Rucaparib RUBRACA®

Fiche Professionnels de santé
V2.1, décembre 2024

Inhibiteurs des enzymes PARP

MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM [1]

• 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.

• Indication : **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.
- • avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne

Une autre indication AMM existe mais sans prise en charge définie à ce jour.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES [1,2]

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



- 200 mg : comprimé rond, bleu, inscription « C2 »



- 250 mg : comprimé en losange, blanc, inscription « C25 »



- 300 mg : comprimé ovale, jaune, inscription « C3 »

- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner en pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION [2]

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

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE[1]

Posologie usuelle recommandée : **1200 mg/jour** (4 comprimés de 300 mg), **en 2 prises/jour** de **600 mg chacune**, soit 2 comprimés de 300 mg/prise, 2 fois/jour; traitement en continu.

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.

Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

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

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique (IR modérée → surveillance attentive)
- IR **sévère** : non recommandé (évaluation si bénéfices > risques)

- IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique (IH modérée: surveillance attentive)
- IH **sévère** : non recommandé

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 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[4].
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES[1]

Bilan biologique sanguin	A réaliser tous les mois et selon clinique (NFS, plaquettes, ionogramme). Risque de SMD et de LAM : Si suspicion : avis hématologue pour investigations. Arrêt si confirmation.
Fonction rénale (créatininémie…) Fonction hépatique (ASAT, ALAT…)	Dosages réguliers (Prudence si insuffisance hépatique ou rénale préexistante et chez les patientes âgées de plus de 75 ans).
Contraception	Les femmes en âge de procréer et n'ayant pas eu d'hystérectomie doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la dernière prise. Test de grossesse avant l'instauration du traitement.
Grossesse /Allaitement (femme en âge de procréer et n'ayant pas eu d'hystérectomie totale)	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse. Interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant les 2 semaines qui suivent la dernière prise.

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1]

Voie métabolique principale : CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par le CYP1A2 et le CYP3A4.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	**Vaccin vivants atténués**	**Toxicité** hématologique de rucaparib; avis spécialiste
Précaution d'emploi	**Substrats du CYP1A2 à ITE** *théophylline, tizanidine…* **Substrats du CYP2C9 à ITE** *warfarine, phénytoïne…* **Substrats du CYP3A4 à ITE** *fentanyl, quinidine, immpunosuppresseurs…*	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 phenytoïne
A prendre en compte	**Inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A** ***Pamplemousse, millepertuis,*** *kétoconazole..*	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)

BCRP : 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) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) [1,3]

Toxicité	Conduite à tenir
Affections hématologiques	
Neutropénie, Anémie, Thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Survenue initiale généralement après 8 à 10 semaines de traitement. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***PNN < 1 G/L, Hb < 8 g/dL, plaquettes < 50 G/L***; voir § 4.2 du RCP), surveillance NFS hebdomadaire.
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, vomissements	**En cas de diarrhée :** réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel*** ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). **En cas de nausées/vomissements :** traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation***).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée, photosensibilité	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité.
Syndrome mains -pieds	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement selon les formes (modérée, hyperkératosique ou inflammatoire ; voir fiche d'aide à la prise en charge du syndrome mains-pieds[4]). Avis spécialiste si grade 3 (***modifications cutanées sévères type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***).
Affections hépatobiliaires	
↗ ASAT, ALAT	Surveillance adaptée (voir page 1). Survenue initiale généralement au cours des premières semaines de traitement, réversible et rarement associée à des élévations de bilirubine. Grade 3 ***(> 5 - 20 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 ***(> 20 LSN)*** : Arrêt du traitement jusqu'à retour à un grade ≤ 2 ; reprise à dose réduite + bilan hépatique hebdomadaire pendant 3 semaines *(voir § 4.2 du RCP).*
Troubles généraux	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne*** ; voir § 4.2 du RCP).

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

D'autres EI peuvent survenir : déshydratation, perte d'appétit, dysgueusie, 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.

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 13/12/2024) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 09/2023 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omedit-fiches-cancer.fr