



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-19212660-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-19212660 -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. Y C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RUCAFAS / RUCAPARIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RUCAPARIB 200 mg (como rucaparib camsilato 343,66 mg); 250 mg (como rucaparib camsilato 429,58 mg) y 300 mg (como rucaparib camsilato 515,49 mg); aprobada por Certificado N° 59.441.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I. Y C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RUCAFAS / RUCAPARIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / RUCAPARIB 200 mg (como rucaparib camsilato 343,66 mg); 250 mg (como rucaparib camsilato 429,58 mg) y 300 mg (como rucaparib camsilato 515,49 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-30236769-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-30236863-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.441, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-19212660-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.04.17 22:38:33 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.04.17 22:38:42 -03:00

## INFORMACIÓN PARA PACIENTE

**RUCAFAS®**  
**RUCAPARIB**  
**200 mg - 250 mg - 300 mg**  
**Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Contenido del prospecto:**

- 1- ¿Qué es RUCAFAS y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar RUCAFAS.
- 3- ¿Cómo tomar RUCAFAS?
- 4- Posibles efectos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

### **1- ¿QUÉ ES RUCAFAS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

RUCAFAS contiene el principio activo rucaparib.

RUCAFAS es un medicamento contra el cáncer, también conocido como “inhibidor de la PARP (poli (difosfato de adenosina-ribosa) polimerasa)”.

Las pacientes con cambios (mutaciones) en unos genes denominados BRCA tienen riesgo de desarrollar una serie de tipos de cáncer. RUCAFAS bloquea una enzima que repara el ADN dañado en las células cancerosas, lo que provoca su muerte.

RUCAFAS se utiliza para tratar un tipo de cáncer de ovario. Se utiliza después de que el cáncer haya respondido a tratamientos previos con quimioterapia.

RUCAPARIB\_PACTE\_EMA\_DB\_V03\_NOV 2022\_ARG\_01

RUCAFAS puede usarse como terapia de mantenimiento tras el tratamiento con quimioterapia cuando se haya logrado reducir el tumor.

## **2- ANTES DE TOMAR RUCAFAS:**

### **No tome RUCAFAS:**

- Si es alérgica al rucaparib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Si está amamantando.

### **Tenga especial cuidado:**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar RUCAFAS.

Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar sus recuentos de células sanguíneas:

- Antes del tratamiento con RUCAFAS.
- Cada mes durante el tratamiento con RUCAFAS.

Esto se debe a que RUCAFAS puede provocar recuentos sanguíneos bajos de:

- Glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Consulte en posible efectos adversos para obtener más información. Los signos y síntomas de los recuentos bajos de células sanguíneas incluyen fiebre, infección, hematomas o sangrado.
- Un recuento bajo de células sanguíneas puede ser signo de un problema de médula ósea grave, como el “síndrome mielodisplásico” (SMD) o la “leucemia mieloide aguda” (LMA). Su médico puede hacerle análisis de la médula ósea para comprobar si hay algún problema.

Su médico también puede realizar análisis semanales si usted tiene recuentos bajos de células sanguíneas durante mucho tiempo. Puede que le interrumpan el tratamiento con RUCAFAS hasta que su recuento de células sanguíneas mejore.

Tenga cuidado con la luz solar directa. Puede quemarse por el sol más fácilmente durante el tratamiento con RUCAFAS. Esto significa que usted debe:

- Mantenerse alejada de la luz solar directa y no usar camas solares mientras esté tomando RUCAFAS.
- Llevar ropa que le cubra la cabeza, los brazos y las piernas.
- Utilizar un protector solar y bálsamo de labios con un factor de protección solar (FPS) de 50 o superior.

Hable con su médico si nota el estómago revuelto (náuseas), ha vomitado o ha tenido diarrea. Estos pueden ser signos y síntomas de que RUCAFAS le está afectando al estómago o los intestinos.

### **Tenga en cuenta que:**

No debe administrarse RUCAFAS a menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

Debe informar a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo los adquiridos con o sin receta, los suplementos vitamínicos o productos naturales. Esto es porque RUCAFAS puede afectar al funcionamiento de algunos otros medicamentos. Además, algunos otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de RUCAFAS.

En particular, informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar:

- Medicamentos anticoagulantes como warfarina.
- Medicamentos para tratar convulsiones y epilepsia, como fenitoína.
- Medicamentos para bajar los niveles de colesterol en sangre, como rosuvastatina.
- Medicamentos para tratar problemas de estómago, como cisapride, omeprazol.
- Medicamentos para reducir la actividad del sistema inmunitario, como ciclosporina, sirólimus o tacrólimus.
- Medicamentos para tratar las migrañas y los dolores de cabeza, como dihidroergotamina o ergotamina.
- Medicamentos para tratar el dolor intenso, como alfentanilo o fentanilo.
- Medicamentos utilizados para tratar movimientos incontrolados o trastornos mentales, como pimozida.
- Medicamentos para tratar la diabetes, como metformina.
- Medicamentos para tratar los latidos cardíacos irregulares, como digoxina o quinidina.

- Medicamentos para tratar reacciones alérgicas, como astemizol o terfenadina.
- Medicamentos utilizados para provocar sueño o somnolencia, como midazolam.
- Medicamentos utilizados para relajar los músculos, como tizanidina.
- Medicamentos utilizados para tratar el asma, como teofilina.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el uso de RUCAFAS durante el embarazo. Esto se debe a que puede perjudicar al bebé antes de nacer.

En las mujeres que pueden quedar embarazadas, se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con RUCAFAS.

No dé el pecho durante el tratamiento con RUCAFAS ni durante las dos semanas después de tomar la última dosis. Esto se debe a que no se sabe si rucaparib pasa a la leche materna.

Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz:

- durante el tratamiento con RUCAFAS y
- durante los 6 meses siguientes a haber tomado la última dosis de RUCAFAS.

Esto se debe a que rucaparib podría afectar al feto.

Hable con su médico acerca de los métodos más eficaces de anticoncepción.

RUCAFAS pueden afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Tenga cuidado si se siente cansada o con ganas de vomitar (náuseas).

### **3- ¿CÓMO TOMAR RUCAFAS?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada habitual es de 600 mg dos veces al día. Esto significa que usted toma un total de 1.200 mg cada día. Si experimenta determinados efectos adversos, el médico podría recomendar una dosis menor o

RUCAPARIB\_PACTE\_EMA\_DB\_V03\_NOV 2022\_ARG\_01

interrumpir temporalmente el tratamiento.

RUCAFAS está disponible en comprimidos de 200 mg, 250 mg o 300 mg.

- Tome los comprimidos una vez por la mañana y otra por la noche, con 12 horas de diferencia entre cada toma aproximadamente.
- Puede tomar los comprimidos con o sin comida.
- Si vomita después de tomar RUCAFAS, no tome una dosis extra. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

### **Si olvidó tomar RUCAFAS:**

Si olvida tomar una dosis, sátese la dosis omitida. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con RUCAFAS:**

Es importante que siga tomando RUCAFAS cada día mientras el médico se lo haya recetado.

No deje de tomar este medicamento sin hablar primero con su médico.

### **Si tomó más RUCAFAS del que debe:**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,  
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE  
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

#### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

#### **HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

### **OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

RUCAPARIB\_PACTE\_EMA\_DB\_V03\_NOV 2022\_ARG\_01

#### **4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Dificultad para respirar, sensación de cansancio, piel pálida o latidos cardíacos rápidos.
- Sangrado o hematomas durante más tiempo de lo habitual si se hace daño.
- Fiebre o infección.

**Otros efectos adversos son:**

Muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Náuseas.
- Cansancio.
- Vómitos.
- Dolor estomacal.
- Cambios en la percepción del sabor de los alimentos.
- Análisis de sangre anómalos: aumento de los niveles de enzimas hepáticas.
- Pérdida de apetito.
- Diarrea.
- Análisis de sangre anómalos: aumento de los niveles de creatinina.
- Dificultad para respirar.
- Mareos.
- Quemaduras solares.
- Ardor de estómago.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Niveles altos de colesterol.
- Deshidratación.
- Picazón.
- Reacción alérgica (por ej., hinchazón en la cara y los ojos)
- Erupción en la piel



- Enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y/o en las plantas de los pies.
- Manchas rojas en la piel.
- Obstrucción del intestino delgado o grueso
- Problemas graves en la médula ósea, como “síndrome mielodisplásico” (SMD) o “leucemia mieloide aguda” (LMA)

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.**

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

**O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.**

## **5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:**

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en cada blíster.

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

## **6- INFORMACIÓN ADICIONAL:**

### ***Fórmula:***

***Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:***

Rucaparib	200,0000 mg
<i>Como Rucaparib camsilato</i>	<i>343,6600 mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	
Almidón glicolato de sodio	
Celulosa microcristalina	
Estearato de magnesio	
Alcohol polivinílico	
Dióxido de titanio	
Talco	
Polietilenglicol	

RUCAPARIB\_PACTE\_EMA\_DB\_V03\_NOV 2022\_ARG\_01

***Cada comprimido recubierto de 250 mg, contiene:***

Rucaparib	250,0000	mg
<i>Como Rucaparib camsilato</i>	<i>429,5800</i>	<i>mg</i>
Dióxido de silicio coloidal		
Almidón glicolato de sodio		
Celulosa microcristalina		
Estearato de magnesio		
Alcohol polivinílico		
Dióxido de titanio		
Talco		
Polietilenglicol		

***Cada comprimido recubierto de 300 mg, contiene:***

Rucaparib	300,0000	mg
<i>Como Rucaparib camsilato</i>	<i>515,4900</i>	<i>mg</i>
Dióxido de silicio coloidal		
Almidón glicolato de sodio		
Celulosa microcristalina		
Estearato de magnesio		
Alcohol polivinílico		
Dióxido de titanio		
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)		
Talco		
Polietilenglicol		

***Presentaciones:***

RUCAFAS se presenta en envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO Estricto CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

RUCAPARIB\_PACTE\_EMA\_DB\_V03\_NOV 2022\_ARG\_01

**CERTIFICADO N°: 59.441**

**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

**DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.**

**ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

**Fecha de última revisión: ...../...../.....**



BENINCASA Claudia Beatriz  
CUIL 27205558727

RUCAPARIB\_PACTE\_EMA\_DB\_V03\_NOV 2022\_ARG\_01



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-19212660 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.20 08:59:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.20 08:59:23 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

**RUCAFAS®**  
**RUCAPARIB**  
**200 mg - 250 mg - 300 mg**  
**Comprimidos Recubiertos – Vía Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

### FÓRMULA:

#### *Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:*

Rucaparib	200,0000	mg
<i>Como Rucaparib camsilato</i>	<i>343,6600</i>	<i>mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	5,2000	mg
Almidón glicolato de sodio	26,0000	mg
Celulosa microcristalina	137,3400	mg
Estearato de magnesio	7,8000	mg
Alcohol polivinílico	6,3800	mg
Dióxido de titanio	3,9875	mg
Talco	2,3606	mg
Polietilenglicol	3,2219	mg

#### *Cada comprimido recubierto de 250 mg, contiene:*

Rucaparib	250,0000	mg
<i>Como Rucaparib camsilato</i>	<i>429,5800</i>	<i>mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	6,5000	mg
Almidón glicolato de sodio	32,5000	mg
Celulosa microcristalina	171,6700	mg
Estearato de magnesio	9,7500	mg
Alcohol polivinílico	8,0000	mg
Dióxido de titanio	5,0000	mg
Talco	2,9600	mg
Polietilenglicol	4,0400	mg

#### *Cada comprimido recubierto de 300 mg, contiene:*

Rucaparib	300,0000	mg
<i>Como Rucaparib camsilato</i>	<i>515,4900</i>	<i>mg</i>
Dióxido de silicio coloidal	7,8000	mg
Almidón glicolato de sodio	39,0000	mg

Celulosa microcristalina	206,0100	mg
Estearato de magnesio	11,7000	mg
Alcohol polivinílico	9,5200	mg
Dióxido de titanio	5,9500	mg
Óxido de hierro amarillo (CI: 77.492)	0,2000	mg
Talco	3,5224	mg
Polietilenglicol	4,8076	mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Agente antineoplásico.

Clasificación ATC: L01XK03

### **INDICACIONES:**

Rucaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

#### **Mecanismo de acción:**

Rucaparib es un inhibidor de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), como PARP-1, PARP-2 y PARP-3, que desempeñan un papel en la reparación del ADN. Los estudios *in vitro* han mostrado que la citotoxicidad que induce rucaparib implica la inhibición de la actividad enzimática de PARP y la captura de los complejos ADN-PARP, lo que provoca un mayor daño para el ADN, apoptosis y muerte celular.

#### **Farmacodinamia:**

Rucaparib ha demostrado tener actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en estirpes celulares mutantes de BRCA a través de un mecanismo conocido como letalidad sintética, en el que se necesita la pérdida de dos vías de reparación del ADN para la muerte celular. El aumento en la citotoxicidad inducida por rucaparib y la actividad antitumoral se observó en las líneas celulares tumorales con deficiencias de BRCA1/2 y otros genes de reparación del ADN. Se ha demostrado que Rucaparib reduce el desarrollo tumoral en los modelos animales de ratón con cáncer humano, con y sin

deficiencias de BRCA.

### **Farmacocinética:**

Las exposiciones plasmáticas de rucaparib, medidas a través de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC, fueron aproximadamente proporcionales a la dosis en las dosis evaluadas (de 40 a 500 mg al día, de 240 a 840 mg dos veces al día). El equilibrio dinámico se alcanza después de 1 semana de administración de la dosis. Tras repetir la administración dos veces al día, la acumulación según el AUC se multiplica por una cifra entre 3,5 y 6,2.

#### Absorción:

En pacientes con cáncer y con dosis de 600 mg de rucaparib dos veces al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  media en equilibrio dinámico es de 1940 ng/ml, y el  $AUC_{0-12h}$  es de 16.900 h.ng/ml con un  $T_{m\acute{a}x}$  de 1,9 horas. La biodisponibilidad oral absoluta media tras una única dosis oral de 12 a 120 mg de rucaparib es del 36%. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta con 600 mg. En pacientes con cáncer después de una comida rica en grasas, la  $C_{m\acute{a}x}$  aumenta en un 20%, el  $AUC_{0-24h}$  aumenta un 38% y el  $T_{m\acute{a}x}$  se retrasa en 2,5 horas, en comparación con la administración de la dosis en ayunas. El efecto de los alimentos en la farmacocinética no se considera clínicamente significativo. Así, rucaparib puede administrarse con o sin alimentos.

#### Distribución:

La unión de rucaparib a proteínas *in vitro* es del 70,2% en plasma humano a los niveles de concentración terapéutica. Rucaparib se distribuye preferentemente en los eritrocitos, con una proporción de concentración en sangre-plasma de 1,83. En pacientes con cáncer, rucaparib muestra un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 113 a 262 l después de una dosis intravenosa única de 12 mg a 40 mg.

#### Biotransformación:

*In vitro*, rucaparib se metaboliza principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP1A2 y CYP3A4. En un análisis de farmacocinética poblacional no se observaron diferencias relevantes entre pacientes con diferentes fenotipos de CYP2D6 (que incluían metabolizadores lentos, metabolizadores intermedios, metabolizadores normales, y metabolizadores ultrarrápidos) o pacientes con diferentes fenotipos de CYP1A2 (que incluían metabolizadores normales e hiperinductores). Dichos resultados deben interpretarse con cautela debido a la escasa representación de algunos fenotipos.

Tras la administración de una dosis oral única de [ $^{14}C$ ]-rucaparib a pacientes

con tumores sólidos, rucaparib inalterado representó el 64,0% de la radioactividad en el plasma. Las vías metabólicas principales de rucaparib fueron oxidación, N-demetilación, N-metilación, glucuronidación y N-formilación. El metabolito más abundante fue M324, un producto de la desaminación oxidativa de rucaparib, que representó un 18,6% de la radioactividad en el plasma. *In vitro*, M324 fue mínimamente 30 veces menos potente que rucaparib contra PARP-1, PARP-2 y PARP-3. Otros metabolitos representaron un 13,8% de la radioactividad en el plasma. Rucaparib representó 44,9% y 94,9% de la radioactividad en la orina y en las heces, respectivamente, mientras que M324 representó 50,0% y 5,1% de la radioactividad en la orina y en las heces, respectivamente.

#### Eliminación:

El aclaramiento oscila entre 13,9 y 18,4 l/hora después de una dosis intravenosa única de entre 12 mg y 40 mg. Tras la administración de una dosis oral única de [<sup>14</sup>C]-rucaparib 600 mg a las pacientes, la recuperación media total de radioactividad fue de 89,3%, con una recuperación media de 71,9% en las heces y 17,4% en la orina en las 288 horas posteriores a la dosis. Un 90% de la recuperación fecal observada se obtuvo dentro de las 168 horas posteriores a la dosis. La vida media ( $t_{1/2}$ ) de rucaparib fue de 25,9 horas.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales:**

##### Edad, raza y peso corporal:

Según el análisis farmacocinético poblacional, no se detectaron relaciones clínicamente significativas entre la exposición en equilibrio dinámico prevista y la edad, la raza y el peso corporal de la paciente. Las pacientes incluidas en el estudio de farmacocinética poblacional tenían entre 21 y 86 años (el 58% < 65 años, el 31% 65-74 años y el 11% > 75 años), el 82% eran de raza blanca y tenían pesos corporales entre 41 y 171 kg (el 73% tenía un peso corporal > 60 kg).

##### Insuficiencia hepática:

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de rucaparib en pacientes que recibieron 600 mg de rucaparib dos veces al día. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) y pacientes con funcionamiento hepático normal. En un estudio para evaluar la farmacocinética de rucaparib en pacientes con alteraciones hepáticas, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (criterios del Organ Dysfunction Working Group del National Cancer Institute; bilirrubina total > 1,5 -  $\leq$  3 veces el LSN)



presentaron un AUC de rucaparib 45% más elevado tras la administración de una dosis única de 600 mg en comparación con pacientes con función hepática normal. Los valores  $C_{max}$  o  $T_{max}$  fueron similares entre los grupos. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Insuficiencia renal:

No se han llevado a cabo estudios formales de rucaparib en pacientes con insuficiencia renal. Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de rucaparib en pacientes que recibieron 600 mg de rucaparib dos veces al día. Las pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr entre 60 y 89 ml/min, estimado mediante el método de Cockcroft-Gault) y aquellos con insuficiencia renal moderada (ClCr entre 30 y 59 ml/min) mostraron aproximadamente un AUC un 15% y un 33% mayor en equilibrio dinámico, respectivamente, en comparación con las pacientes con funcionamiento renal normal (ClCr mayor o igual a 90 ml/min). Se desconocen las características farmacocinéticas de rucaparib en pacientes con un ClCr inferior a 30 ml/min o en pacientes con diálisis.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad:**

##### Toxicología general:

Por lo general, los hallazgos en los estudios preclínicos de toxicología realizados con rucaparib oral fueron coherentes con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 3 meses de duración en ratas y perros, los órganos diana fueron los sistemas digestivo, hematopoyético y linfopoyético. Estos hallazgos se produjeron con exposiciones por debajo de las observadas en pacientes que recibieron la dosis recomendada, y fueron reversibles en gran medida dentro de las 4 semanas siguientes al cese de la administración de la dosis.

*In vitro*, la  $IC_{50}$  de rucaparib frente al gen humano relacionado con éter a gogo (hERG) fue de 22,6  $\mu$ M, aproximadamente 13 veces más que la  $C_{m\acute{a}x}$  en pacientes con la dosis recomendada.

La administración intravenosa de rucaparib en ratas y perros provocó efectos cardíacos a una  $C_{m\acute{a}x}$  elevada (de 5,4 a 7,3 veces mayor que en las pacientes), pero no a una  $C_{m\acute{a}x}$  inferior (de 1,3 a 3,8 veces mayor que en las pacientes). No se observaron efectos cardíacos con la administración oral de rucaparib en estudios toxicológicos con dosis repetidas a una  $C_{m\acute{a}x}$  de rucaparib comparable a la observada en las pacientes. Aunque no se observaron efectos cardíacos tras la administración oral, según los resultados de los estudios

intravenosos y los márgenes de seguridad, no pueden descartarse efectos cardíacos en las pacientes cuando se administra rucaparib por vía oral.

Carcinogenicidad:

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con rucaparib.

Genotoxicidad:

Rucaparib no fue mutagénico en una prueba de mutación inversa bacteriana (Ames). Rucaparib indujo aberraciones cromosómicas estructurales en la prueba de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*.

Toxicología para la reproducción:

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, rucaparib se asoció a pérdida tras la implantación con exposiciones de aproximadamente 0,04 veces el AUC humana a la dosis recomendada.

No se han realizado estudios sobre fertilidad con rucaparib. No se observaron efectos sobre la fertilidad de machos y hembras en los estudios generales de toxicología de 3 meses de duración efectuados en ratas y perros con exposiciones de 0,09 a 0,3 veces el AUC humana a la dosis recomendada. No puede descartarse un posible riesgo sobre la base del margen de seguridad observado. Además, por su mecanismo de acción, rucaparib puede tener potencial para afectar a la fertilidad en humanos.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento con rucaparib se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

**Posología:**

La dosis recomendada es de 600 mg de rucaparib dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 1.200 mg, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para la terapia de mantenimiento, las pacientes deben iniciar el tratamiento de mantenimiento con rucaparib dentro de un plazo de 8 semanas de haber completado su dosis final del régimen con platino.

Si una paciente vomita después de tomar rucaparib, no debe volver a tomar la dosis y debe tomar la siguiente dosis programada.

Dosis omitidas:

Si se omite una dosis, la paciente debe reanudar la toma de rucaparib con la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas:

Las reacciones adversas pueden controlarse interrumpiendo y/o reduciendo la dosis en el caso de las reacciones de moderadas a graves (es decir, CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] de grados 3 o 4), como neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Al inicio del tratamiento se producen elevaciones de las transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] y/o alanina aminotransferasa [ALT]), y generalmente son transitorias. Las elevaciones de AST/ALT de grados 1-3 se pueden controlar sin cambiar la dosis de rucaparib o modificando el tratamiento (interrupción y/o reducción de la dosis). Las reacciones de grado 4 requieren modificar el tratamiento (Ver tabla 2).

Otras reacciones adversas no hematológicas de moderadas a graves, como las náuseas y los vómitos, se pueden controlar a través de la interrupción y/o reducción de la dosis, si no se controlan debidamente con un tratamiento sintomático adecuado.

**Tabla 1:** Ajustes de la dosis recomendados.

Reducción de la dosis	Dosis
Dosis inicial	600 mg dos veces al día (dos comprimidos de 300 mg dos veces al día)
Primera reducción de la dosis	500 mg dos veces al día (dos comprimidos de 250 mg dos veces al día)
Segunda reducción de la dosis	400 mg dos veces al día (dos comprimidos de 200 mg dos veces al día)
Tercera reducción de la dosis	300 mg dos veces al día (un comprimido de 300 mg dos veces al día)

**Tabla 2:** Recomendaciones para los aumentos en AST/ ALT derivados del tratamiento.

Grado de aumento de AST/ALT	Recomendación
-----------------------------	---------------

Grado 3 sin otros signos de disfunción hepática	Control semanal de transaminasas hasta que bajen a Grado $\leq 2$ . Continuar rucaparib si bilirrubina < LSN y fosfatasa alcalina < 3 x LSN. Interrumpir tratamiento si niveles de AST/ALT no bajan a Grado $\leq 2$ al cabo de 2 semanas, y luego reiniciar rucaparib con la misma dosis o una dosis inferior.
Grado 4	Interrumpir rucaparib hasta que los valores vuelvan a Grado $\leq 2$ ; luego reiniciar rucaparib con reducción de dosis y control de transaminasas semanal durante 3 semanas.

### **Posología en poblaciones especiales:**

#### Pacientes de edad avanzada:

No se recomienda el ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad). No puede descartarse una mayor sensibilidad a los acontecimientos adversos en algunas pacientes de edad avanzada  $\geq 65$  años. Se dispone de datos clínicos limitados sobre pacientes de 75 años o más.

#### Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe prestarse atención minuciosa a la función hepática y a las reacciones adversas. No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave (es decir, con valor total de bilirrubina 3 veces superior al valor de LSN), por lo tanto, rucaparib no se recomienda para su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento creatinina inferior a 30 ml/min), por lo tanto, rucaparib no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave. Solo se puede utilizar rucaparib en pacientes con insuficiencia renal grave si el posible beneficio supera el potencial riesgo. Se deben vigilar con atención el funcionamiento renal y las reacciones adversas en las pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

#### Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y eficacia de rucaparib en niños o adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

### **Forma de administración:**

Rucaparib se debe usar por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos. Las dosis deben tomarse aproximadamente con una separación de 12 horas.

### **CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.
- Lactancia.

### **ADVERTENCIAS:**

#### **Toxicidad hematológica:**

Durante el tratamiento con rucaparib, puede aparecer mielosupresión (anemia, neutropenia, trombocitopenia). Normalmente se observa por primera vez después de 8-10 semanas de tratamiento con rucaparib. Estas reacciones son controlables con tratamiento médico de rutina y/o ajuste de la dosis para los casos más graves.

Se recomienda realizar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con rucaparib, y cada mes a partir de entonces.

Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con rucaparib hasta que se hayan recuperado de las toxicidades hematológicas causadas por la quimioterapia previa (CTCAE de grado  $\leq 1$ ).

Debe instaurarse tratamiento sintomático para controlar los resultados bajos de hemogramas. Esto puede incluir el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis para el tratamiento de la anemia y del factor estimulador de colonias de granulocitos para el tratamiento de la neutropenia. Se debe interrumpir o reducir la dosis de rucaparib de acuerdo con la Tabla 1 (ver posología), y se deben realizar hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si los niveles no se han recuperado hasta llegar a CTCAE de grado 1 o menor tras 4 semanas, se debe remitir a la paciente a un hematólogo para someterla a otras exploraciones complementarias.

#### **Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda:**

Se ha informado de casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluyendo casos mortales, en pacientes tratadas con rucaparib. La duración del tratamiento con rucaparib en las pacientes que

desarrollaron SMD/LMA osciló entre < 2 meses y aproximadamente > 4 años.

Si se sospecha SMD/LMA, debe remitirse a la paciente a un hematólogo para realizarle exploraciones complementarias, incluyendo análisis de médula ósea y muestras de sangre para análisis citogenético. Si tras las exploraciones complementarias por toxicidad hematológica prolongada se confirma el SMD/LMA, se debe interrumpir el tratamiento con rucaparib.

### **Fotosensibilidad:**

Se ha observado fotosensibilidad en pacientes tratadas con rucaparib. Las pacientes deben evitar exponerse a la luz solar directa, ya que pueden quemarse más fácilmente durante el tratamiento con rucaparib.

Mientras estén al aire libre, las pacientes deben llevar sombrero y prendas protectoras, y usar protector solar y bálsamo de labios con factor de protección solar (FPS) de 50 o superior.

### **Toxicidades gastrointestinales:**

Se han descrito con frecuencia toxicidades gastrointestinales (náuseas y vómitos) con rucaparib, generalmente de grado bajo (CTCAE de grados 1 o 2), y pueden tratarse reduciendo la dosis (ver la Tabla 1) o interrumpiendo el tratamiento.

Se pueden utilizar antieméticos, como antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, dexametasona, aprepitant y fosaprepitant como tratamiento para las náuseas/vómitos, y también se pueden contemplar con fines preventivos antes de iniciar rucaparib.

Es importante el manejo proactivo de estas reacciones con el fin de evitar episodios prolongados o más graves de náuseas/vómitos, que pueden provocar complicaciones tales como deshidratación u hospitalización

### **Obstrucción intestinal:**

En los ensayos clínicos se han observado casos de obstrucción intestinal en pacientes de cáncer ovárico tratadas con rucaparib 4,5% de las pacientes experimentaron un episodio grave de obstrucción intestinal, con desenlace fatal inferior a 0,1%. La enfermedad principal puede haber contribuido al desarrollo de obstrucción intestinal en las pacientes de cáncer ovárico. En los casos en los que se sospeche obstrucción intestinal, deberá completarse

una evaluación diagnóstica rápida, y tratarse a la paciente en consecuencia.

## **PRECAUCIONES:**

### **Toxicidad embriofetal:**

Rucaparib puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas de acuerdo a su mecanismo de acción y de los resultados de los estudios con animales. En un estudio de reproducción con animales, la administración de rucaparib a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a toxicidad embriofetal a exposiciones inferiores a las de las pacientes que reciben la dosis recomendada en humanos de 600 mg dos veces al día.

### **Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres:**

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciban rucaparib. Se debe indicar a las pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de rucaparib. Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.

Se debe informar a las pacientes del posible riesgo para el feto.

### **Embarazo:**

No hay datos o éstos son limitados, relativos al uso de rucaparib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. De acuerdo con su mecanismo de acción y los datos preclínicos, rucaparib puede provocar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No debe utilizarse rucaparib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con rucaparib. Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.

### **Lactancia:**

No existen estudios en animales sobre la excreción de rucaparib en la leche materna. Se desconoce si rucaparib o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

No se puede excluir que exista riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Rucaparib no debe utilizarse durante la lactancia.

Dado el potencial de reacciones adversas graves de rucaparib en lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con rucaparib y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis.

### **Fertilidad:**

No hay datos sobre el efecto de rucaparib en la fertilidad humana. De acuerdo con los estudios en animales, no puede descartarse un impacto en la fertilidad asociado al uso de rucaparib. Además, de acuerdo con su mecanismo de acción, rucaparib podría afectar a la fertilidad humana.

### **Interacciones:**

#### Efectos de otros medicamentos sobre rucaparib:

No se han identificado las enzimas responsables del metabolismo de rucaparib. Según datos *in vitro*, CYP2D6 y, en menor medida, CYP1A2 y CYP3A4, fueron capaces de metabolizar rucaparib. Aunque el metabolismo de rucaparib *in vitro* mediado por CYP3A4 fue lento, no puede descartarse una contribución importante del CYP3A4 *in vivo*. Es necesario actuar con precaución en caso de uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4.

*In vitro*, se observó que rucaparib es sustrato de la P-gp y BCRP. No puede descartarse un efecto de los inhibidores de la P-gp y BCRP en la farmacocinética de rucaparib.

Se recomienda actuar con precaución en caso de administración conjunta de rucaparib con medicamentos que son inhibidores potentes de la P-gp.

#### Efectos de rucaparib sobre otros medicamentos:

Rucaparib es un inhibidor reversible moderado de CYP1A2 y un inhibidor leve de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Rucaparib indujo CYP1A2 y reguló negativamente a CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a exposiciones clínicamente relevantes. Rucaparib también inhibe ligeramente la P-gp mínimamente y BCRP levemente en el intestino.

#### *Sustratos de CYP1A2:*

Rucaparib no mostró ningún efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  de cafeína, aunque aumentó moderadamente su  $AUC_{inf}$  en 2,55 veces (IC 90%: 2,12 - 3,08). Cuando se administren de forma conjunta medicamentos metabolizados por CYP1A2, especialmente aquéllos con un estrecho margen terapéutico (p. ej.,



tizanidina, teofilina), se pueden contemplar ajustes de la dosis de acuerdo con una vigilancia clínica adecuada.

#### *Sustratos de CYP2C9:*

Rucaparib aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de warfarina-S en 1,05 veces (IC 90%: 0,99 - 1,12) y el  $AUC_{0-96h}$  en 1,49 veces (IC 90%: 1,40 - 1,58). Cuando se administren de forma conjunta medicamentos que sean sustratos de CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico (p. ej., warfarina, fenitoína), pueden considerarse ajustes de la dosis si está clínicamente indicado. Debe actuarse con precaución y contemplarse una vigilancia adicional de la Razón Internacional Normalizada (RIN) en caso de administración concomitante de warfarina y vigilarse el nivel terapéutico de fenitoína, si se usa junto con rucaparib.

#### *Sustratos de CYP2C19:*

Rucaparib aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de omeprazol en 1,09 veces (IC 90%: 0,93 - 1,27) y el  $AUC_{inf}$  en 1,55 veces (IC 90%: 1,32 - 1,83). El riesgo de un efecto clínicamente relevante por la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) es probablemente pequeño. No se considera necesario ajustar la dosis por la administración concomitante de medicamentos que sean sustratos de CYP2C19.

#### *Sustratos de CYP3A:*

Rucaparib aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en 1,13 veces (IC 90%: 0,95 - 1,36) y el  $AUC_{inf}$  en 1,38 veces (IC 90%: de 1,13 - 1,69). Se aconseja precaución cuando se administren de forma conjunta medicamentos que sean sustratos de CYP3A con un estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, astemizol, cisaprida, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus, tacrólimus, terfenadina). Se pueden contemplar ajustes de la dosis si están clínicamente indicados en función de las reacciones adversas observadas.

#### *Anticonceptivos orales:*

Rucaparib aumentó 1,09 veces la  $C_{max}$  de etinilestradiol (IC 90%: 0,94 a 1,27) y 1,43 veces el  $AUC_{last}$  (IC 90%: 1,15 a 1,77). Rucaparib aumentó 1,19 veces la  $C_{max}$  de levonorgestrel (IC 90%: 1,00 a 1,42) y 1,56 veces el  $AUC_{last}$  (IC 90%: 1,33 a 1,83). No se recomienda el ajuste de la dosis para la coadministración con anticonceptivos orales.

#### *Sustratos de BCRP:*

Rucaparib aumentó 1,29 veces la  $C_{max}$  de rosuvastatina (IC 90%: 1,07 a 1,55) y 1,35 veces el  $AUC_{inf}$  (IC 90%: 1,17 a 1,57). No se recomienda el ajuste de la dosis para la coadministración con medicamentos que sean sustratos de

BCRP.

*Sustratos de la P-gp:*

Rucaparib no mostró ningún efecto sobre la  $C_{m\acute{a}x}$  de digoxina, aunque aumentó ligeramente el  $AUC_{0-72h}$  en 1,20 veces (IC 90%: 1,12 - 1,29). No se recomienda ajustar la dosis por la administración concomitante de medicamentos que sean sustratos de P-gp.

Se ha evaluado *in vitro* la interacción de rucaparib con otras enzimas y transportadores. Rucaparib es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2D6 y UGT1A1. Rucaparib reguló a la baja CYP2B6 en hepatocitos humanos a exposiciones clínicamente relevantes.

Rucaparib es un inhibidor potente de las proteínas de extrusión de multifármacos y sustancias tóxicas MATE1 y MATE2-K, un inhibidor moderado del transportador de aniones orgánicos OCT1, y un inhibidor débil de OCT2. Como la inhibición de estos transportadores puede reducir la eliminación renal de la metformina y disminuir la captación hepática de la metformina, se aconseja precaución cuando se administre de forma conjunta metformina con rucaparib.

No está clara la relevancia clínica de la inhibición de UGT1A1 por rucaparib. Deberá actuarse con precaución cuando rucaparib se administra de forma conjunta con sustratos de UGT1A1 (p. ej., irinotecán) a pacientes con UGT1A1\*28 (metabolizadores lentos) debido a un posible aumento de la exposición a SN-38 (el metabolito activo de irinotecán) y las toxicidades relacionadas.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

La influencia de rucaparib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Se recomienda tener cuidado al conducir o usar máquinas a las pacientes que noten fatiga, náuseas o mareos durante el tratamiento con rucaparib.

**REACCIONES ADVERSAS:**

**Resumen del perfil de seguridad:**

El perfil de seguridad general de rucaparib se basa en los datos de pacientes que participaron en los ensayos clínicos de cáncer de ovario en los que recibieron rucaparib en monoterapia.

Las reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 20\%$  de las pacientes que recibieron rucaparib fueron náuseas, fatiga/astenia, vómitos, anemia, dolor abdominal, disgeusia, aumento de ALT, aumento de AST, disminución del apetito, diarrea, trombocitopenia y aumento de creatinina. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grados 1 o 2).

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  producidas en  $> 5\%$  de las pacientes fueron anemia (23%), aumento de ALT (10%), fatiga/astenia (10%), neutropenia (8%), trombocitopenia (6%) y náuseas (5%). La única reacción adversa grave que se produjo en  $> 2\%$  de las pacientes fue anemia (5%).

Las reacciones adversas que dieron lugar con mayor frecuencia a la reducción de la dosis o a la interrupción fueron anemia (20%), fatiga/astenia (18%), náuseas (16%), trombocitopenia (15%), y aumento de AST/ALT (10%). Se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente en el 10% de las pacientes, siendo trombocitopenia, náuseas, anemia y fatiga/astenia las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente.

### Tabla de reacciones adversas:

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3:** Tabla de reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA.

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes	Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda <sup>a</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia <sup>b</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup>
	Frecuentes	Leucopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup> , neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad <sup>c</sup>

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido, creatinina elevada en sangre
	Frecuentes	Hipercolesterolemia <sup>b</sup> , deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia, mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal
	Frecuentes	Obstrucción intestinal <sup>d</sup>
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Transaminasas elevadas <sup>b</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Reacción de fotosensibilidad
	Frecuentes	Erupción, erupción maculopapular, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga <sup>e</sup> , pirexia

<sup>a</sup> La frecuencia se basa en la población total de pacientes que recibieron una dosis de rucaparib oral en los estudios clínicos.

<sup>b</sup> Incluye los resultados analíticos.

<sup>c</sup> Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia incluyen hipersensibilidad, hipersensibilidad farmacológica e hinchazón/edema en la cara y los ojos.

<sup>d</sup> Incluye obstrucción intestinal, obstrucción del intestino grueso y obstrucción del intestino delgado.

<sup>e</sup> Incluye fatiga, astenia y letargo.

### Toxicidad hematológica:

En estudios con rucaparib se describieron reacciones adversas hematológicas de todos los grados de CTCAE de anemia, trombocitopenia y neutropenia en el 42%, 26% y 16% de las pacientes, respectivamente. La trombocitopenia y la anemia llevaron a la interrupción en el 1,7% y el 1,7% de las pacientes. Se produjeron reacciones adversas de CTCAE de grado 3 o superiores en el 23% (anemia), en el 9% (neutropenia) y en el 7% (trombocitopenia) de las pacientes. Las reacciones adversas de mielosupresión de grado 3 o superior ocurrieron generalmente avanzado tratamiento (después de 2 o más meses). Para la mitigación del riesgo y el manejo, ver advertencias.

#### Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda:

El SMD/LMA son reacciones adversas graves que se produjeron con poca frecuencia a (0,5%) en las pacientes en tratamiento y durante los 28 días de seguimiento de seguridad, y con frecuencia (1,0%) en todas las pacientes, incluso durante el seguimiento de la seguridad a largo plazo (la tasa se calcula basándose en la población de seguridad total de pacientes expuestas a al menos una dosis de rucaparib por vía oral en todos los ensayos clínicos). En un estudio de Fase 3, la incidencia de SMD/LMA durante la terapia de pacientes tratadas con rucaparib fue de 3,0% y 1,6%, respectivamente. Aunque no se notificaron casos durante la terapia en las pacientes que recibieron placebo, se notificó un caso en una paciente tratada con placebo durante el seguimiento de seguridad a largo plazo. Todas las pacientes tenían factores con posibilidad de contribuir al desarrollo de SMD/LMA; en todos los casos, las pacientes habían recibido quimioterapia previa con platino y/u otros fármacos que dañan el ADN. Para la minimización de riesgos y el manejo ver advertencias.

#### Toxicidades gastrointestinales:

Se describieron vómitos y náuseas en el 41% y el 72% de las pacientes, respectivamente que, por lo general, fueron de grado bajo (CTCAE de grados 1 a 3). Se informó de dolor abdominal (término combinado para dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior), en 40,5% de las pacientes tratadas con rucaparib, peor también fue muy frecuente (34%) en las pacientes con placebo, muy probablemente asociado con la enfermedad subyacente. Para la mitigación del riesgo y el manejo, ver advertencias.

#### Fotosensibilidad:

Se ha descrito fotosensibilidad en el 12% de las pacientes en forma de reacciones cutáneas de grado bajo (CTCAE de grados 1 o 2) y 2 pacientes (0,2%) informaron de una reacción  $\geq$  CTCAE Grado 3. Para la mitigación del riesgo y el manejo, ver advertencias.

#### Aumentos de las aminotransferasas séricas:

Se observaron reacciones relacionadas con aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en el 37% de las pacientes (todos los grados) y en el 10% ( $\geq$  CTCAE Grado 3) de las pacientes. La mayoría se produjo durante las primeras semanas de tratamiento con rucaparib, fueron reversibles y rara vez se asociaron con aumentos de la bilirrubina. Se observó un aumento de ALT en 34,6% (todos los grados) y 9,6% ( $\geq$  CTCAE Grado 3) de las pacientes, un aumento de AST en 31,7% (todos los grados) y 2,5% ( $\geq$  CTCAE Grado 3) de las pacientes, y

un aumento de ALT y AST en 28,9% (todos los grados) y 2,0% ( $\geq$  CTCAE Grado 3) de las pacientes. No hubo acontecimientos que cumplieran con los criterios de la Ley de Hy del daño hepático por causa farmacológica, y es probable que los aumentos de AST/ALT necesiten tratarse con la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis, según se describe en la Tabla 2 (véase posología). La mayoría de las pacientes pudo continuar rucaparib con o sin modificación de la terapia, sin que se produjera reincidencia de anomalías de Grado  $\geq 3$  en las transaminasas.

#### Elevaciones de la creatinina en suero:

Se observaron reacciones relacionadas con aumentos en la creatinina sérica, predominantemente de leves a moderados (CTCAE de grados 1 o 2) en el 19% de las pacientes durante las primeras semanas de tratamiento con rucaparib. Ocho (0,7%) pacientes notificaron una reacción CTCAE Grado 3. Las elevaciones de la creatinina con el tratamiento de rucaparib pueden deberse a la inhibición de los transportadores renales MATE1 y MATE2-K (ver interacciones). Estos incrementos de la creatinina sérica fueron clínicamente asintomáticos.

#### Pacientes de edad avanzada:

En pacientes mayores de 75 años de edad, aumentaron las frecuencias de algunas reacciones adversas: aumento de la creatinina en sangre (33%), mareos (19%), prurito (14%) y falta de memoria (4%) fueron más frecuentes que en las pacientes < 75 años de edad (18%, 15%, 9% y 1%, respectivamente).

#### Pacientes con insuficiencia renal:

En las pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min) se observó un aumento en la frecuencia de algunas reacciones adversas: anemia de grado 3 o 4 (31%), trombocitopenia de grado 3 o 4 (10%), y fatiga /astenia de grado 3 (13%), y aumento combinado de AST/ALT (12%), que fueron más elevadas que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 59-80 ml/min) o función renal normal (ClCr > 80 ml/min) (21%, 5%, 8% y 7%, respectivamente).

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) o a

través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de rucaparib, y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de sospecha de sobredosis, los médicos deben tomar medidas complementarias generales y tratarla de forma sintomática.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

#### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

#### **HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.**

### **CONSERVACIÓN:**

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

### **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 59.441**

**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

**DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.**

**ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

**Fecha de última revisión: ...../...../.....**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-19212660 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.20 08:59:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.20 08:59:15 -03:00