

Mentions légales

RUBRACA[®]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

RUBRACA®

(rucaparib) 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés

DENOMINATION : RUBRACA® 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 200 mg, 250 mg ou 300 mg de rucaparib. Liste des excipients :

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon (de type A), silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. *Pelliculage* : alcool polyvinylique (E1203) ; dioxyde de titane (E171) ; macrogol 4000 (E1521) ; talc (E553b) ; laque d'aluminium bleu brillant FCF (E133) et laque d'aluminium carmin d'indigo (E132) pour le dosage 200 mg uniquement ; oxyde de fer jaune (E172) pour le dosage 300 mg uniquement. **FORME PHARMACEUTIQUE** :

Rubraca 200 mg : comprimé pelliculé rond et bleu de 11 mm, portant l'inscription «C2».

Rubraca 250 mg : comprimé pelliculé blanc de 11 mm sur 15 en forme de losange portant l'inscription «C25».

Rubraca 300 mg : comprimé pelliculé ovale et jaune de 8 mm sur 16, portant l'inscription «C3».

INFORMATIONS CLINIQUES : **Indications thérapeutiques** : Rubraca est

indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien 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. Rubraca est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA germinale et/ou somatique, 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. **Posologie**

et mode d'administration : Le traitement par rucaparib doit être instauré et supervisé par

un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Détection d'une

mutation du gène BRCA : Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test de dépistage des mutations

du gène BRCA avant d'utiliser Rubraca pour le traitement d'entretien des patientes adultes

présentant un cancer épithélial de l'ovaire (CEO), un cancer de la trompe de Fallope (CTF) ou

un cancer péritonéal primitif (CPP) de haut grade récidivant, qui sont en réponse complète ou

partielle à une chimiothérapie à base de platine. Avant de prendre Rubraca pour le traitement

d'un CEO, CTF ou CPP récidivant ou progressif, les patientes doivent avoir reçu la confirmation

de mutations délétères germinales ou somatiques dans le gène du cancer du sein 1 (BRCA1)

ou du cancer du sein 2 (BRCA2) en utilisant un test validé. **Posologie** : La dose recommandée

pour Rubraca est de 600 mg deux fois par jour, équivalant à une dose quotidienne totale

de 1200 mg, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour le traitement

d'entretien, les patientes doivent commencer le traitement d'entretien par Rubraca au plus

tard 8 semaines après avoir reçu leur dernière dose du schéma à base de platine. Si une

patiente vomit après avoir pris Rubraca, elle ne doit pas reprendre cette dose mais prendre

la dose suivante au moment prévu. **Doses oubliées** : Si une dose est oubliée, la patiente doit

prendre la dose normale suivante de Rubraca au moment prévu. **Ajustements de dose en cas**

d'effets indésirables : Les effets indésirables peuvent être pris en charge par des interruptions

et/ou des réductions de dose en cas de réactions modérées à graves (c.-à-d. CTCAE de

grade 3 ou 4) telles qu'une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie. Des

élévations des transaminases hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT] et/ou alanine

aminotransférase [ALAT]) surviennent en début de traitement et sont généralement transitoires.

Des élévations du taux d'ASAT/ALAT de grade 1-3 peuvent être gérées sans modification de

la dose de rucaparib, ou avec modification du traitement (interruption et/ou diminution de la

dose). Les réactions de grade 4 nécessitent une modification du traitement (voir le Tableau

2). Les autres effets indésirables non hématologiques modérés à graves, tels que nausées et

vomissements, peuvent être pris en charge par une interruption et/ou des réductions de la dose

si la prise en charge symptomatique appropriée est insuffisante.

Tableau 1. Ajustements de dose recommandés

Réduction de la dose	Dose
Dose initiale	600 mg deux fois par jour (deux comprimés de 300 mg deux fois par jour)
Première réduction de dose	500 mg deux fois par jour (deux comprimés de 250 mg deux fois par jour)
Deuxième réduction de dose	400 mg deux fois par jour (deux comprimés de 200 mg deux fois par jour)
Troisième réduction de dose	300 mg deux fois par jour (un comprimé de 300 mg deux fois par jour)

Tableau 2. Prise en charge des élévations de l'ASAT/ALAT liées au traitement

Grade de l'élévation de l'ASAT/ALAT	Prise en charge
Grade 3 sans autres signes de dysfonctionnement hépatique	Faire un bilan hépatique hebdomadaire jusqu'à récupérer un Grade ≤ 2 Poursuivre le rucaparib à condition que la bilirubine soit $<$ LSN et la phosphatase alcaline soit $<$ 3 x LSN Interrompre le traitement si les taux d'ASAT/ALAT ne diminuent pas jusqu'à un Grade ≤ 2 dans les 2 semaines, puis reprendre le rucaparib à la même dose ou à une dose plus faible
Grade 4	Interrompre le rucaparib jusqu'à ce que les valeurs retournent à un Grade ≤ 2 ; reprendre ensuite le rucaparib à une dose réduite et faire un bilan hépatique hebdomadaire pendant 3 semaines

Populations particulières : *Patientes âgées* : Aucun ajustement de la dose initiale n'est recommandé pour les patientes âgées (≥ 65 ans) (cf. Effets indésirables et Propriétés pharmacocinétiques). Une plus grande sensibilité aux événements indésirables chez les patientes âgées de 65 ans et plus ne peut être écartée. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus. *Insuffisance hépatique* : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Il existe peu de données cliniques pour les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (c.-à-d. toute valeur de bilirubine totale supérieure à 1,5 fois la LSN). Par conséquent, le rucaparib n'est pas recommandé pour une utilisation chez des patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. *Insuffisance rénale* : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Il n'existe pas de données cliniques pour les patientes présentant une insuffisance rénale grave (CLcr inférieure à 30 mL/min). Par conséquent, le rucaparib n'est pas recommandé pour une utilisation chez les patientes présentant une insuffisance rénale grave. Le rucaparib ne peut être utilisé chez les patientes présentant une insuffisance rénale grave que si les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque. Chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale modérée ou grave, la fonction rénale et la survenue éventuelle de réactions indésirables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. *Population pédiatrique* : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Rubraca chez l'enfant ou l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Rubraca est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans nourriture. Les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle. Cf. Propriétés pharmacocinétiques. **Contre-indications** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la Liste des excipients. Allaitement

(cf. Fertilité, grossesse et allaitement). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : L'efficacité de Rubraca en tant que traitement d'un CEO, d'un CTF ou d'un CPP récidivant ou progressif n'a pas été étudiée chez des patientes ayant reçu un traitement antérieur par inhibiteur des PARP. Par conséquent, une utilisation dans cette population de patientes n'est pas recommandée. **Toxicité hématologique** : Pendant le traitement par rucaparib, des événements de myélosuppression (anémie, neutropénie, thrombocytopénie) peuvent être observés et ils surviennent généralement pour la première fois après 8 - 10 semaines de traitement par rucaparib. Ces effets indésirables sont gérables avec un traitement médical de routine et/ou des ajustements de dose pour les cas les plus sévères. Une analyse de la formule sanguine complète, avant le début du traitement par Rubraca et chaque mois par la suite, est conseillée. Les patientes ne doivent pas débiter le traitement par Rubraca tant que la toxicité hématologique induite par une thérapie anti-cancéreuse antérieure n'est pas résolue (\leq CTCAE de grade 1). Des soins de support, conformément aux recommandations en vigueur, doivent être mis en oeuvre pour la prise en charge des cytopénies pour le traitement de l'anémie et de la neutropénie. Rubraca doit être interrompu ou sa dose réduite conformément au tableau 1 (cf. Posologie et mode d'administration) et la numération sanguine surveillée, toutes les semaines jusqu'au rétablissement. Si ces anomalies ne se sont pas rétablies à une toxicité CTCAE de grade 1 ou mieux après 4 semaines, la patiente doit être orientée vers un hématologue pour de plus amples investigations. **Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde** : Des cas de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patientes ayant reçu du rucaparib. La durée du traitement par rucaparib chez des patientes qui ont développé un SMD/LAM variait de moins de 1 mois à environ 28 mois. En cas de suspicion de SMD/LAM, la patiente doit être orientée vers un hématologue pour de plus amples investigations, comprenant une analyse de la moelle osseuse et un prélèvement sanguin pour analyse cytogénétique. En cas de confirmation de SMD/LAM après investigation d'une toxicité hématologique prolongée, le traitement par Rubraca doit être arrêté. **Photosensibilité** : Une photosensibilité a été observée chez des patientes traitées par rucaparib. Les patientes doivent éviter de s'exposer à la lumière directe du soleil car elles pourraient contracter des brûlures plus facilement pendant le traitement par rucaparib. Lorsqu'elles sont à l'extérieur, les patientes doivent porter un chapeau et des vêtements protecteurs, et utiliser un écran solaire et un baume pour les lèvres offrant un indice de protection solaire (IPS) de 50 ou plus. **Toxicités gastro-intestinales** : Des toxicités gastro-intestinales (nausées et vomissements) sont fréquemment rapportées avec le rucaparib, elles sont généralement de faible intensité (CTCAE de grade 1 ou 2) et peuvent être prises en charge avec une réduction de la dose (se reporter au tableau 1) ou une interruption du traitement. Des antiémétiques, tels que les antagonistes 5-HT₃, la dexaméthasone, l'aprépitant et le fosaprépitant, peuvent être utilisés comme traitement des nausées/vomissements et peuvent également être envisagés à des fins prophylactiques (c.-à-d. préventives) avant de débiter le traitement par Rubraca. Il est important de prendre en charge ces événements de façon proactive afin d'éviter des événements prolongés ou plus sévères de nausées/vomissements susceptibles d'entraîner des complications tels qu'une déshydratation ou une hospitalisation. **Toxicité embryo-foetale** : Rubraca peut causer des lésions foetales lorsqu'il est administré à une femme enceinte, sur la base de son mécanisme d'action et des résultats provenant d'études effectuées chez l'animal. Dans une étude de reproduction chez l'animal, l'administration de rucaparib à des rates gravides au cours de la période d'organogénèse a entraîné une toxicité embryo-foetale à des expositions inférieures à celles des patientes recevant la dose recommandée pour l'être humain, de 600 mg deux fois par jour (cf. Données de sécurité préclinique). **Grossesse/contraception** : Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de Rubraca (cf. Fertilité, grossesse et allaitement). Un test de grossesse avant l'instauration du traitement est recommandé chez les femmes en âge de procréer. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Effet d'autres médicaments sur le rucaparib** : 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, pouvaient métaboliser le rucaparib. 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. Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4. *In vitro*, le rucaparib s'est révélé être un substrat de la P-gp et de la BCRP. Un effet des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP sur la PK du rucaparib ne peut être exclu. La prudence est recommandée lorsque le rucaparib est administré concomitamment avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp. **Effets du rucaparib sur d'autres médicaments** : Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec des patientes cancéreuses, les effets à l'état d'équilibre de 600 mg de rucaparib deux fois par jour sur le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP3A et la P-gp ont été évalués avec des doses orales uniques de tests sensibles (caféine, S-warfarine, oméprazole, midazolam et digoxine, respectivement). Les données suggèrent que le rucaparib est un inhibiteur modéré du CYP1A2, et un inhibiteur léger du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A. Le rucaparib inhibe également de manière marginale la P-gp dans l'intestin. **Substrats du CYP1A2** : Le rucaparib n'a démontré aucun effet sur la C_{max} de la caféine tout en augmentant modérément l' ASC_{inf} de la caféine, de l'ordre de 2,55 fois (IC à 90 % : 2,12, 3,08). Lors de l'administration concomitante de médicaments métabolisés par le CYP1A2, notamment de médicaments possédant un indice thérapeutique étroit (par exemple tizanidine, théophylline), des ajustements de la dose peuvent être envisagés sur la base d'une surveillance clinique appropriée. **Substrats du CYP2C9** : Le rucaparib a augmenté la C_{max} et l' ASC_{0-96h} de la S-warfarine, de l'ordre de 1,05 fois (IC à 90 % : 0,99 à 1,12) et de 1,49 fois (IC à 90 % : 1,40 à 1,58), respectivement. Lors de l'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats du CYP2C9 avec un indice thérapeutique étroit (par exemple warfarine, phénytoïne), 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 du rapport international normalisé (RIN) en cas d'administration concomitante de warfarine, et une surveillance du niveau de phénytoïne si elle est utilisée de façon concomitante avec le rucaparib. **Substrats du CYP2C19** : Le rucaparib a augmenté la C_{max} de l'oméprazole, de l'ordre de 1,09 fois (IC à 90 % : 0,93 à 1,27) et son ASC_{inf} de l'ordre de 1,55 fois (IC à 90 % : 1,32 à 1,83). Le risque d'effet important sur le plan clinique que représente une administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est probablement faible (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire pour des médicaments co-administrés qui sont des substrats du CYP2C19. **Substrats du CYP3A** : Le rucaparib a augmenté la C_{max} du midazolam, de l'ordre de 1,13 fois (IC à 90 % : 0,95 à 1,36) et son ASC_{inf} de l'ordre de 1,38 fois (IC à 90 % : 1,13 à 1,69). La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats du CYP3A avec un indice thérapeutique étroit (par exemple alfentanil, astémizole, cisapride, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfénadine). Des ajustements de la dose peuvent être envisagés, s'ils sont indiqués sur le plan clinique sur la base des effets indésirables observés. Les interactions entre le rucaparib et les contraceptifs oraux n'ont pas été étudiées. **Substrats de la P-gp** : Le rucaparib n'a montré aucun effet sur la C_{max} de la digoxine tout en augmentant de manière marginale son ASC_{0-72h} de l'ordre de 1,20 fois (IC à 90 % : 1,12 à 1,29). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour des médicaments co-administrés qui sont des substrats de la P-gp. L'interaction du rucaparib avec d'autres enzymes et des transporteurs a été évaluée *in vitro*. Le rucaparib est un faible inhibiteur du CYP2C8, du CYP2D6 et de l'UGT1A1. Le rucaparib a régulé à la baisse le CYP2B6 dans des hépatocytes humains à des expositions cliniquement pertinentes. 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. Comme l'inhibition de ces transporteurs pourrait augmenter l'élimination de la metformine par les reins et diminuer la capture de la metformine par le foie, la prudence est conseillée lorsque la metformine est administrée en concomitance avec le rucaparib. En outre, le rucaparib est un inhibiteur de la BCRP, avec une valeur d' IC_{50} suggérant une inhibition potentielle de la BCRP et des expositions accrues de médicaments qui sont des substrats de la BCRP (par exemple la rosuvastatine). La pertinence clinique de l'inhibition de l'UGT1A1 par le rucaparib n'est pas claire. La prudence est recommandée lorsque le rucaparib est co-administré avec des substrats de l'UGT1A1 (par exemple l'irinotécan) chez des patientes présentant l'UGT1A1*28 (métaboliseuses lentes), en raison d'une possible augmentation de l'exposition au SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) et des

toxicités associées. **Fertilité, grossesse et allaitement** : Femmes en âge de procréer/contraception féminine : Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par rucaparib. Les patientes doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 6 mois après avoir reçu la dernière dose de rucaparib. Grossesse : Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du rucaparib chez la femme enceinte. Des études menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique). Sur la base de son mécanisme d'action et de données précliniques, le rucaparib peut causer des lésions foetales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par rucaparib. Un test de grossesse avant l'instauration du traitement est recommandé chez les femmes en âge de procréer. Allaitement : Il n'existe aucune étude chez l'animal portant sur l'excrétion du rucaparib dans le lait maternel. On ne sait pas si le rucaparib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Rubraca ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. En raison des potentielles apparitions de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités que présente le rucaparib, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Rubraca et au cours 8 des 2 semaines qui suivent la dernière dose (cf. Contre-indications). Fertilité : Il n'existe aucune donnée sur l'effet du rucaparib sur la fertilité humaine. Sur la base d'études chez l'animal, l'impact de l'utilisation du rucaparib sur la fertilité ne peut être exclu (cf. Données de sécurité préclinique). De plus, d'après son mécanisme d'action, le rucaparib peut affecter la fertilité humaine. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Rubraca a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines est conseillée pour les patientes qui présentent de la fatigue, des nausées ou des vertiges durant le traitement par Rubraca (cf. Effets indésirables). **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Le profil de sécurité global du rucaparib s'appuie sur des données recueillies auprès de 937 patientes incluses dans des essais cliniques portant sur le cancer de l'ovaire et traitées par du rucaparib en monothérapie. Les effets indésirables survenus chez $\geq 20\%$ des patientes sous rucaparib étaient les suivants : nausées, fatigue/asthénie, vomissements, anémie, douleurs abdominales, dysgueusie, élévation des ALAT, élévation des ASAT, diminution de l'appétit, diarrhée, thrombocytopenie et élévation du taux de créatinine. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenant chez $> 5\%$ des patientes étaient de l'anémie (23 %), une élévation des ALAT (10 %), de la fatigue/asthénie (10 %), une neutropénie (8 %), une thrombocytopenie (6 %), et des nausées (5 %). Le seul effet indésirable grave survenant chez $> 2\%$ des patientes était l'anémie (5 %). Les effets indésirables conduisant le plus fréquemment à une réduction ou une interruption de la dose étaient l'anémie (20 %), la fatigue/asthénie (18 %), les nausées (16 %), la thrombocytopenie (15 %) et les élévations des ASAT/ALAT (10 %). Des effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez 10 % des patientes, la thrombocytopenie, les nausées, l'anémie et la fatigue/l'asthénie étant les effets indésirables les plus fréquents à entraîner l'arrêt définitif du traitement. Tableau récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA au niveau du terme préférentiel (PT) et par leurs fréquences de survenue. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Tableau récapitulatif des effets indésirables selon les classes de systèmes d'organes MedDRA

	Effets indésirables	
Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence de tout grade CTCAE	Fréquence de grade CTCAE 3 et supérieur
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Fréquent Syndrome myélodysplasique / leucémie aiguë myéloïde ^a	Fréquent Syndrome myélodysplasique / leucémie aiguë myéloïde ^a
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie ^b , thrombocytopénie ^b , neutropénie ^b Fréquent Leucopénie ^b , lymphopénie ^b Neutropénie fébrile	Très fréquent Anémie ^b Fréquent Thrombocytopénie ^b , neutropénie ^b , neutropénie fébrile, leucopénie ^b Peu fréquent Lymphopénie ^b
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Diminution de l'appétit, élévation de la créatinine dans le sang ^b Fréquent Hypercholestérolémie ^b Déshydratation	Fréquent Diminution de l'appétit, déshydratation Peu fréquent Élévation de la créatinine dans le sang, hypercholestérolémie ^b
Affections du système nerveux	Très fréquent Dysgueusie, vertiges	Peu fréquent Dysgueusie, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Dyspnée	Peu fréquent Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales	Fréquent Nausées, vomissements diarrhée, douleurs abdominales Peu fréquent Dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Très fréquent Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase Fréquent Élévation des transaminases ^b	Fréquent Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase Peu fréquent Élévation des transaminases

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p>Très fréquent Réaction de photosensibilité, éruption cutanée</p> <p>Fréquent Éruption maculo-papuleuse, Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, érythème</p>	<p>Peu fréquent Réaction de photosensibilité, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p>Très fréquent Fatigue^c, pyrexie</p>	<p>Fréquent Fatigue^c</p> <p>Peu fréquent Pyrexie</p>

^aLe taux de SMD/LAM est basé sur la population totale de 1321 patientes qui ont reçu une dose orale de rucaparib

^b Inclut les résultats d'analyses

^c Inclut la fatigue, l'asthénie et la léthargie

Description d'effets indésirables particuliers : *Toxicité hématologique* : Des effets indésirables hématologiques de tout grade CTCAE, anémie, thrombocytopénie et neutropénie, ont été rapportés chez 42 %, 26 % et 16 % des patientes, respectivement. La thrombocytopénie et l'anémie ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1,8 % et 2,1 % des patientes. Des effets indésirables de grade CTCAE 3 ou supérieur sont survenus chez 23 % (anémie), 8 % (neutropénie) et 6 % (thrombocytopénie) des patientes. Les effets indésirables de myélosuppression de grade 3 ou supérieur survenaient généralement plus tard au cours du traitement (après 2 mois ou plus). Pour la réduction des risques et la prise en charge, cf. Mises en garde et précautions d'emploi. *Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde* : Le SMD et la LAM sont des effets indésirables graves qui surviennent peu fréquemment (0,5 %) pour les patientes en cours de traitement et jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement, et fréquemment (1,3 %) pour toutes les patientes, y compris pendant le suivi de sécurité d'emploi à long terme (ce taux est calculé sur la base de la population globale de sécurité composée de 1321 patientes exposées à au moins une dose orale de rucaparib incluses dans toutes les études cliniques). Dans l'étude pivot de Phase III (ARIEL 3), l'incidence des SMD/LAM pendant le traitement chez les patientes qui recevaient du rucaparib était de 0,8 %. Bien qu'aucun cas n'ait été rapporté pendant le traitement chez les patients qui recevaient le placebo, un cas a été rapporté chez une patiente traitée par placebo pendant le suivi de sécurité à long terme. Toutes les patientes avaient des facteurs favorisants potentiels pour le développement de SMD/LAM; dans tous les cas, les patientes avaient précédemment reçu des schémas de chimiothérapie contenant du platine et/ou d'autres agents endommageant l'ADN. Pour la réduction des risques et la prise en charge, cf. Mises en garde et précautions d'emploi. *Toxicités gastro-intestinales* : Des vomissements et des nausées ont été rapportés chez respectivement 42 % et 77 % des patientes et étaient généralement de faible grade (CTCAE de grade 1 à 3). Des douleurs abdominales (incluant douleurs abdominales, douleurs abdominales basses, douleurs abdominales hautes) ont été rapportées chez 40,1 % des patientes traitées par rucaparib, mais elles étaient également très fréquentes (33 %) chez les patientes sous placebo, très probablement liées à la pathologie sous-jacente. Pour la réduction des risques et la prise en charge, cf. Mises en garde et précautions d'emploi. *Photosensibilité* : Une photosensibilité a été rapportée chez 13 % des patientes comme réaction cutanée de faible grade (CTCAE de grade 1 ou 2), et par 2 (0,2 %) patiente en tant qu'effet de grade CTCAE ≥ 3 . Pour la réduction des risques et la prise en charge, cf. Mises en garde et précautions d'emploi. *Élévation des aminotransférases sériques (ASAT/ALAT)* : Des effets liés à des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ont été observés chez 38 % (tous grades) et 11 % (\geq grade CTCAE 3) des patientes. Ces effets sont survenus au cours des premières semaines

de traitement par rucaparib, étaient réversibles et rarement associés à des élévations du taux de bilirubine. L'élévation de l'ALAT a été constatée chez 34,8 % (tous grades) et 9,9 % (\geq grade CTCAE 3) des patientes, l'élévation de l'ASAT, chez 31,4 % (tous grades) et 2,8 % (\geq grade CTCAE 3) des patientes et l'élévation des ALAT et ASAT, chez 28,6 % (tous grades) et 2,1 % (\geq grade CTCAE 3) des patientes. Aucun effet ne répondait aux critères de Hy's Law relatifs aux atteintes hépatiques d'origines médicamenteuses. Les élévations des ASAT/ALAT peuvent nécessiter l'interruption du traitement et/ou la réduction de la dose comme décrit dans le Tableau 2 (cf. Posologie et mode d'administration). La plupart des patientes ont pu poursuivre le traitement par rucaparib avec ou sans modification du traitement, sans récurrence des anomalies du bilan hépatique de grade \geq 3.

Élévation de la créatinine sérique : Des élévations de la créatinine sérique, principalement légères à modérées (CTCAE de grade 1 ou 2), ont été observées chez 20 % des patientes au cours des premières semaines de traitement par rucaparib. Quatre (0,4 %) patientes ont rapporté un effet indésirable de grade CTCAE 3. Les élévations de la créatinine lors du traitement par rucaparib peuvent être dues à l'inhibition des transporteurs rénaux MATE1 et MATE2-K (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Ces élévations de la créatinine sérique étaient asymptomatiques sur le plan clinique.

Patientes âgées : Chez les patientes \geq 75 ans, les fréquences de certains effets indésirables augmentaient : les élévations de la créatinine sanguine (32 %), les vertiges (20 %), les prurits (15 %) et les troubles de la mémoire (4 %) étaient plus fréquents que chez les patientes $<$ 75 ans (18 %, 15 %, 9 % et 1 % respectivement).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale : Chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale modérée (CLCr de 30-59 mL/min), les fréquences de certains effets indésirables étaient augmentées : les anémies de grade 3 ou 4 (31%), les thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (12 %), et la fatigue/l'asthénie (15 %) étaient plus fréquentes que chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale légère (CLCr $>$ 59-80 mL/min) ou chez les patientes avec une fonction rénale normale (CLCr $>$ 80 mL/min) (21 %, 5 % et 8 %).

Population pédiatrique : Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de rucaparib chez des patientes pédiatriques.

Déclaration des suspicions d'effets indésirables : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté *via* le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Surdosage : Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Rubraca et les symptômes de surdosage ne sont pas établis. En cas de suspicion de surdosage, les médecins doivent prendre des mesures de soutien générales et traiter les symptômes.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX55

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques : Le rucaparib est un inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), dont PARP- 1, PARP-2 et PARP-3, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Des études *in vitro* ont montré que la cytotoxicité induite par le rucaparib comprend l'inhibition de l'activité enzymatique de la PARP et le piégeage de complexes PARP-ADN, entraînant une augmentation des lésions de l'ADN, l'apoptose et la mort cellulaire. Il a été démontré que le rucaparib avait une activité antitumorale *in vitro* et *in vivo* dans les lignées cellulaires présentant une mutation du gène BRCA par un mécanisme appelé létalité synthétique, qui requiert la perte de deux voies de réparation de l'ADN pour la mort cellulaire. Une augmentation de la cytotoxicité induite par le rucaparib et de l'activité antitumorale ont été observées dans les lignées cellulaires tumorales présentant des déficits de BRCA1/2 et d'autres gènes de réparation de l'ADN. Le rucaparib s'est avéré réduire la croissance tumorale dans des modèles murins de xénogreffes du cancer humain qui présentaient ou non des déficits de BRCA.

Efficacité clinique : **Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant :** L'efficacité du rucaparib a été évaluée dans ARIEL3, une étude clinique multicentrique, en double aveugle, dans laquelle 564 patientes atteintes de COE, CTF ou CPP récidivant et qui étaient en réponse à une chimiothérapie à base de platine, ont été randomisées (2:1) en vue de recevoir des comprimés de Rubraca 600 mg deux fois par jour par voie orale (n = 375) ou un placebo (n = 189). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité intolérable. Toutes les patientes avaient obtenu une réponse (complète ou

partielle) à leur chimiothérapie à base de platine la plus récente et leur taux d'antigène tumoral 125 (CA-125) était inférieur à la limite supérieure de la normale (LSN). Les patientes ont été randomisées dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement à base de platine et aucun traitement d'intervention d'entretien n'était autorisé. Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu un traitement antérieur à base de rucaparib ni tout autre traitement par inhibiteur des PARP. La randomisation a été stratifiée en fonction de la meilleure réponse (complète ou partielle) à la dernière chimiothérapie à base de platine, du délai jusqu'à la progression après l'avant-dernier traitement à base de platine (6 à ≤ 12 mois et > 12 mois), et du statut des biomarqueurs tumoraux (tBRCA, déficit en recombinaison homologue non-BRCA [nbHRD] et biomarqueurs négatifs). Le principal critère d'efficacité était la survie sans progression évaluée par l'investigateur (SSPiv) évaluée selon les Critères d'évaluation de la réponse tumorale des tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), version 1.1 (v1.1). La SSP évaluée à l'aveugle par un examen radiologique indépendant (blinded independent radiology review, BIR) était l'un des critères d'efficacité secondaires. L'âge moyen était de 61 ans (intervalle : 36 à 85 ans) ; la plupart des patientes étaient caucasiennes (80 %) ; et toutes avaient un score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Chez la plupart des patientes, la tumeur primaire était un cancer de l'ovaire (84 %) ; la majorité des patientes (95 %) avaient une histologie séreuse et chez 4 % des patientes, une histologie endométrioïde a été rapportée. Toutes les patientes avaient reçu au moins deux chimiothérapies antérieures à base de platine (intervalle : 2 à 6) et 28 % des patientes avaient reçu au moins trois chimiothérapies antérieures à base de platine. Au total, 32 % des patientes étaient en réponse complète (RC) à leur traitement le plus récent. L'intervalle sans progression jusqu'à l'avant-dernier traitement à base de platine était de 6 à 12 mois chez 39 % des patientes et > 12 mois chez 61 % des patientes. Un traitement antérieur par bévacizumab a été rapporté pour 22 % des patientes traitées par rucaparib et pour 23 % des patientes sous placebo. Les caractéristiques démographiques, les caractéristiques pathologiques initiales et les antécédents thérapeutiques étaient bien équilibrés entre les bras de traitement par rucaparib et par placebo. Aucune des patientes n'avait reçu de traitement antérieur par un inhibiteur de la PARP. À cet égard, l'efficacité de Rubraca chez les patientes qui avaient reçu un traitement d'entretien antérieur par un inhibiteur de la PARP n'a pas été évaluée et ne peut pas être extrapolée à partir des données disponibles. Des échantillons de tissu tumoral ont été analysés par un laboratoire centralisé pour toutes les patientes (N = 564) en vue de déterminer la positivité du statut HRD (défini par la présence d'une mutation tumorale délétère de BRCA [tBRCA] ou par une perte génomique importante de l'hétérozygoté). Des échantillons de sang ont été évalués pour 94 % (186/196) des patientes tBRCA au moyen d'un test sanguin de dépistage des mutations BRCA germinales (gBRCA) effectué par un laboratoire centralisé. Sur la base de ces résultats, 70 % (130/186) des patientes tBRCA étaient porteuses d'une mutation gBRCA et 30 % (56/186) étaient porteuses d'une mutation BRCA somatique. L'étude ARIEL3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP pour les patientes randomisées dans le groupe traité par rucaparib comparé au placebo dans la population en IdT, ainsi que dans les sous-groupes HRD et tBRCA. L'évaluation de l'ERI (examen radiologique indépendant) pour la population IdT était en accord avec le critère d'évaluation principal. Au moment de l'analyse de la SSP, les données relatives à la SG n'étaient pas encore définitives (avec 22 % d'événements). Les résultats relatifs à l'efficacité sont récapitulés dans le Tableau 4 et la Figure 1.

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude ARIEL3

Paramètre	Évaluation par l'investigateur		ERI	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
Population IdT^a				
Patientes, n	375	189	375	189
Évènements de SSP, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	10,8 (8,3-11,4)	5,4 (5,3-5,5)	13,7 (11,0-19,1)	5,4 (5,1-5,5)
HR (IC à 95 %)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28-0,45)	
Valeur p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Groupe HRD^c				
Patientes, n	236	118	236	118
Évènements de SSP, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
SSP médiane, en mois (IC à 95 %)	13,6 (10,9-16,2)	5,4 (5,1-5,6)	22,9 (16,2- ND)	5,5 (5,1-7,4)
HR (IC à 95 %)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24-0,47)	
Valeur p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Groupe tBRCA^d				
Patientes, n	130	66	130	66
Évènements de SSP, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	16,6 (13,4-22,9)	5,4 (3,4-6,7)	26,8 (19,2-ND)	5,4 (4,9-8,1)
HR (IC à 95 %)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13-0,32)	
Valeur p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Groupe non BRCA LOH + (perte élevée d'hétérozygotie)				
Patientes, n	106	52	106	52

Événements de SSP, n (%)	67 (63 %)	45 (84 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	9,7 (7,9-13,1)	5,4 (4,1-5,7)	11,1 (8,2-ND)	5,6 (2,9-2,8)
HR (IC à 95 %)	0,44 (0,29-0,66)		0,554 (0,35-0,89)	
Valeur p ^b	< 0,0001		0,0135	
Groupe non BRCA LOH- (Faible perte d'hétérozygotie)				
Patientes, n	107	54	107	54
Événements de SSP, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
SSP médiane en mois (IC à 95 %)	6,7 (5,4-9,1)	5,4 (5,3-7,4)	8,2 (5,6-10,1)	5,3 (2,8-5,5)
HR (IC à 95 %)	0,58 (0,40-0,85)		0,47 (0,31-0,71)	
Valeur p ^b	0,0049		0,0003	

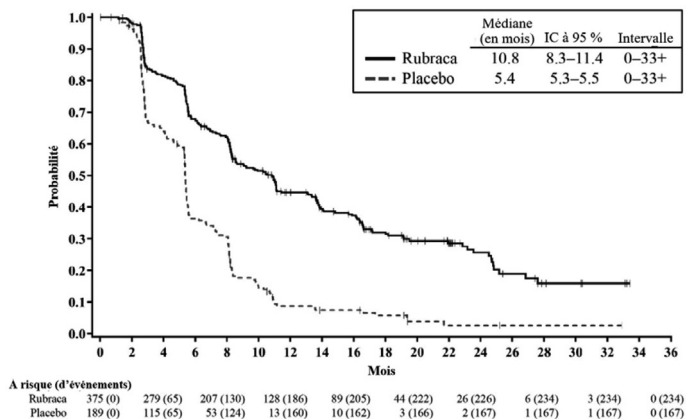
^aToutes les patientes randomisées.

^bValeur p bilatérale

^cLe groupe HRD comprend toutes les patientes porteuses d'une mutation BRCA délétère germinale ou somatique ou d'une mutation non-tBRCA avec perte génomique importante de l'hétérozygotie, tel que déterminé par la méthode d'analyse utilisée dans l'étude clinique (clinical trial assay, CTA).

^dLe groupe tBRCA comprend toutes les patientes porteuses d'une mutation délétère BRCA germinale ou somatique, tel que déterminé par la CTA.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude ARIEL3 évaluée par l'Investigateur : Population en IdT



Dans la population en intention de traiter (IdT), 38 % des patientes (141/375) dans le groupe traité par rucaparib et 35 % des patientes (66/189) dans le groupe sous placebo présentaient

une maladie mesurable à l'inclusion. Lors d'une analyse exploratoire dans ce sous-groupe, une réponse a été notée chez 18 % (IC à 95 % : 12 % – 26 %) des patientes (n = 26) sous rucaparib comparé à 8 % (IC à 95 % : 3 % – 17 %) des patientes (n = 5) sous placebo (valeur p bilatérale = 0,0069), dont 10 patientes (7 %) dans le groupe traité par rucaparib qui sont parvenues à une rémission complète. Dans la population tBRCA, 31 % des patientes (40/130) dans le groupe traité par rucaparib et 35 % des patientes (23/66) dans le groupe traité par placebo présentaient une maladie mesurable à l'inclusion. Lors d'une analyse exploratoire, une réponse a été notée chez 38 % (IC à 95 % : 23 % – 54 %) des patientes (n = 15) sous rucaparib comparé à 9 % (IC à 95 % : 1 % – 28 %) des patientes (n = 2) sous placebo (valeur p bilatérale = 0,0055), dont 7 (18 %) patientes dans le groupe traité par rucaparib qui sont parvenues à une rémission complète.

Traitement du cancer de l'ovaire avec mutation BRCA après 2 chimiothérapies ou plus : L'efficacité du rucaparib a été évaluée chez 106 patientes dans 2 études cliniques multicentriques, à bras unique, en ouvert, Study 10 et ARIEL2, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif avec une mutation du gène BRCA, qui avait progressé après 2 chimiothérapies antérieures ou plus (la population en efficacité primaire). L'histologie de la tumeur était séreuse de haut grade chez 91,5 % des patientes, endométrioïde chez 2,8 % et mixte chez 4,7 %. Aucune patiente n'avait reçu de traitement antérieur par inhibiteur des PARP. Le statut du BRCA sur la base d'un test local était connu pour certaines patientes au moment de l'inclusion. Un test BRCA par un laboratoire centralisé a été réalisé rétrospectivement après l'inclusion des patientes. Les 106 patientes ont toutes reçu 600 mg de rucaparib deux fois par jour. Les patientes qui ont été hospitalisées pour une occlusion intestinale au cours des 3 mois écoulés ont été exclues. Le principal critère d'efficacité des deux études était le taux de réponses objectives (TRO) évalué par l'investigateur conformément à RECIST version 1.1. Une analyse de la survie sans progression (SSP) a également été effectuée. Les caractéristiques de la population de Study 10 avec 42 patientes étaient les suivantes : âge médian de 57 ans (de 42- 84), caucasiennes (83 %), score ECOG de 0 (62 %) ou 1 (38 %), cancer de l'ovaire de haut grade (100 %), 3 lignes antérieures de chimiothérapie ou plus (36 %), délai médian depuis le diagnostic de cancer de l'ovaire de 43 mois (6 - 178), intervalle médian sans progression à compter du dernier traitement à base de platine de 8,0 mois (6,0 – 116,4). Les caractéristiques de la population d'ARIEL2 avec 64 patientes étaient les suivantes : âge médian de 60 ans (33- 80), caucasiennes (75 %), score ECOG de 0 (61 %) ou 1 (39 %), cancer de l'ovaire de haut grade (100 %), 3 lignes antérieures de chimiothérapie ou plus (78 %), délai médian depuis le diagnostic de cancer de l'ovaire de 53 mois (- 22 - 197), intervalle médian sans progression à compter du dernier traitement à base de platine de 7,6 mois (- 0,7 - 26,5). La plus grande partie de la population en efficacité primaire étaient platine-sensibles (n = 79, 74,5 %), platine-résistantes (n = 20, 18,9 %) ou platine-réfractaires (n = 7, 6,6 %). Les patientes porteuses d'une mutation germinale (g) du gène BRCA (n = 88, 83,0 %) ou porteuses d'une mutation somatique (s) du gène BRCA (n = 18, 17,0 %) ont été incluses. Dans le sous-ensemble des 79 patientes sensibles au platine, l'intervalle sans progression après la dernière dose de platine était ≥ 6 à 12 mois pour 55 (69,6 %) patientes et > 12 mois pour 24 (30,4 %) patientes. Les patientes sensibles au platine avaient reçu 2 (n = 47, 59,5 %), 3 (n = 28, 35,4 %), ou > 3 (n = 4, 5,1 %) lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine. La proportion de patientes sensibles au platine présentant des mutations gBRCA et sBRCA était comparable à la population présentant une efficacité primaire avec n = 66 (83,5 %) et n = 13 (16,5 %) respectivement. Les résultats d'efficacité de toutes les patientes traitées sont récapitulés dans le tableau 5.

Tableau 5. Résumé des résultats d'efficacité primaires pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation du gène BRCA ayant reçu 600 mg de rucaparib deux fois par jour et deux traitements antérieurs ou plus par chimiothérapie à partir de l'évaluation de la réponse par l'investigateur

	Efficacité primaire N = 106	Sensible au platine N = 79
Taux de réponse objective (TRO) n % (IC à 95 %)	58 54,7 (44,8-64,4)	51 64,6 (53,0-75,0)
Réponse complète en %	8,5	10,1
Réponse partielle en %	46,2	54,4
Durée médiane de la réponse ^a - jours (IC à 95 %)	288 (202-392)	294 (224-393)
Survie médiane sans progression en jours (IC à 95 %)	289 (226-337)	332 (255-391)
Censure N (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)	NO (21,7-NO)	NO (NO-NO)
Censure N (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

^a La durée médiane de la réponse est déterminée à partir des patientes qui avaient une réponse tumorale objective selon les critères RECIST, après traitement par rucaparib.

NO : Non obtenu

IC : Intervalle de confiance

Quatre (5,1 %) des 79 patientes platine-sensibles au total avaient une maladie progressive comme meilleure réponse. Le TRO était similaire pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à mutation germinale du gène BRCA ou d'un cancer de l'ovaire avec mutation somatique du gène BRCA et pour les patientes présentant une mutation du gène BRCA1 ou une mutation du gène BRCA2. Le TRO, après examen radiologique indépendant de la population platine-sensible, était de 42/79, 53,2 % (IC à 95 % [41,6-64,5]). Pour la population platine-résistante (N = 20), le TRO, après revue par l'investigateur, était de 35,0 % (IC à 95 % [15,4, 59,2]), avec un taux de réponse complète de 5,0 %, et un taux de réponse partielle de 30,0 %. La durée médiane de la réponse était de 196 jours (IC à 95 % [113- NO]). La survie médiane sans progression de la maladie était de 282 jours (IC à 95 % [218- 335]) et la survie globale médiane était de 18,8 mois (IC à 95 % [12,9-NA]). Pour la population platine-réfractaire (N = 7), il n'y a pas eu de répondeuses. La survie médiane sans progression de la maladie était de 162 jours (IC à 95 % [51-223]). La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans cette population. Électrophysiologie cardiaque : Une analyse de l'allongement de l'intervalle QTcF/concentration a été réalisée à partir des données provenant de 54 patientes présentant une tumeur solide auxquelles du rucaparib a été administré en continu à des doses allant de 40 mg une fois par jour à 840 mg deux fois par jour (1,4 fois la dose recommandée approuvée). À la C_{max} médiane prévue à l'état d'équilibre après 600 mg de rucaparib 2x/j, l'allongement envisagé de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales était de 11,5 ms (IC à 90 % : 8,77 à 14,2 ms). Par conséquent, le risque d'allongement de l'intervalle QTcF significatif sur le plan clinique par rapport aux valeurs initiales (c.-à-d. > 20 ms) est faible. Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rubraca dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le cancer de l'ovaire (cf. Posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Propriétés pharmacocinétiques : Les expositions plasmatiques du rucaparib, mesurées par la C_{max} et l'ASC, étaient approximativement proportionnelles à la dose pour les doses évaluées (40 à 500 mg par jour, 240 à 840 mg deux fois par jour). L'état d'équilibre a été atteint au bout d'une semaine d'administration. Après une administration répétée deux fois par jour, l'accumulation basée sur l'ASC était de l'ordre de 3,5 à 6,2 fois.

Absorption : Chez des patientes atteintes d'un cancer, après un traitement par 600 mg de rucaparib deux fois par jour, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était de 1940 ng/ml et l'ASC_{0-12h} était de 16 900 h-ng/ml avec un T_{max} de 1,9 heure. La biodisponibilité orale absolue moyenne après une dose orale unique de 12 à 120 mg de rucaparib était de 36 %. La biodisponibilité orale absolue à 600 mg n'a pas été déterminée. Chez des patientes atteintes d'un cancer, après un repas riche en matières grasses, la C_{max} a augmenté de 20 %, l'ASC_{0-24h} s'est accrue de 38 % et le T_{max} a été retardé de 2,5 heures, comparativement à une administration chez des patientes à jeun. L'effet des aliments sur la PK n'a pas été considéré comme significatif sur le plan clinique. Rubraca peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution : La liaison *in vitro* du rucaparib aux protéines est de 70,2 % dans le plasma humain à des niveaux de concentration thérapeutique. Le rucaparib est préférentiellement distribué aux globules rouges avec un rapport de concentration sang/plasma de 1,83. Chez des patientes atteintes d'un cancer, le rucaparib avait un volume de distribution à l'état d'équilibre de 113 l à 262 l après une dose intraveineuse unique de 12 mg à 40 mg de rucaparib.

Biotransformation : *In vitro*, le rucaparib est principalement métabolisé par le CYP2D6 et, dans une moindre mesure, par le CYP1A2 et le CYP3A4. Dans une analyse PK de population, aucune différence pharmacocinétique pertinente sur le plan clinique n'a été observée chez les patientes avec différents phénotypes de CYP2D6 (comprenant les métaboliseuses lentes, n = 9 ; les métaboliseuses intermédiaires, n = 71 ; les métaboliseuses normales, n = 76 ; et les métaboliseuses ultrarapides, n = 4) ou chez les patientes avec différents phénotypes de CYP1A2 (comprenant les métaboliseuses normales, n = 28 ; les hyperinductrices, n = 136). En raison de la représentation limitée de certains sous-groupes de phénotypes, l'interprétation des résultats doit être effectuée avec prudence. Après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-rucaparib à des patients atteints de tumeurs solides, le rucaparib inchangé représentait 64,0 % de la radioactivité dans le plasma. L'oxydation, la N-déméthylation, la N-méthylation, la glucuronidation et la N-formylation étaient les voies métaboliques principales pour le rucaparib. Le métabolite le plus abondant était le M324, un produit de désamination oxydative du rucaparib, représentant 18,6 % de la radioactivité dans le plasma. *In vitro*, le M324 était au moins 30 fois moins efficace que le rucaparib contre PARP-1, PARP-2 et PARP-3. Les autres métabolites mineurs représentaient 13,8 % de la radioactivité dans le plasma. Le rucaparib représentait 44,9 % et 94,9 % de la radioactivité retrouvée dans les urines et les fèces, respectivement, tandis que le M324 représentait 50,0 % et 5,1 % de la radioactivité retrouvée dans les urines et les fèces, respectivement.

Élimination : La clairance allait de 13,9 à 18,4 l/heure, après une dose intraveineuse unique de rucaparib de 12 mg à 40 mg. Après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-rucaparib 600 mg aux patients, le taux moyen global de radioactivité récupéré était de 89,3 %, avec un taux moyen de récupération de 71,9 % dans les fèces et de 17,4 % dans les urines dans les 288 heures après l'administration. Quatre-vingt-dix pour cent de la radioactivité constatée dans les fèces a été récupérée dans les 168 heures après l'administration. La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne du rucaparib était de 25,9 heures.

Interactions médicamenteuses : *In vitro*, le rucaparib s'est révélé être un substrat de la P-gp et de la BCRP, mais non un substrat des transporteurs de captage rénal OAT1, OAT3 et OCT2, ou des transporteurs hépatiques OAPT1B1 et OATP1B3. Un effet des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP sur la PK du rucaparib ne peut être exclu. *In vitro*, le rucaparib a inhibé de façon réversible

le CYP1A2, le CYP2C19, le CYP2C9 et le CYP3A et, dans une moindre mesure, le CYP2C8, le CYP2D6 et l'UGT1A1. Le rucaparib a induit le CYP1A2 et régulé à la baisse le CYP2B6 et le CYP3A4 dans des hépatocytes humains à des expositions importantes sur le plan clinique. *In vitro*, le rucaparib est un puissant inhibiteur de MATE₁ et MATE2-K, un inhibiteur modéré d'OCT1 et un faible inhibiteur d'OCT2. À des expositions cliniques, le rucaparib n'a pas inhibé la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 et OAT3. L'inhibition du MRP4 par le rucaparib ne peut pas être complètement exclue à des expositions cliniques. Aucune interaction avec MRP2 ou MRP3 n'a été observée *in vitro* lors de l'exposition clinique au rucaparib, cependant, une activation biphasique légère, une inhibition de MRP2 et une inhibition de MRP3 dépendant de la concentration ont été observées à des concentrations plus élevées que la C_{\max} plasmatique observée du rucaparib. L'importance clinique de l'interaction de MRP2 et MRP3 dans l'intestin est indéterminée. *In vitro*, le rucaparib est un inhibiteur des transporteurs d'efflux de la BCRP et de la P-gp. Une inhibition potentielle *in vivo* de la BCRP ne peut être exclue. Aucune inhibition significative de la P-gp n'a été observée *in vivo* (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'analyse PK de population a suggéré qu'il était peu probable que l'utilisation concomitante d'IPP ait un impact cliniquement pertinent sur la PK du rucaparib. Une conclusion définitive ne peut pas être effectuée concernant l'effet d'une administration concomitante du rucaparib avec des IPP, car le niveau de dose et le moment de l'administration n'ont pas été documentés en détails pour les IPP.

Pharmacocinétique dans des populations spécifiques : Âge, race, et poids corporel : Sur la base de l'analyse PK de population, aucune relation significative sur le plan clinique n'a été identifiée entre l'exposition à l'état d'équilibre prévue et l'âge, la race et le poids corporel de la patiente. Les patientes incluses dans l'étude PK de population étaient âgées de 21 à 86 ans (58 % < 65 ans, 31 % 65-74 ans et 11 % > 75 ans), 82 % étaient de race blanche et avaient un poids corporel moyen compris entre 41 et 171 kg (73 % avaient un poids corporel > 60 kg).

Insuffisance hépatique : Aucune étude formelle du rucaparib n'a été menée avec des patientes atteintes d'insuffisance hépatique. Une analyse PK de population a été réalisée afin d'évaluer les effets de l'insuffisance hépatique sur la clairance du rucaparib chez des patientes recevant 600 mg de rucaparib deux fois par jour. Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée entre 34 patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq LSN et ASAT > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois LSN et toutes ASAT) et 337 patientes présentant une fonction hépatique normale. Des données limitées sont disponibles pour les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée ou grave (cf. Posologie et mode d'administration).

Insuffisance rénale : Aucune étude formelle du rucaparib n'a été menée avec des patientes insuffisantes rénales. Une analyse PK de population a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du rucaparib chez des patientes recevant 600 mg de rucaparib deux fois par jour. Les patientes présentant une insuffisance rénale légère (N = 149 ; CLcr entre 60 et 89 ml/min, estimée à l'aide de la méthode de Cockcroft-Gault) et celles présentant une insuffisance rénale modérée (N = 76 ; CLcr entre 30 et 59 ml/min) ont montré une ASC à l'état d'équilibre environ 15 % et 33 % plus élevée, respectivement, par rapport aux patientes ayant une fonction rénale normale (N = 147 ; CLcr supérieure ou égale à 90 ml/min). Les caractéristiques pharmacocinétiques du rucaparib chez les patientes dont la CLcr est inférieure à 30 ml/min ou les patientes dialysées sont inconnues (cf. Posologie et mode d'administration).

Données de sécurité préclinique : Toxicologie générale : Les résultats d'études toxicologiques non cliniques réalisées avec le rucaparib oral étaient généralement cohérents avec les événements indésirables observés dans les études cliniques. Dans des études de toxicité avec des doses répétées durant jusqu'à 3 mois chez le rat et le chien, les organes cibles étaient les systèmes gastro-intestinal, hématopoïétique et lymphopoïétique. Ces résultats sont survenus à des expositions inférieures à celles observées chez les patientes traitées à la dose recommandée et étaient largement réversibles dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement. *In vitro*, la CI50 du rucaparib par rapport au gène hERG (human ether-à-go-go related Gene) était de 22,6 μ M, ce qui représente approximativement 13 fois plus que la C_{\max} chez les patientes à la dose recommandée. L'administration intraveineuse de rucaparib au rat et au chien a induit des effets cardiaques à une C_{\max} élevée (de 5,4 à 7,3 fois plus élevée que chez les patientes), mais pas à une C_{\max} plus basse (de 1,3 à 3,8 fois plus élevée que chez les patientes). Dans des études de toxicologie avec des doses répétées, aucun effet cardiaque

n'a été observé lors de l'administration du rucaparib par voie orale, à une C_{max} du rucaparib comparable à celle observée chez les patientes. Bien qu'aucun effet cardiaque n'ait été observé suite à l'administration orale, des effets cardiaques chez les patientes ne peuvent être exclus lorsque le rucaparib est pris par voie orale, en se basant sur les résultats des études par voie intraveineuse et les marges de sécurité. **Carcinogénicité** : Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été menée. **Génotoxicité** : Le rucaparib n'était pas mutagène lors d'un test de mutation bactérienne inversée (Ames). Le rucaparib a induit des aberrations chromosomiques structurales lors du test d'aberrations chromosomiques des lymphocytes humains *in vitro*. **Toxicité pour la reproduction** : Dans une étude de développement embryo-foetal chez le rat, le rucaparib était associé à une perte post-implantation à des expositions représentant environ 0,04 fois l'ASC humaine à la dose recommandée. Des études de fertilité n'ont pas été menées avec le rucaparib. Aucun effet sur la fertilité mâle et femelle n'a été observé dans des études de toxicologie générale à 3 mois chez le rat et le chien pour des expositions représentant 0,09 à 0,3 fois l'ASC humaine à la dose recommandée. Un éventuel risque ne peut être écarté sur la base de la marge de sécurité observée. De plus, d'après son mécanisme d'action, le rucaparib pourrait avoir le potentiel d'altérer la fertilité chez l'être humain. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Incompatibilités** : Sans objet. **Durée de conservation** : 4 ans. **Précautions particulières de conservation** : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Flacon de PEHD avec fermeture en polypropylène (PP) scellée par induction, contenant 60 comprimés. Chaque carton contient un flacon. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché et conditions de prescription et de délivrance** : **Liste I**. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Rubraca 200mg: EU/1/17/1250/001 (24/05/2018); CIP 3400930168912 (RCPrév04.09.2019) Rubraca 250mg: EU/1/17/1250/002 (24/05/2018); CIP 3400930168929 (RCPrév04.09.2019) Rubraca 300mg: EU/1/17/1250/003 (24/05/2018); CIP 3400930168936 (RCPrév04.09.2019) Boîtes de 60 comprimés pelliculés. Chaque carton contient un flacon. Prix : 2621,36 euros (boîte de 60 comprimés tous dosages). Remb Séc soc à 100% et agréé Collect dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien 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 ». Non Remb. Sec. Soc. et Non Agréé Collect dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA germinale et/ou somatique, 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 ».

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Clovis Oncology Ireland Ltd. Regus Dublin Airport
Skybridge House – Dublin Airport Swords
County Dublin K67 P6K2
Irlande

Exploitant :

Clovis Oncology SAS

19 boulevard Malesherbes
75008 paris France

Information et communication médicales :

Tél : 0 805 63 16 33

E mail : medinfo.fr@clovisoncology.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Information concernant les commandes de Rubraca :

COPHANA DISTRIBUTION SA

Tél : 01.49.18.38.64

E mail : special.order@cophana.be

Horaires de commandes : du lundi au vendredi de 8H30 à 12H et de 13H15 à 17H

CLOVIS ONCOLOGY respecte les droits des personnes en matière de traitement des données personnelles.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression, de limitation du traitement de vos données. Vous pouvez en outre définir des directives sur le sort des données vous concernant, de portabilité de vos données vers un prestataire tiers ou vous opposer à tout moment au traitement de vos données personnelles. Pour ce faire, vous pouvez faire valoir vos droits en adressant un mail à privacy@clovisoncology.com

CLOVIS ONCOLOGY France, en sa qualité d'entreprise pharmaceutique exploitante, s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion du médicament et le référentiel de certification en vigueur. Un document formalisant les règles de déontologie s'appliquant à l'activité d'information promotionnelle est à votre disposition sur demande auprès des chargés d'information promotionnelle ou par courriel à regulatoryFR@clovisoncology.com Vous avez la possibilité de vous exprimer auprès de CLOVIS ONCOLOGY France et ainsi de nous faire part de votre appréciation sur la qualité de l'activité d'information promotionnelle par courriel à regulatoryFR@clovisoncology.com

Par ailleurs, toute personne ayant une activité promotionnelle peut remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.

RUB_2020_ML02

