



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

Inhibiteurs des enzymes PARP



Thérapeutique ciblée : antinéoplasique **inhibiteur des enzymes PARP** (poly(ADP-ribose) polymérase) dont PARP-1, PARP-2 et PARP-3, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN.

**En monothérapie pour le traitement d'entretien**, à partir de la deuxième ligne, de patientes adultes atteintes d'un **cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade**, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1,2</sup>

• Trois dosages disponibles, en flacon de 60 **comprimés pelliculés** :

- **200 mg** : comprimés ronds, bleus, inscription « C2 »
- **250 mg** : comprimés en losange, blancs, inscription « C25 »
- **300 mg** : comprimés ovales, jaunes, inscription « C3 »

• Conservation à t° ambiante, ne pas déconditionner en pilulier.

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription hospitalière (Liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale.
- Surveillance particulière pendant le traitement.
- Dispensation en pharmacies de ville.

Posologie usuelle recommandée : **600 mg, deux fois par jour**, équivalent à une dose quotidienne de **1200 mg**.

Le traitement sera continué jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Pour le traitement d'entretien, les patientes doivent commencer le traitement d'entretien par rucaparib au plus tard 8 semaines après avoir reçu leur dernière dose du schéma à base de platine.

Adaptations possibles par paliers de 100 mg jusqu'à 300 mg deux fois par jour selon tolérance (voir § 4.2 RCP)

- Insuffisance hépatique (IH) modérée ou grave } non recommandée ; prudence et surveillance +++ si utilisation
- Insuffisance rénale (IR) grave }

**2 prises par jour à heure fixe pendant ou en dehors des repas (12 heures d'intervalle entre chaque administration)**

A avaler en entiers, sans être écrasés, coupés ou dispersés

En cas de vomissement => ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure habituelle et le noter dans le carnet de suivi <sup>3</sup>

En cas d'oubli => ne pas prendre la dose oubliée, poursuivre le traitement à l'heure habituelle et le noter dans le carnet de suivi <sup>3</sup>

## SURVEILLANCES <sup>1</sup>

- ◆ NFS, iono
  - ◆ Fonction rénale (créatininémie...)
  - ◆ Fonction hépatique (ASAT, ALAT...)
  - ◆ Fonction intestinale +/- symptômes préexistants (fièvre, crampes, nausées, vomissements, vertiges et soif)
  - ◆ Grossesse (femme en âge de procréer et n'ayant pas eu d'hystérectomie totale)
- ◆ Avant puis au moins mensuellement et selon clinique.
- Prudence si insuffisance hépatique ou rénale préexistante et chez les patientes âgées de plus de 75 ans.
- ◆ Avant puis régulièrement et selon clinique (toxicité)
- + information patiente pour :
- prévention (traitements prophylactiques et règles hygiéno-diététiques)
  - auto-surveillance (signes évocateurs de toxicité)
- ◆ Test de grossesse avant traitement ; Contraception efficace pendant le traitement + 6 mois après la dernière dose de rucaparib

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Substrats du CYP1A2 à ITE</b> (ex : théophylline, tizanidine)	Effet inhibiteur du rucaparib (risque de toxicité liée aux substrats) ⇒ Prudence et ajustement de dose à envisager selon clinique, ⇒ Suivi thérapeutique adapté : INR (warfarine), taux sanguin de phénytoïne
	<b>Substrats du CYP2C9 à ITE</b> (ex : warafine, phénytoïne)	
	<b>Substrats du CYP3A4 à ITE</b> (ex : alfentanil, astémizole, fentanyl, quinidine, impunosuppresseurs...)	
<b>A prendre en compte</b>	Inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A	Même si le métabolisme du rucaparib médié par le CYP3A4 était lent in vitro, une contribution significative du CYP3A4 in vivo ne peut être exclue.
	Contraceptifs oraux	Aucune donnée, interactions non étudiées
	Metformine	Effet inhibiteur puissant de MATE-1/2K, modéré de l'OCT1 et faible de l'OCT2 par rucaparib : risque ↗ élimination rénale et ↘ capture de la metformine par le foie
	Rosuvastatine (substrat BRCP)	Potentiel effet inhibiteur de la BRCP par rucaparib (risque toxicité liée aux substrats)
	Tisanes ou phytothérapie	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : Hedrine) => Contactez votre OMEDIT ou votre <a href="#">CRPV</a> si besoin

BRCP : protéine de résistance du cancer du sein ; MATE1 et MATE2K : protéines d'extrusion de multimédicaments et toxines ; OCT1 : transporteur du cation organique 1; INR : International Normalized Ratio ; ITE : indice thérapeutique étroit



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive)

**GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) <sup>1,3</sup>**

Toxicité & fréquence	Prévention et conduite à tenir	
<b>Hématologique</b>		
Neutropénie, Anémie, Thrombopénie	Très fréquent	Surveillance adaptée (voir page 1). Survenue initiale généralement après 8 à 10 semaines de traitement. Grade 3 ou 4 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 RCP), surveillance NFS hebdomadaire.
SMD/LAL	Peu fq	Si suspicion : avis hématologue pour investigations. Arrêt si confirmation.
<b>Gastro-intestinale</b>		
Nausées, vomissements	Très fréquent	Fractionner l'alimentation, boisson entre les repas, éviter les aliments frits, gras ou épicés... Traitement antiémétique (y compris en prophylaxie) et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI <sup>3</sup> ). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥ 2 (> 1 vomissement/j, ↘ apports alimentaires).
Diarrhée, douleurs abdo, dyspepsie	Très fréquent	Bonne hydratation (≥ 2L /j), privilégier une alimentation pauvre en fibre (féculents, carotte, banane...), éviter certains aliments (café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, gras, épices...). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité +/- anti-infectieux selon étiologie <sup>3</sup> . Grade ≥ 3 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS et fièvre)
<b>Dermatologique</b>		
Eruption cutanée, photosensibilité	Très fréquent	Savon doux sans parfum, hydratation cutanée plusieurs fois par jour, photoprotection (éviter l'exposition au soleil, en cas d'exposition : chapeau, vêtements protecteurs, écran solaire indice 50 ou plus)... Emollients +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes +/- traitement des surinfections selon la sévérité <sup>3</sup> . SMP : éviter l'exposition à la chaleur, les vêtements et chaussures trop serrées, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs. Prise en charge selon la forme et le grade : tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, sécher sans frotter, topiques émollients et/ou kératolytiques +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes. Grade ≥ 2 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
Syndrome Mains Pieds (SMP)	Fréquent	
<b>Hépatique</b>		
↗ ASAT, ALAT	Très fréquent	Surveillance adaptée (voir page 1). Survenue initiale généralement au cours des premières semaines de traitement, réversibles et rarement associés à des élévations de bilirubine. Grade 3 (> 5 LSN) sans autres signes de dysfonctionnement hépatique : bilan hépatique hebdomadaire jusqu'à des valeurs à un grade ≤ 2 (< 5 LSN) ; poursuite si bilirubine < LSN et PAL < 3 x LSN ; arrêt si non retour à un grade ≤ 2 dans les 2 semaines ; reprise possible à la même dose ou à une dose plus faible (voir § 4.2 du RCP). Grade 4 : Arrêt du traitement jusqu'à retour à un grade ≤ 2 ; reprise à dose réduite + bilan hépatique hebdomadaire pendant 3 semaines.
<b>Autres</b>		
Fatigue	Fréquent	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche). Prudence recommandée en cas de conduite de véhicules.



D'autres EI peuvent survenir : déshydratation, perte d'appétit, dysgueusie, vertiges, hypercholestérolémie, élévation de la créatininémie, dyspnée... (liste non exhaustive, voir RCP) ; certains EI étaient plus fréquents chez les patientes ≥ 75 ans ou avec IR modérée préexistante.

**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**