédant pas avec le repos ; douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ).

D'autres EI peuvent survenir : augmentation de la créatinine et des transaminases, éruption cutanée, leucémie aiguë myéloïde, syndrome myélodysplasique ... (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 02/01/2025) : 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](http://www.omedit-fiches-cancer.fr)