

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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 rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés
Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés
Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 200 mg de rucaparib.

Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 250 mg de rucaparib.

Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 300 mg de rucaparib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rubraca 200 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond et bleu de 11 mm, portant l'inscription « C2 ».

Rubraca 250 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé blanc de 11 mm sur 15 en forme de losange portant l'inscription « C25 ».

Rubraca 300 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale et jaune de 8 mm sur 16, portant l'inscription « C3 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par rucaparib doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

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.

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 $< 3 \times$ 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) (voir rubriques 4.8 et 5.2). 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 ou modérée (voir rubrique 5.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en termes de leur fonction hépatique et des effets indésirables éventuellement présentés. Il n'existe pas de données cliniques pour les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (c.-à-d. une valeur de bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN). Par conséquent, le rucaparib n'est pas recommandé pour une utilisation chez des patientes présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données cliniques pour les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr inférieure à 30 ml/min). Par conséquent, le rucaparib n'est pas recommandé pour une utilisation chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère. Le rucaparib ne peut être utilisé chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère que si les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque. Chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale modérée ou sévère, 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. Voir la rubrique 5.2.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 œuvre 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 (voir rubrique 4.2) 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 2 mois à plus de 4 ans.

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.

Occlusion intestinale

Des cas d'occlusion intestinale ont été observés chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire traitées par rucaparib dans le cadre d'essais cliniques; 4,5 % des patientes ont présenté un événement grave d'occlusion intestinale, avec une issue fatale dans moins de 0,1 % des cas. La maladie sous-jacente pourrait jouer un rôle dans l'apparition de l'occlusion intestinale chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. En cas de suspicion d'occlusion intestinale, il convient de mener une évaluation diagnostique rapide et de mettre en œuvre un traitement adéquat.

Toxicité embryo-fœtale

Rubraca peut causer des lésions fœtales 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-fœtale à des expositions inférieures à celles des patientes recevant la dose recommandée pour l'être humain, de 600 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.3).

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 (voir rubrique 4.6). Un test de grossesse avant l'instauration du traitement est recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Excipients

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ».

4.5 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 plusieurs études 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, la BCRP et la P-gp ont été évalués avec des doses orales uniques de tests sensibles (caféine, S-warfarine, oméprazole, midazolam, rosuvastatine et digoxine, respectivement). L'effet du rucaparib sur les paramètres pharmacocinétiques du contraceptif oral combiné (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) a également été évalué. 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 et inhibe légèrement la BCRP 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 (voir rubrique 5.2). 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, terfénaire). Des ajustements de la dose peuvent être envisagés, s'ils sont indiqués sur le plan clinique sur la base des effets indésirables observés.

Contraceptifs oraux

Le rucaparib a augmenté la C_{max} de l'éthinylestradiol de l'ordre de 1,09 fois (IC à 90 % : 0,94 à 1,27) et son ASC_{dem} de l'ordre de 1,43 fois (IC à 90 % : 1,15 à 1,77). Le rucaparib a augmenté la C_{max} du lévonorgestrel de l'ordre de 1,19 fois (IC à 90 % : 1,00 à 1,42) et son ASC_{dem} de l'ordre de 1,56 fois (IC à 90 % : 1,33 à 1,83). Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les contraceptifs oraux co-administrés.

Substrats de la BCRP

Le rucaparib a augmenté la C_{max} de la rosuvastatine de l'ordre de 1,29 fois (IC à 90 % : 1,07 à 1,55) et son ASC_{inf} de l'ordre de 1,35 fois (IC à 90 % : 1,17 à 1,57). Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les médicaments co-administrés qui sont des substrats de la BCRP.

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_{0-72 h}, 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 réduire 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. 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.

4.6 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 (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 5.3). Sur la base de son mécanisme d'action et de données précliniques, le rucaparib peut causer des lésions fœtales 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 des 2 semaines qui suivent la dernière dose (voir rubrique 4.3).

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 (voir rubrique 5.3). De plus, d'après son mécanisme d'action, le rucaparib peut affecter la fertilité humaine.

4.7 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 (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global du rucaparib s'appuie sur des données recueillies auprès de 1169 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 ≥ 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 et thrombocytopénie. 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 (9 %) et une thrombocytopénie (7 %). Le seul effet indésirable grave survenant chez > 2 % des patientes était l'anémie (6 %).

Les effets indésirables conduisant le plus fréquemment à une réduction ou une interruption de la dose étaient l'anémie (21 %), la fatigue/asthénie (16 %), les nausées (15 %), la thrombocytopénie (15 %), les vomissements (11 %) et les élévations des ASAT/ALAT (9 %). Des effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement sont survenus chez 18 % des patientes, la thrombocytopénie, 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 , lymphopénie ^b
Affections du système immunitaire	Fréquent Hypersensibilité ^c	Peu fréquent Hypersensibilité ^c
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 ^b , hypercholestérolémie ^b
Affections du système nerveux	Très fréquent Dysgueusie, vertiges	Peu fréquent Dysgueusie, vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Dyspnée	Peu fréquent Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales Fréquent Occlusion intestinale ^d	Fréquent Nausées, vomissements diarrhée, douleurs abdominales, occlusion intestinale ^d 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 ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent Réaction de photosensibilité, Fréquent Éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, érythème	Peu fréquent Réaction de photosensibilité, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue ^c , pyrexie	Fréquent Fatigue ^c Peu fréquent Pyrexie

^a Le taux de SMD/LAM est basé sur la population totale de 2972 patientes qui ont reçu une dose orale de rucaparib

^b Inclut les résultats d'analyses

^c Les événements les plus fréquemment observés comprennent : l'hypersensibilité, l'hypersensibilité médicamenteuse et le gonflement/œdème du visage et des yeux.

^d Inclut l'occlusion intestinale, l'occlusion du gros intestin et l'occlusion de l'intestin grêle

^e 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 45 %, 26 % et 18 % des patientes, respectivement. La thrombocytopénie et l'anémie ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1,7 % et 1,7 % des patientes. Des effets indésirables de grade CTCAE 3 ou supérieur sont survenus chez 23 % (anémie), 9 % (neutropénie) et 7 % (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, voir rubrique 4.4.

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 (1,0 %) 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 2972 patientes exposées à au moins une dose orale de rucaparib incluses dans toutes les études cliniques). Dans l'étude de Phase III contrôlée versus chimiothérapie (ARIEL 4) et l'étude de Phase III contrôlée versus placebo (ARIEL 3), l'incidence des SMD/LAM pendant le traitement chez les patientes qui recevaient du rucaparib était de 3,0 % et 1,6 %, respectivement. Bien qu'aucun cas n'ait été rapporté pendant le traitement chez les patientes qui recevaient la chimiothérapie ou le placebo, quatre cas ont été rapportés chez des patientes traitées 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, voir rubrique 4.4.

Toxicités gastro-intestinales

Des vomissements et des nausées ont été rapportés chez respectivement 41 % et 72 % 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 40,5 % des patientes traitées par rucaparib, mais elles étaient également très fréquentes (34 %) chez les patientes sous placebo, très probablement liées à la pathologie sous-jacente. Pour la réduction des risques et la prise en charge, voir rubrique 4.4.

Photosensibilité

Une photosensibilité a été rapportée chez 12 % 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 \geq 3. Pour la réduction des risques et la prise en charge, voir rubrique 4.4.

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 37 % (tous grades) et 10 % (\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 34,6 % (tous grades) et 9,6 % (\geq grade CTCAE 3) des patientes, l'élévation de l'ASAT, chez 31,7 % (tous grades) et 2,5 % (\geq grade CTCAE 3) des patientes et l'élévation des ALAT et ASAT, chez 28,9 % (tous grades) et 2,0 % (\geq grade CTCAE 3) des patientes. Aucun effet ne répondait aux critères de Hy's Law relatifs aux atteintes hépatiques d'origines médicamenteuses. Les

élevations des ASAT/ALAT peuvent nécessiter l'interruption du traitement et/ou la réduction de la dose comme décrit dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2). 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 ≥ 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 19 % des patientes au cours des premières semaines de traitement par rucaparib. Huit (0,7 %) 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 (voir rubrique 4.5). Ces élévations de la créatinine sérique étaient asymptomatiques sur le plan clinique.

Patientes âgées

Chez les patientes ≥ 75 ans, les fréquences de certains effets indésirables augmentaient : les élévations de la créatinine sanguine (33 %), les vertiges (19 %), les prurits (14 %) et les troubles de la mémoire (4 %) étaient plus fréquents que chez les patientes < 75 ans (18 %, 13 %, 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 de grade de sévérité supérieur ou égal à 3 étaient augmentées : les anémies (31 %), les thrombocytopénies (10 %), la fatigue/l'asthénie (13 %) et l'élévation combinée des ALAT et ASAT (12 %) étaient plus fréquentes que chez les patientes avec une fonction rénale normale (CLcr > 90 mL/min) (21 %, 5 %, 8 % et 7 %, respectivement).

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 – [voir Annexe V](#).

4.9 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XK03

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'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 (SSP_{inv}) 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, IRR) 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'hétérozygotie). 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
Événements 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
Événements 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-NO)	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
Événements 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-NO)	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-NO)	5,6 (2,9-8,2)
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	

a. Toutes les patientes randomisées.

b. Valeur p bilatérale

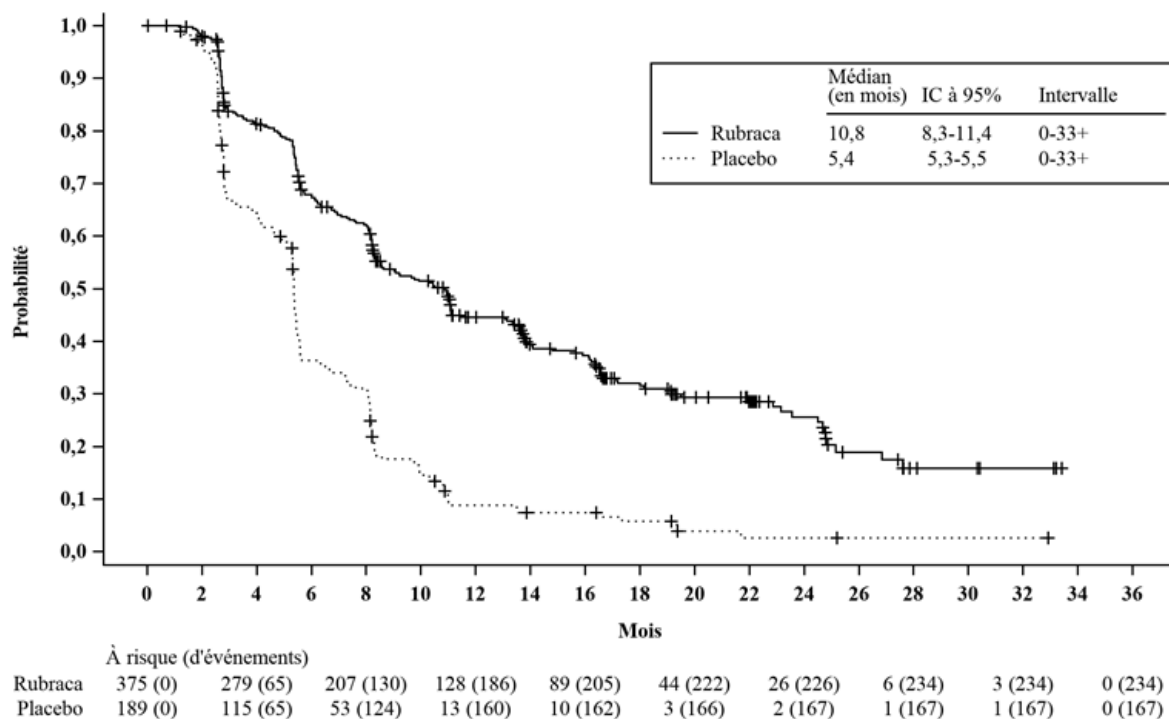
c. Le groupe HRD comprend toutes les patientes porteuses d'une mutation BRCA délétère germinale ou somatique ou d'une mutation non-tBRCA avec perte génomique importante de l'hétérozygotie, tel que déterminé par la méthode d'analyse utilisée dans l'étude clinique (clinical trial assay, CTA).

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

NO : Non obtenu

IC : Intervalle de confiance

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.

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 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 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 hyper-inductrices, 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. Quarante-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. Aucune inhibition significative de la P-gp n'a été observée *in vivo* (rubrique 4.5).

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

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. Lors d'une étude évaluant la pharmacocinétique du rucaparib chez des patientes présentant une insuffisance hépatique, les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée (N=8, critères du National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group ; taux de bilirubine totale > 1,5 - \leq 3 fois la LSN) avaient une ASC du rucaparib 45 % plus élevée après administration d'une dose unique de 600 mg comparé aux patientes dont la fonction hépatique était normale (N=8). La C_{max} et le T_{max} étaient comparables entre les groupes. Il n'y a aucune donnée pour les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

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 ; CL_{cr} 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 ; CL_{cr} 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 (voir rubrique 4.2).

5.3 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 CI_{50} 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-fœtal 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé

Cellulose microcristalline

Glycolate sodique d'amidon (de type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés

Revêtement du comprimé

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Laque d'aluminium bleu brillant FCF (E133)
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés

Revêtement du comprimé

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)

Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés

Revêtement du comprimé

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 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.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clovis Oncology Ireland Ltd.
1st Floor

Building Two
The Green
Dublin Airport Central
Dublin Airport
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1250/001
EU/1/17/1250/002
EU/1/17/1250/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 mai 2018
Date du dernier renouvellement : 4 mars 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
County Louth
A91 P9KD
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : afin de poursuivre l'évaluation du traitement d'entretien par rucaparib chez les patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire, un cancer de la trompe de Fallope ou un cancer péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre l'analyse finale de la SG et les analyses actualisées de la SSP2, de l'intervalle sans chimiothérapie et du délai jusqu'à instauration du traitement anticancéreux consécutif de l'étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, CO-338-014.</p>	<p>31 décembre 2022</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés
rucaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 200 mg de rucaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1250/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rubraca 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rubraca 200 mg, comprimés
rucaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 200 mg de rucaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1250/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés
rucaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 250 mg de rucaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1250/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rubraca 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rubraca 250 mg, comprimés
rucaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 250 mg de rucaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1250/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés
rucaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 300 mg de rucaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1250/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rubraca 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rubraca 300 mg, comprimés
rucaparib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du camsylate de rucaparib équivalant à 300 mg de rucaparib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1250/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés
Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés
Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés
rucaparib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous pourriez observer. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rubraca et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rubraca ?
3. Comment prendre Rubraca ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rubraca ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rubraca et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Rubraca et comment fonctionne-t-il ?

Rubraca contient la substance active rucaparib. Rubraca est un médicament anticancéreux, également appelé « inhibiteur de la PARP (poly adénosine diphosphate-ribose polymérase) ».

Les patientes présentant des changements (mutations) dans des gènes appelés BRCA sont à risque de développer un certain nombre de types de cancer. Rubraca bloque une enzyme qui répare l'ADN endommagé dans les cellules cancéreuses, ce qui entraîne leur mort.

Dans quels cas Rubraca est-il utilisé ?

Rubraca est utilisé pour traiter un type de cancer de l'ovaire. Il est utilisé après que le cancer a répondu à des traitements antérieurs par chimiothérapie.

Rubraca est utilisé comme traitement d'entretien immédiatement après un cycle de chimiothérapie ayant réduit la taille de la tumeur.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rubraca ?

Ne prenez jamais Rubraca

- si vous êtes allergique au rucaparib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- Si vous allaitez.

Si vous n'êtes pas sûre, consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Rubraca.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Rubraca.

Analyses de sang

Votre médecin ou l'infirmier/ère réalisera des analyses de sang pour vérifier votre numération sanguine :

- avant le traitement par Rubraca
- tous les mois pendant le traitement par Rubraca

Car Rubraca peut provoquer une diminution de la numération des :

- globules rouges, globules blancs ou plaquettes. Voir la rubrique 4 pour plus d'informations. Les signes et les symptômes de ces diminutions comprennent fièvre, infection, ecchymoses ou saignement.
- Une diminution du nombre de cellules sanguines peut être le signe d'un grave problème de moelle osseuse, tel que le « syndrome myélodysplasique » (SMD) ou la « leucémie aiguë myéloïde » (LAM). Votre médecin pourra tester votre moelle osseuse pour détecter d'éventuels problèmes.

Votre médecin peut également procéder à des analyses de sang hebdomadaires si votre nombre de cellules sanguines est bas pendant une longue période. Il pourra arrêter le traitement par Rubraca jusqu'à ce que votre numération sanguine s'améliore.

Attention à la lumière directe du soleil

Vous risquez d'attraper des coups de soleil plus facilement pendant le traitement avec Rubraca. Cela signifie que vous devez :

- ne pas vous exposer à la lumière directe du soleil et ne pas utiliser de cabines UV pendant votre traitement par Rubraca
- porter des vêtements qui couvrent votre tête, vos bras et vos jambes
- utiliser une crème solaire et un baume pour les lèvres avec un coefficient de protection solaire (FPS) de 50 ou plus.

Les symptômes à connaître

Consultez votre médecin si vous vous sentez malade (nausées), avez été malade (vomissements) ou avez eu de la diarrhée ou des douleurs abdominales. Ce peuvent être des signes et symptômes indiquant que Rubraca affecte votre estomac ou vos intestins.

Enfants et adolescents

Rubraca ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. Ce médicament n'a pas été étudié dans ce groupe d'âges.

Autres médicaments et Rubraca

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci, parce que Rubraca peut affecter le mode d'action d'autres médicaments. De même, certains autres médicaments peuvent affecter le mode d'action de Rubraca.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des médicaments anticoagulants qui aident le sang à circuler librement - comme la warfarine
- des médicaments anticonvulsivants utilisés pour traiter les convulsions et l'épilepsie - comme la phénytoïne
- des médicaments pour abaisser le taux de cholestérol sanguin - comme la rosuvastatine

- des médicaments pour traiter des problèmes d'estomac - comme le cisapride, l'oméprazole
- des médicaments qui freinent le système immunitaire - comme la ciclosporine, le sirolimus ou le tacrolimus
- des médicaments pour traiter la migraine et les maux de tête - comme la dihydroergotamine ou l'ergotamine
- des médicaments pour traiter les douleurs graves - comme l'alfentanil ou le fentanyl
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles moteurs ou mentaux non maîtrisés - comme le pimozide
- des médicaments permettant de diminuer le taux de glycémie et traiter le diabète - comme la metformine
- des médicaments destinés à traiter un rythme cardiaque irrégulier - comme la digoxine ou la quinidine
- des médicaments destinés à traiter des réactions allergiques - comme l'astémizole ou la terféndine
- des médicaments utilisés pour provoquer de la somnolence ou un assoupissement - comme le midazolam
- des médicaments utilisés pour détendre les muscles - comme la tizanidine
- des médicaments utilisés pour traiter l'asthme - comme la théophylline

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Grossesse

- Rubraca n'est pas recommandé pendant la grossesse. En effet, il peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Pour les femmes en âge d'avoir des enfants, un test de grossesse est recommandé avant de débuter le traitement par Rubraca.

Allaitement

- Ne pas allaiter pendant le traitement par Rubraca et au cours des deux semaines qui suivent la prise de la dernière dose. En effet, il n'a pas été déterminé si le rucaparib passe dans le lait maternel.

Fertilité

- Les femmes qui sont en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace :
 - pendant le traitement par Rubraca et
 - pendant 6 mois après la prise de la dernière dose de Rubraca.

En effet, le rucaparib peut affecter l'enfant à naître.

- Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour discuter des méthodes de contraception les plus efficaces.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Rubraca peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Faites preuve de prudence si vous vous sentez fatiguée ou malade (nauséuse).

Rubraca contient du sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Rubraca

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Quelle quantité prendre ?

- La dose habituelle recommandée est de 600 mg deux fois par jour. Cela signifie que vous prendrez un total de 1200 mg chaque jour. Si vous présentez certains effets indésirables, votre médecin peut recommander une dose plus faible, ou arrêter temporairement votre traitement.
- Rubraca est disponible sous forme de comprimés de 200 mg, 250 mg ou 300 mg.

Prendre ce médicament

- Prenez les comprimés une fois le matin et une fois le soir, à environ 12 heures d'intervalle.
- Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans nourriture.
- Si vous êtes malade (vomissez) après avoir pris Rubraca, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous avez pris plus de Rubraca que vous n'auriez dû

Si vous prenez plus de comprimés que vous n'auriez dû, prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vous pourriez avoir besoin d'aide médicale.

Si vous oubliez de prendre Rubraca

- Si vous oubliez de prendre une dose, sautez la dose oubliée. Puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Rubraca

- Il est important de continuer à prendre Rubraca chaque jour – tant que votre médecin l'a prescrit pour vous.
- Ne cessez pas de prendre ce médicament sans en parler tout d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10) :

- Envie de vomir (nausées)
- Sensation de fatigue
- Vomissements
- Douleurs à l'estomac
- Changements dans la perception du goût
- Analyses de sang anormales – augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- Perte d'appétit
- Diarrhées
- Analyses de sang anormales – augmentation des taux sanguins de créatinine
- Difficultés à respirer
- Sensation de vertige
- Coups de soleil

Brûlures d'estomac

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- taux élevés de cholestérol
- déshydratation
- démangeaisons
- réaction allergique (par ex. gonflement du visage et des yeux)
- éruption cutanée
- rougeurs, gonflements et douleurs à la paume des mains et/ou la plante des pieds
- plaques rouges sur la peau
- blocage au niveau des intestins
- grave problème de moelle osseuse, tel que le « syndrome myélodysplasique » (SMD) ou la « leucémie aiguë myéloïde » (LAM) (voir rubrique 2).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rubraca

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rubraca

- La substance active est le rucaparib.

Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient du camsylate de rucaparib équivalent à 200 mg de rucaparib.

Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient du camsylate de rucaparib équivalent à 250 mg de rucaparib.

Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé pelliculé contient du camsylate de rucaparib équivalent à 300 mg de rucaparib.

- Les autres ingrédients (excipients) sont :

- Contenu du comprimé : cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon (de type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

- Enveloppe du comprimé :
Rubraca 200 mg, comprimés pelliculés

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).

Rubraca 250 mg, comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 4000 (E1521) et talc (E553b).

Rubraca 300 mg, comprimés pelliculés

Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b) et oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Rubraca et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés Rubraca 200 mg sont des comprimés pelliculés bleus, ronds, avec « C2 » marqué sur un côté.
- Les comprimés pelliculés Rubraca 250 mg sont des comprimés pelliculés blancs, en forme de losange, avec « C25 » marqué sur un côté.
- Les comprimés pelliculés Rubraca 300 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ovales, avec « C3 » marqué sur un côté.

Rubraca est fourni dans des flacons en plastique. Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Clovis Oncology Ireland Ltd.
1st Floor
Building Two
The Green
Dublin Airport Central
Dublin Airport
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irlande

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA
Royaume-Uni

ou

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
County Louth
A91 P9KD
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Clovis Oncology France SAS
Tel: +32 (0)80070484

Deutschland

Clovis Oncology Germany GmbH
Tel: +49 (0)8005892665

España

Clovis Oncology Spain, S.L.
Tel: +34 800099526

France

Clovis Oncology France SAS
Tél : +33 (0)805631633

Ireland

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel: +353 1800804285

Italia

Clovis Oncology IT S.r.l.
Tel: +39 800194716

Nederland

Clovis Oncology France SAS
Tel: +31 (0)8000227859

Österreich

Clovis Oncology Germany GmbH
Tel: +43 (0)800005924

United Kingdom (Northern Ireland)

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel: +44 (0)800 0093361

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige:

Clovis Oncology Ireland Limited
Tél. : +353 16950030

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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