



# RUCAPARIB

## [RUBRACA®]

Inhibiteur de PARP



### Traitement du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif

- Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.
- Les deux doses quotidiennes doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle.

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.

- 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.anism.sante.fr>.
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant sous rucaparib, 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 (carencielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.).
- Si taux Hb < 10 g/dL : réductions de dose ou interruption du rucaparib 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 cancers<sup>1</sup>.
- Pas de prophylaxie anti-infectieuse systématique recommandée.
- Si neutropénie de grade 3 ou 4 (PNN < 1 000/mm<sup>3</sup>) : interruption du rucaparib à envisager par l'équipe hospitalière.

### Neutropénie fébrile exceptionnelle en pratique clinique – fièvre ET taux de PNN < 500/mm<sup>3</sup> ou < 1 000/mm<sup>3</sup> et attendu < 500/mm<sup>3</sup> 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 rucaparib 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/mm<sup>3</sup>) : interruption du rucaparib à envisager par l'équipe hospitalière.
- Si syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux : information sans délai de l'équipe hospitalière.

### Macrocytose

- Le traitement par rucaparib 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 rucaparib : 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 hygiéno-diététiques : 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<sup>de</sup> ligne (pas de données spécifiques dans cette situation).
- Si nécessaire, réduire la posologie du rucaparib 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 hygiéno-diététiques (réhydratation, régime sans résidu) +/- traitement médicamenteux (diosmectite, racécadotril, loperamide) +/- 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 immunodéprimés.
- **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 rucaparib, 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.

## Phototoxicité

- Éduquer les patients à une photoprotection adaptée contre les UVB et les UVA.
- Si réaction de phototoxicité : éviter aux maximum les expositions aux UV + photoprotection ; proposer dermocorticoïdes si réactions cutanées inflammatoires.
- Si grade 3 (décollements) : interrompre le traitement (décision de l'équipe hospitalière) et orienter le patient vers un dermatologue.

## 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-esthétique.
- Éliminer une autre cause associée (carence martiale, dysthyroïdie) ou la présence d'une alopécie persistante sous-jacente.

## Toxicité hépatique **élévation des enzymes hépatiques pouvant survenir en début de traitement et généralement transitoire**

Si toxicité hépatique : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

## 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, 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.

Les enzymes responsables du métabolisme du rucaparib n'ont pas été identifiées. Sur la base de données *in vitro*, le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, le CYP1A2 et le CYP3A4, peuvent métaboliser le rucaparib.

## Effets d'autres substances actives sur le rucaparib

- Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'**inhibiteurs** ou d'**inducteurs** puissants du **CYP3A4**.
- La prudence est recommandée lorsque le rucaparib est administré concomitamment avec des médicaments qui sont de **puissants inhibiteurs** de la **P-gp** ou de la **BCRP**.

## Effets du rucaparib sur d'autres substances actives

- Le rucaparib est un **inhibiteur** du **CYP3A**. La prudence est recommandée lors de la co-administration du rucaparib avec des substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite. Des ajustements de dose peuvent être envisagés s'ils sont indiqués sur le plan clinique sur la base des effets indésirables observés.
- Le rucaparib est un **inhibiteur modéré** du **CYP1A2** et **inhibiteur léger** du **CYP2C9** ; lors de l'administration concomitante de médicaments métabolisés par ces enzymes, notamment ceux à marge thérapeutique étroite, des ajustements de dose peuvent être envisagés si c'est indiqué sur le plan clinique. La prudence est recommandée et il faut envisager un suivi supplémentaire de l'INR en cas d'administration concomitante de warfarine, et une surveillance du niveau de phénytoïne si elle est co-administrée avec le rucaparib.
- Le rucaparib est un **puissant inhibiteur** de **MATE-1** et de **MATE2-K**, un **inhibiteur modéré** de l'**OCT1**, et un **faible inhibiteur** de l'**OCT2**. Des interactions avec des substrats de ces transporteurs à marge thérapeutique étroite sont possibles et peuvent augmenter leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. En particulier, la prudence est conseillée lorsque la metformine est administrée en concomitance avec le rucaparib.



# 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 inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

## Contraception, grossesse et fertilité

- Se référer au RCP du médicament
- Rucaparib 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 6 mois après avoir reçu la dernière dose de rucaparib.

## 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 : 978-2-37219-920-9 / ISBN NET : 978-2-37219-921-6

RÉF. FICRUCAPARIB22

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.