

OLAPARIB [LYNPARZA®]

Inhibiteur de PARP



Traitement du cancer du sein avec mutation des gènes BRCA1/2 et du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (+/- bévacicumab)¹

- Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau, pendant ou en dehors des repas.
- Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés, divisés ou dissous dans du liquide.

En cas d'oubli ou de vomissements, prendre la dose normale suivante à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose omise.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

L'olaparib peut être utilisé en association au bévacicumab : les effets indésirables causés par ce médicament doivent également être considérés le cas échéant.

1. Olaparib est également indiqué pour d'autres cancers qui n'entrent pas dans le cadre de l'avis d'experts sur lequel se basent les conduites à tenir présentées dans cette fiche.

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie.
- Dispensation en pharmacie de ville.

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.ansm.sante.fr>.
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant sous olaparib, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Anémie principalement en début de traitement

- Informer les patients des symptômes évocateurs d'une anémie : fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur, étourdissements, vertiges.
- Identifier et traiter toute autre cause possible (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.).
- Si taux Hb < 10 g/dL : réductions de dose ou interruption de l'olaparib et traitement de l'anémie à envisager par l'équipe hospitalière. Objectif : atteindre un taux d'Hb entre 10 et 12 g/dL.
- NFS à surveiller de façon hebdomadaire jusqu'au rétablissement.

Neutropénie principalement en début de traitement

- Vérifier le statut vaccinal des patients en se référant aux recommandations vaccinales en vigueur adaptées aux patients atteints de cancers¹.
- Pas de prophylaxie anti-infectieuse systématique recommandée.
- Si neutropénie de grade 3 ou 4 (PNN < 1000/mm³) : interruption de l'olaparib à envisager par l'équipe hospitalière.

Neutropénie fébrile exceptionnelle en pratique clinique – fièvre ET taux de PNN < 500/mm³ ou < 1 000/mm³ et attendu < 500/mm³ dans les 48 h = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients des symptômes évocateurs : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signes d'appel infectieux.
- Inviter les patients à prendre leur température si sensation de sueurs ou frissons et les informer que certains médicaments peuvent masquer la fièvre (ex. : anti-inflammatoires, paracétamol, corticoïdes). Si température > 38,3 °C ou < 36 °C, ou = 38 °C 2 fois à 1 h d'intervalle : contacter d'urgence l'équipe hospitalière pour prévoir une NFS, l'arrêt momentané du traitement par olaparib et l'initiation d'un éventuel traitement antibiotique probabiliste large spectre.

Thrombopénie principalement en début de traitement – bulles hémorragiques = SITUATION D'URGENCE THÉRAPEUTIQUE

- Informer les patients des symptômes évocateurs : bulles hémorragiques intrabuccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes, épistaxis, hématurie, etc.
- Si thrombopénie de grade 1 et plus : minimiser les pratiques qui pourraient induire des saignements.
- Si thrombopénie de grade 3 ou 4 (numération plaquettaire < 50 000/mm³) : interruption de l'olaparib à envisager par l'équipe hospitalière.
- Si syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux : informer sans délai l'équipe hospitalière.

Macrocytose

- Le traitement par olaparib peut être associé à des macrocytoses importantes, sans carence en vitamine associée, ne nécessitant pas de dosage des vitamines B9/12 ni TSH.

Syndrome myélodysplasique (SMD), Leucémie aiguë myéloïde (LAM), Pancytopénie

- En cas de myélotoxicité persistante après 4 semaines d'interruption du traitement par olaparib : suspecter un SMD ou une LAM et orienter le patient vers un hématologue.

Nausées – Vomissements principalement en début de traitement

- Proposer systématiquement un traitement prophylactique en tenant compte des facteurs de risque individuels (métopimazine ou métoclopramide).
- Informer les patients des mesures hygiénodietétiques : privilégier les aliments froids/tièdes, éviter les repas lourds, faire plusieurs petits repas, boire avant ou après les repas, privilégier les boissons gazeuses fraîches, éviter le tabac, adapter si besoin l'heure de prise du médicament, maintenir une position assise pendant 30 min après le repas.
- Évaluer régulièrement la survenue de nausées/vomissements et suivre le poids et l'état d'hydratation.
- Traitement : métopimazine, métoclopramide. Sétron à discuter en 2^{de} ligne (pas de données spécifiques dans cette situation).
- Si nécessaire, réduire la posologie d'olaparib d'un palier de dose pendant 1 mois (décision de l'équipe hospitalière).
- Contacter l'équipe hospitalière en cas de vomissements non contrôlés et persistants - dégradation de l'état général- complications.

Diarrhée

- Déterminer le grade de la diarrhée. Exclure une cause infectieuse.
- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient. Le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires.
- **Diarrhée non compliquée** (grade 1-2 sans complication) : mesures hygiénodietétiques (réhydratation, régime sans résidu) +/- traitement médicamenteux (diosmectite, racécadotril, lopéramide) +/- solutés de réhydratation oraux (non remboursés).
- L'utilisation de microorganismes anti-diarrhéiques (*type saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.
- **Diarrhée compliquée** (grade ≥ 3 ou compliquée par crampes abdominales moyennes à sévères, nausées/vomissements, altération du performance status, fièvre, sepsis, neutropénie, saignements ou déshydratation) : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

1. Pour plus d'informations, se référer aux recommandations vaccinales en vigueur notamment celles chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques sur le site du Haut Conseil de la santé publique : <https://www.hcsp.fr>.

Face à un événement indésirable survenant sous olaparib, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Stomatite

- En prévention, recommander les soins buccodentaires standards : bilan dentaire et examens réguliers, brossage régulier des dents avec brosse souple et dentifrice au fluor sans menthol, nettoyage régulier des appareils dentaires amovibles. Éviter : sodium lauryl sulfate, bains de bouche avec alcool, antifongiques ou antiseptiques (en l'absence d'infection documentée), alcool et tabac.
- Adapter le traitement au grade de la stomatite :
 - Proposer une adaptation de l'alimentation en fonction de la gêne fonctionnelle.
 - Si asymptomatique ou symptômes légers (grades 1 et 2) : bain de bouche au bicarbonate de sodium.
 - Si douleur (grade 2) : corticoïdes locaux en l'absence de surinfection en bain de bouche (ex. : prednisolone ou dexaméthasone) ou gel/crème (ex. : clobétasol 0,05 %), antalgiques.
 - Si douleur sévère (grade 3) : adresser le patient à l'équipe hospitalière pour interruption du traitement.
- Si suspicion de surinfection : prélèvements à visée microbiologique et si besoin traitements antifongiques, antiviraux ou antibiothérapies selon le cas.

Diminution de l'appétit et dysgueusie

- Informers les patients de l'impact clinique d'une éventuelle dysgueusie notamment sur leur alimentation.
- Instaurer une surveillance des signes de dénutrition.
- Si dysgueusie associée à perte de poids : recherche de dénutrition sous-jacente ; rééducation alimentaire.
- Facteurs aggravants à rechercher/corriger : mycose buccale, hyposalie liée à irradiation antérieure, autres médicaments inducteurs de dysgueusie.

Réactions cutanées **rarement graves et ne nécessitant en général pas la consultation d'un dermatologue**

- Traiter par émollients et dermocorticoïdes si besoin.
- Devant toute éruption cutanée notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), rechercher les signes de gravité généraux, dermatologiques et biologiques nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste et/ou une hospitalisation. Informer l'oncologue référent.

Alopécie **de faibles grades (< 3)**

- Proposer un accompagnement et des soins de support par une socio-esthéticienne.
- Éliminer une autre cause associée (carence martiale, dysthyroïdie) ou la présence d'une alopécie persistante sous-jacente.

Toxicités pulmonaires : Pneumopathie interstielle

- Informers les patients de signaler sans délai l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Adresser sans délai le patient à l'équipe hospitalière.

Toxicités musculosquelettiques : Dorsalgie, Arthralgie, Myalgie

- Proposer un traitement symptomatique antalgique selon la sévérité de l'arthralgie.
- En cas de douleurs sévères, adresser le patient à l'équipe hospitalière pour éliminer la possibilité de métastases osseuses et adapter la posologie si besoin.

Fatigue

- Rechercher systématiquement la fatigue lors des consultations et le cas échéant évaluer son intensité et rechercher des facteurs contributifs pouvant être traités (comorbidités, douleur, dépression, anxiété, anémie, infection, hypothyroïdie, dénutrition, déficit en vitamines, déséquilibre électrolytique, perturbation du sommeil, etc.).
- Conseils à donner aux patients : pratiquer une activité physique adaptée régulière (peut être prescrite et prise en charge financièrement), organiser et adapter leurs activités, se divertir, éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.

Augmentation de la créatinine sérique

- Fréquentes à l'initiation du traitement, les augmentations peuvent ne pas refléter une véritable baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou une insuffisance rénale.
- Si augmentation pendant le traitement : effectuer une évaluation plus approfondie afin d'exclure une insuffisance rénale.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

L'olaparib est principalement métabolisé par les CYP3A4/5.

Effets d'autres substances actives sur l'olaparib

- L'utilisation concomitante d'**inhibiteurs puissants ou modérés** du **CYP3A** n'est pas recommandée avec l'olaparib ; le recours à des alternatives thérapeutiques doit être envisagé. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la dose d'olaparib doit être réduite conformément aux recommandations du RCP.
- L'utilisation concomitante d'**inducteurs puissants ou modérés** du **CYP3A** n'est pas recommandée avec l'olaparib. Si un traitement par un inducteur puissant ou modéré du CYP3A doit être envisagé, le prescripteur doit prendre en compte le fait que l'efficacité de l'olaparib peut être considérablement réduite.

Effets des aliments sur l'olaparib

Il est recommandé de ne pas consommer de **jus de pamplemousse** lors d'un traitement par olaparib car c'est un inhibiteur du CYP3A.

Effets de l'olaparib sur d'autres substances actives

- L'olaparib **inhibe** le **CYP3A4** *in vitro* et devrait inhiber faiblement le CYP3A *in vivo*. Une surveillance clinique appropriée est recommandée lors de la co-administration de l'olaparib avec des substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite.
- L'**induction** des **CYP1A2, 2B6 et 3A4** a été montrée *in vitro*, le CYP2B6 étant le plus susceptible d'être induit de façon cliniquement significative. Par conséquent, l'olaparib peut réduire l'exposition aux substrats de ces enzymes en cas de co-administration.
- L'olaparib **inhibant** le transporteur d'efflux **P-gp** *in vitro*, une surveillance clinique appropriée est recommandée pour les patients recevant ce type de médicaments de façon concomitante.
- L'olaparib étant, *in vitro*, un **inhibiteur** de la **BCRP**, de l'**OATP1B1**, de l'**OCT1**, de l'**OCT2**, de l'**OAT3**, du **MATE1**, et du **MATE2K**, il ne peut être exclu qu'il puisse augmenter l'exposition aux substrats de ces transporteurs. En particulier, des précautions sont à prendre lorsque l'olaparib est administré en association avec une statine.



INFORMER VOTRE PATIENT

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes évocateurs d'une neutropénie fébrile (température > 38,3 °C ou < 36 °C, ou égale à 38 °C deux fois à 1 h d'intervalle, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signes d'appel infectieux).
- Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

CONTRACEPTION, GROSSESSE ET FERTILITÉ

- Se référer au RCP du médicament.
- L'olaparib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- Chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas subi d'hystérectomie/annexectomie, prescrire une contraception non hormonale et efficace (dispositif intra-utérin au cuivre + préservatif ou contraception définitive) :
 - avant de commencer le traitement ;
 - pendant toute la durée du traitement ;
 - pendant 1 mois après avoir reçu la dernière dose d'olaparib.
- Recommander aux patients de sexe masculin traités par olaparib et ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace (même après une vasectomie) pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 mois après avoir reçu la dernière dose.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé qui l'accompagnent.
- L'automédication n'est pas recommandée.



L'intégralité du référentiel est disponible
sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-914-8 / ISBN NET : 978-2-37219-915-5

RÉF. FICOLAPARIB22

Les médicaments de cette classe pharmacologique
ne sont pas interchangeables.