

LYNPARZA® olaparib comprimés

MECANISME D'ACTION ET INDICATIONS¹

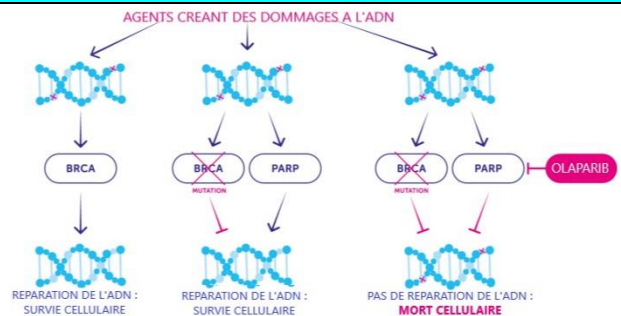
Olaparib est un agent antinéoplasique, inhibiteur puissant des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP) ; il inhibe la croissance de certaines lignées de cellules tumorales *in vitro* et la croissance tumorale *in vivo* soit en monothérapie soit en association avec des chimiothérapies de référence.

Olaparib **comprimés** est indiqué en monothérapie pour :

1/ le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'**ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal** primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine ;


2/ le 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 BRCA1/2 (germinale et /ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine (post-ATU²) ;

3/ le traitement des patients adultes atteints d'un 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. Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.

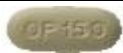


Mécanisme d'après <https://medium.com/@CRUKresearch/olaparib-realising-the-promise-of-synthetic-lethality-f5f61d84ad99>

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION

 Médicament soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I).
 Prescription réservée aux spécialistes et service d'oncologie médicale ou de cancérologie.
 Disponible dans les **pharmacies de ville et hospitalières (post - ATU)³**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

 Deux présentations disponibles sous la forme d'une boîte de 112 **comprimés** ovales et biconvexes :
 - de couleur vert à gris-vert, portant l'inscription « OP150 » dosés à **150 mg** (4755,42 € TTC).
 - de couleur jaune à jaune foncé, portant l'inscription « OP100 » dosés à **100 mg** (4755,42 € TTC).

Olaparib est également disponible en gélules
Les gélules et les comprimés NE SONT PAS SUBSTITUABLES (ANSM⁴)

POSOLOGIE

Posologie recommandée : **300 mg** (2 comprimés de 150 mg) **deux fois par jour** soit une dose quotidienne totale de 600 mg.
2 - 0 - 2 - 0

A commencer au plus tard 8 semaines après la fin d'une chimiothérapie à base de platine (indications 1 et 2).

A poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (toutes indications), ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a plus de signe radiologique de la maladie après 2 ans (indication 2). Les patientes avec signes de la maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans (indication 2).

Des adaptations posologiques spécifiques peuvent être nécessaires pour la prise en charge des effets indésirables, des interactions et/ou en cas d'insuffisance rénale - voir §4.2 du RCP¹.

INTERACTIONS^{4,5}

La liste complète des médicaments pris par le patient, même sans ordonnance est à considérer.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Millepertuis	Induction enzymatique : ↘ exposition et ↘ efficacité d'olaparib
Association déconseillée	Inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 ex : rifampicine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, fosphénytoïne, phénytoïne, phénobarbital, alcool en prise chronique, tabac, corticoïdes à fortes doses...	Induction enzymatique : ↘ exposition et ↘ efficacité d'olaparib
	Pamplemousse	Inhibition enzymatique : ↗ exposition et ↗ toxicité d'olaparib
	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 ex : itraconazole, télichromycine, clarithromycine, inhibiteurs de protéase boostés, bocéprévir et télaprévir...	Inhibition enzymatique : ↗ exposition et ↗ toxicité d'olaparib Si l'association ne peut être évitée, adapter les doses d'olaparib comprimés : 100 mg x 2 par jour (200 mg/j)

Association déconseillée	Inhibiteurs modérés du CYP3A4 <i>ex : érythromycine, diltiazem, fluconazole, vérapamil</i>	Inhibition enzymatique : ↗ exposition et ↗ toxicité d'olaparib Si l'association ne peut être évitée, adapter les doses d'olaparib comprimés : 150 mg x 2 par jour (300 mg/j)
	Cytotoxiques	↗ effet myélo-suppresseur des cytotoxiques
A prendre en compte	Substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite <i>ex : simvastatine, cisapride, ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, pimozide, sirolimus, tacrolimus, quétiapine ...</i>	Inhibition enzymatique faible par olaparib : ↗ possible de l'exposition à ces substrats
	Substrats du CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4 <i>ex : certains contraceptifs hormonaux</i>	↘ possible d'exposition et d'efficacité de ces substrats,
	Substrats de la P-gp <i>ex : statines, digoxine, dabigatran, colchicine...</i>	Potentiel d'induction et d'inhibition par olaparib
	Substrats de BCRP, OATP1B1, OCT1/2, OAT3, MATE1/2K <i>ex : méthotrexate, statines, sulfasalazine, bosentan, glibenclamide, répaglinide, valsartan, metformine, créatine sérique, furosémide</i>	Potentiel d'inhibition par olaparib : ↗ possible de l'exposition à ces substrats
	Tisanes ou phytothérapie	Potentiel d'interaction à évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles ; n'hésitez pas à nous contacter si besoin.

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; MATE : Multidrug And Toxin Extrusion ; OAT : Organic Anion Transporter ; OCT : Organic Cation Transporter ; P-gp : glycoprotéine-P.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutro-, lympho-, thrombo-pénie, anémie	Surveillance de la NFS régulière (mensuelle les 12 premiers mois).	Adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats (avis spécialiste).
Perte d'appétit, nausées, vomissements, dysgueusie⁶	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante si vomissements. Si > 1 vomissement par 24h : arrêt du traitement puis adaptation posologique (avis spécialiste).
Diarrhée⁶	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. +/- Traitement préventif anti-diarrhéique. Surveillance particulière chez patients > 80 ans.	Traitement anti-diarrhéique standard + réhydratation orale (2 L/j). Si fièvre associée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Stomatites⁶	A conseiller : bonne hygiène buccale (bains de bouche au bicarbonate de sodium). A éviter : aliments épicés, chauds et acides.	En cas de fièvre associée, de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.
Céphalées, vertiges, fatigue	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule. En cas de céphalées, un traitement par paracétamol peut être envisagé.

D'autres effets indésirables tels que des éruptions cutanées, augmentations de créatininémie, pneumopathies, des cas de syndromes myélodysplasiques ou leucémies aigües myéloïdes ont été rapportés (liste non exhaustive).

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Comprimés à avaler quotidiennement avec un verre d'eau **en deux prises par jour** au cours ou en dehors d'un repas. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou diviser.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
En cas d'oubli d'une prise : ne pas prendre la dose manquée, prendre la dose suivante à l'heure habituelle et le noter dans le carnet de suivi⁶.



Ne pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



Risque d'interaction avec d'autres médicaments, compléments alimentaires, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) : demander au patient ce qu'il prend ou souhaite prendre, lui conseiller de **demander l'avis du médecin et/ou du pharmacien**.



Ne pas utiliser olaparib pendant la grossesse. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à deux méthodes de contraception efficaces et complémentaires pendant le traitement et jusqu'à 1 mois suivant la dernière dose. Contre-indication pendant l'allaitement et jusqu'à 1 mois après la dernière prise.



A conserver à température ambiante dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.

Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés mais les rapporter au pharmacien.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes infectieux (fièvre, toux, frissons...)
- essoufflement, fatigue, pâleur, rythme cardiaque rapide (signes d'anémie)
- ecchymoses ou saignements prolongés ou inhabituels (signes d'une thrombopénie)
- en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires (dyspnée, toux, fièvre...)