



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

Olaparib – LYNPARZA® GELULES

Présentation

| Classification médicamenteuse | Dosage | Photographies |
|---------------------------------------|--|---------------|
| Thérapie ciblée : Inhibiteur des PARP | <p>Gélules : 50 mg Comprimés : 100 mg, 150 mg</p> <p>Comprimés et gélules NE sont PAS SUBSTITUABLES</p> | |

Indications AMM

LYNPARZA® 50 mg GELULES :

- **cancer épithélial sévère de haut grade de l’ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, BRCA muté**, récidivant et sensible aux platines, en monothérapie d’entretien après réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine
















LYNPARZA® 100 ou 150 mg COMPRIMES :

- **cancer épithélial de haut grade de l’ovaire**, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine, en monothérapie d’entretien après en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine

- **cancer du sein** localement avancé ou métastatique HER2-négatif, **BRCA muté**, en monothérapie. 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.

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|--|---|---|---|
| 2 prises par jour, à heure fixe, à distance des repas |  |  |  | | | | | | |
| | < 1h  2h > | < 1h  2h > | < 1h  2h > | | | | | | |
| En continu |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| | J1 | J2 | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 | | J28 |

LYNPARZA 50 MG GELULES :

- Posologie : **400mg x 2/j**, soit 8 gélules par prise
- Adaptation des doses possible à 200mg x 2/j et 100mg x 2/j en fonction de la tolérance, de la co-administration d'un inhibiteur puissant ou modéré des CYP3A et de la fonction rénale
- En cas d'oubli ou de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Gélules à **avalent entières** avec un verre d'eau, sans être ouvertes ni dissoutes ou dispersées
- Gélules à **prendre à distance des repas** : au moins 1h après un repas et ne pas manger pendant 2h
- **Conservation**
 - **entre +2 et +8°C**, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier
 - **< 25 °C pendant 3 mois après ouverture**

LYNPARZA 100 OU 150 MG COMPRIMES :

- Posologie : **300 mg x2/jour**, soit 2 comprimés de 150 mg par prise
- Adaptation des doses possibles jusqu'à 100 mg x 2/j en fonction de la tolérance, de la co-administration d'un inhibiteur puissant ou modéré des CYP3A et de la fonction rénale
- En cas d'oubli ou de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Comprimés à **avalent entiers** avec un verre d'eau, sans être écrasés, coupés ou dispersés
- Comprimés à **prendre pendant ou en dehors des repas**
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement
- **Comprimés et gélules NE sont PAS SUBSTITUABLES**

Effets indésirables



| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance / Prévention |
|-----------|-----------|-------|---------------------------|
| DIGESTIVE | | | |

| | | | |
|----------------------------------|--------------------------|-------|--|
| Nausées / Vomissements | Très fréquent | 1 à 3 | Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épicées. Prescription possible de traitements antiémétiques. Adaptation posologique en fonction du grade de toxicité. |
| Diarrhées | Très fréquent | 3 à 4 | Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Adaptation posologique en fonction du grade de toxicité. |
| Stomatite | Fréquent | 1 à 3 | Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants |
| Dyspepsie / Douleurs abdominales | Très fréquent | 1 à 2 | Facteurs de risques : alcool, tabac, café, repas copieux et gras. Recommander une alimentation fractionnée et le maintien d'une activité physique adaptée. Prescription possible d'antispasmodique. |
| HÉMATOLOGIQUE | | | |
| Anémie | Très fréquent | 1 à 4 | Surveillance de la NFS régulière (mensuelle les 12 premiers mois). Prescriptions possibles de transfusions de culots globulaires ou de traitements par érythropoïétine. |
| Neutropénie | Très fréquent à fréquent | 1 à 4 | Surveillance de la NFS régulière (mensuelle les 12 premiers mois). Prescription possible de G-CSF. |
| Thrombopénie | Très fréquent à fréquent | 1 à 4 | Surveillance de la NFS régulière (mensuelle les 12 premiers mois). Risque hémorragique majoré chez les patients sous anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires |
| NEUROLOGIQUE | | | |
| Céphalées / Vertiges | Très fréquent | 1 à 2 | Prudence lors de la conduite de véhicule. |
| Dysgueusie | Très fréquent | 1 à 2 | Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter |
| PULMONAIRE | | | |

| | | | |
|-----------------|---------------|-------|---|
| Toux / Dyspnée | Très fréquent | 1 à 3 | |
| Pneumopathie | Peu fréquent | | Signes : aggravation d'une toux ou dyspnée (plutôt : "surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes" Arrêt du traitement |
| GÉNÉRAUX | | | |
| Perte d'appétit | Très fréquent | 1 à 2 | Repas fractionnés en plusieurs prise de petite quantité |
| Fatigue | Très fréquent | 1 à 4 | Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager |

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : métabolisation hépatique importante, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère, utilisation avec précaution en cas d'insuffisance hépatique modéré, en l'absence de donnée non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère
- **Insuffisance rénale** : élimination rénale mineure, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère. Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale modérée (400 mg / jour pour la forme comprimé et 600 mg/jour pour la forme gélule). En l'absence de donnée non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère
- **Patients âgés** : aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé
- **Population pédiatrique** : aucune donnée disponible

| | |
|---|---|
|  <p>Bilan biologique Surveillance NFS mensuelle</p> |  <p>Grossesse et allaitement Contraception obligatoire durant le traitement et 1 mois après Allaitement contre-indiqué durant le traitement et 1 mois après</p> |
|---|---|

Métabolisme et transporteurs

| Type | 1A2 | 2A6 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5 | P-gp | BCRP | UGT1A1 | UGT1A9 | CNT1 | ENT1 | ENT2 | OCT1 | OCT2 | MATE1 | MATE2 | CE | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-------|--|------|--------|--------|------|------|------|------|------|-------|-------|----|--|
| substrat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| inhibiteur | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré | | | | | | | | | | | | |

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques de l'olaparib**

| Médicaments | Conseils |
|--|--|
| Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil Antifongiques azolés : fluconazole, kétonazole, voriconazole, etc. Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, etc. Autre : Cimétidine | Conseil(s) : Association déconseillée en absence de données cliniques. Evaluer le bénéfice risque pour chaque patient. |

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution possible des concentrations plasmatiques de l'olaparib**

| Médicaments | Conseils |
|--|---|
| Antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine Autre : dexaméthasone | Conseil(s) : L'association est déconseillée en absence de données cliniques. Evaluer le bénéfice risque pour chaque patient. |

Avec les substrats du CYP 3A4 à marge thérapeutique étroite (preuves in vitro): augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables des substrats

| Médicaments | Conseils |
|---|--|
| simvastatine, ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, fentanyl, sirolimus, tacrolimus, quiniapine. | Conseil(s) : Association à prendre en compte |

Avec les substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (preuves in vitro): augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables des substrats

| Médicaments | Conseils |
|-----------------|--|
| Statines | Conseil(s) : Association à prendre en compte |

L'olaparib peut potentiellement être un inducteur de plusieurs CYP et de la P-gp

| Médicaments | Conseils |
|--------------------------------|---|
| Contraceptifs hormonaux | Conseil(s) : Association à prendre en compte: l'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite. |

Autres médicaments

| Médicaments | Conseils |
|---|---------------------|
| Aucune étude sur l'association de l'olaparib avec des vaccins n'a été réalisée. | Conseil(s) : |

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), ginkgo biloba, curcuma, chardon Marie

Inducteur du CYP 3A4 : millepertuis, echinacée, kava kava, ail

Pouvant favoriser une immunodépression : curcuma, réglisse