



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

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 ^{1,2}

• 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 ²

- 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 ³

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 ³

SURVEILLANCES ¹

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ NFS, iono ◆ Fonction rénale (créatininémie...) ◆ Fonction hépatique (ASAT, ALAT...) | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 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. |
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ Fonction intestinale +/- symptômes préexistants (fièvre, crampes, nausées, vomissements, vertiges et soif) | <ul style="list-style-type: none"> ◆ Avant puis régulièrement et selon clinique (toxicité) + information patiente pour : <ul style="list-style-type: none"> - prévention (traitements prophylactiques et règles hygiéno-diététiques) - auto-surveillance (signes évocateurs de toxicité) |
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ Grossesse (femme en âge de procréer et n'ayant pas eu d'hystérectomie totale) | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 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
Précaution d'emploi	Substrats du CYP1A2 à ITE (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
	Substrats du CYP2C9 à ITE (ex : warafine, phénytoïne)	
	Substrats du CYP3A4 à ITE (ex : alfentanil, astémizole, fentanyl, quinidine, impunosuppresseurs...)	
A prendre en compte	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 CRPV 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) ^{1,3}

Toxicité & fréquence	Prévention et conduite à tenir	
Hématologique		
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.
Gastro-intestinale		
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 ³). 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 ³ . Grade ≥ 3 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS et fièvre)
Dermatologique		
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 ³ . 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	
Hépatique		
↗ 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.
Autres		
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.

Rucaparib – RUBRACA[®]

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
inhibiteur des PARP-1, 2 et 3	200 mg 250 mg 300 mg	

Indications AMM

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 réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
- avec mutation BRCA germinale et/ou somatique, récidivant ou progressif, sensible au platine, qui ont été traitées avec deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

2 prises/jour, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas								
En continu								

- Posologie : 600 mg x 2/jour soit 1200 mg/jour
- Pour le traitement d'entretien, les patients doivent commencer le traitement au plus tard 8 semaines après avoir reçu leur dernière dose du schéma à base de platine.
- Adaptation des doses possible à 500 mg x 2/j, 400 mg x 2/j et 300 mg x 2/j en fonction de la tolérance et de la fonction hépatique.
- En cas d'oubli : ne pas prendre la prise omise, mais attendre la prise suivante.
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.
- Comprimés à avaler entiers avec un verre d'eau, sans être mâchés, sucés ou croqués
- Comprimés à prendre à heure fixe, 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 réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
HEMATOLOGIQUES			
Anémie, Neutropénie, Thrombopénie	Très fréquent	1 à 4	Surveillance NFS et plaquettes avant le début du traitement puis mensuelle.
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX			
Nausées, vomissements	Très fréquent	1 à 3	Surveillance de la perte de poids. Alimentation : i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide, iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Diarrhées	Très fréquent	1 à 2	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruits et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
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.
Dysgueusie	Très fréquent	1 à 2	Alimentation tiède ou froide, ustensile de cuisine métallique à éviter.
TROUBLES METABOLIQUES			
Élévation des transaminases (ASAT et ALAT)	Fréquent	1 à 4	Surveillance bilan hépatique complet régulière. Interruption temporaire si toxicité grade 3 ou + . Adaptation posologique possible. Surveillance hebdomadaire le 1er mois après ré-introduction.
TROUBLES CUTANÉS			
Photosensibilité, (éruptions cutanées)	Très fréquent	1 à 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
TROUBLES GÉNÉRAUX			
Fatigue	Très fréquent	1 à 2	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
Pyrexie	Très fréquent	1 à 2	Surveillance de la température.
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX			
Vertige	Fréquent	1 à 2	
TUMEURS BÉNIGNES ET MALIGNES SECONDAIRES			
Leucémie aigüe myéloïde, Syndrome myélodysplasique			En cas de suspicion de SMD/LAM, orientation vers un hématologue pour investigation. En cas de confirmation de SMD/LAM, le traitement par rucaparib doit être arrêté.

Populations particulières et recommandations

- Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. En l'absence de données, non-recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données, non-recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale.
- Patients âgés : Aucune adaptation de la posologie chez les patientes âgées. Données cliniques limitées chez les patientes de plus de 75 ans.
- Population pédiatrique : Aucune donnée disponible chez l'enfant de moins de 18 ans.



Bilan biologique
Surveillance NFS mensuelle,
bilan hépatique



Grossesse et allaitement
Test de grossesse avant l'instauration du traitement recommandé. Contraception obligatoire chez les femmes pendant le traitement et 6 mois après la dernière prise. Allaitement contre-indiqué pendant le traitement et 2 semaines après l'arrêt.

Métabolisme et transporteurs

	1A2	2D6	3A4/5	P-gp	BCRP	OCT1	MATE1	MATE2	CYP2C9	CYP2D6
substrat										
inhibiteur										

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

Effets d'autres médicaments sur le rucaparib :

Avec les Inhibiteurs puissants du CYP2D6 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du rucaparib**

Amiodarone, chloroquine, chlorpromazine, cimétidine, clomipramine, flécaïnide, fluoxétine, halopéridol, imatinib, lévomépromazine, moclobémide, paroxétine, prométhazine, propafénone, quinine, ritonavir (+/- tipranavir), terbinafine, thioridazine, venlafaxine.	Conseil(s) : Précaution d'emploi en absence de données cliniques. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association
---	---

Avec les Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du rucaparib**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil Antifongiques azolés : fluconazole, kétonazole, voriconazole, etc. Antibiotiques macrolides : clarithromycine, tétracycline, 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. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association
---	--

Avec les Inhibiteurs puissants du CYP1A2 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du rucaparib**

Antibiotiques fluoroquinolones : ciprofloxacine, norfloxacine, énoxacine, ofloxacine, péfloxacine Antidépresseur : fluvoxamine	Conseil(s) : Association déconseillée en absence de données cliniques. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association
---	--

Avec les inhibiteurs puissants de la P-gp : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du rucaparib**

Antiarythmiques : verapamil, quinine, amiodarone, propafénone Macrolides : érythromycine, clarithromycine Inhibiteurs de protéases : indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir Antifongiques : itraconazole, kétoconazole Antidépresseurs : duloxétine, fluoxétine, paroxétine, sertraline Immunomodulateurs : tacrolimus, ciclosporine Autres : dipyradamole, hydrocortisone, GF120918, acide fusidique, cobicistat, daclatasvir, éfritinib, halopéridol, irbésartan, lansoprazole, lopinavir, méthadone, nilotinib, paritaprevir, quétiapine, rilpivirine, simeprevir.	Conseil(s) : Précaution d'emploi. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.
---	---

Avec les inhibiteurs puissants de la BCRP : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du rucaparib**

Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus Inhibiteurs de protéases : amprénavir, atazanavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir Autres : éfavirenz, abacavir, tamoxifène, fumitrémorgine	Conseil(s) : Association déconseillée en absence de données cliniques. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.
---	--

Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques du rucaparib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.**

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine, rifabutine Autres : efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique)	Conseil(s) : Précaution d'emploi en absence de données cliniques. Evaluer le bénéfice risque pour chaque patient.
---	--

Avec les inducteurs puissants de la P-gp : **diminution des concentrations plasmatiques du rucaparib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.**

Carbamazépine, névirapine, rifabutine et rifampicine	Conseil(s) : A prendre en compte. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.
--	---

Effets du Rucaparib sur d'autres médicaments :

- Avec des médicaments d'index thérapeutique étroit substrats de CYP2C9 : **risque d'augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables des médicaments substrats**

Anticoagulants coumariniques Antiépileptiques : acide valproïque, phénobarbital, phénytoïne, cyclophosphamide, désogestrel, carvedilol, mirtazapine, sertraline	Conseil(s) : Ajustement des doses à envisager et suivi thérapeutique rapproché (notamment du suivi de l'INR si besoin)
--	---

- Avec des médicaments substrats de CYP3A4 sans un indice thérapeutique étroit : **risque d'augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables des médicaments substrats**

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil AVK : warfarine, fluidione, acenocoumarol IMMunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, étravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Carbamazépine, clozapine, alprazolam, amitriptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine	Conseil(s) : Conduite à tenir : Surveillance et ajustement de la dose du médicament si nécessaire.
---	---

- Avec des médicaments substrats de BCRP : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques sans conséquence clinique apparente

Contraceptifs oraux : éthynylestradiol Statines : rosuvastatine	Conseil(s) : Conduite à tenir : pas d'adaptation posologique nécessaire.
--	---

- Avec d'autres médicaments

Anticancéreux : irinotecan	Conseil(s) : Augmentation de l'exposition au métabolite actif de l'irinotécan (SN38) en cas de co-administration avec rucaparib chez les patients présentant le phénotype UTG1A1*28.
----------------------------	---

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 CYP3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginkgo biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noir, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Inhibiteur de la P-gp : Jus de pamplemousse, Pomélo, Thé

Inducteur de la P-gp : Millepertuis

Pouvant majorer une hépatotoxicité : Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petite herbe, Grande consoude, Hoffe, Impati, Jin Bu Huan, Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride Pelargonium, Persil, Petit Houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latéiflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, levure rouge de riz