



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-17448424-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2024-17448424-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RUPOVAR / RUCAPARIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / RUCAPARIB 200 mg y 300 mg; aprobada por Certificado N° 59.616.

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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RUPOVAR / RUCAPARIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / RUCAPARIB 200 mg y 300 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-22171516-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-22171392-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.616, 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 prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.


EX-2024-17448424-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.04.26 18:58:33 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2024.04.26 18:58:35 -03:00

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### RUPOVAR

#### RUCAPARIB 200 mg – 300 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Este medicamento está sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener a su médico. Consulte la sección REPORTE DE EFECTOS ADVERSOS para saber cómo informar reacciones adversas.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.


Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

### Contenido del prospecto

1. Qué es Rupovar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rupovar
3. Cómo tomar Rupovar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rupovar
6. Contenido del envase e información adicional

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

## 1. Qué es Rupovar y para qué se utiliza

Rupovar contiene el principio activo rucaparib. Rupovar 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. Rupovar bloquea una enzima que repara el ADN dañado en las células cancerosas, lo que provoca su muerte.

### Para qué se utiliza Rupovar

Rupovar se utiliza para tratar un tipo de cáncer de ovario. Se utiliza como terapia de mantenimiento tras el tratamiento con quimioterapia cuando se haya logrado reducir el tumor.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rupovar

### No tome Rupovar:

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

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rupovar.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Rupovar.


### Análisis de sangre

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

- antes del tratamiento con Rupovar
- cada mes durante el tratamiento con Rupovar

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

- glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. 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.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

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 Rupovar 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 Rupovar. Esto significa que usted debe:

- mantenerse alejada de la luz solar directa y no usar solárium mientras esté tomando Rupovar
- 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.

### **Síntomas que debe tener en cuenta**

Consulte a su médico si nota el estómago revuelto (náuseas), ha devuelto (vómitos) o ha tenido diarrea o dolor abdominal. Estos pueden ser signos y síntomas de que Rupovar le está afectando al estómago o los intestinos.

### **Niños y adolescentes**


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

### **Otros medicamentos y Rupovar**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es porque Rupovar puede afectar al funcionamiento de algunos otros medicamentos. Además, algunos otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Rupovar.

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- medicamentos anticoagulantes que ayuden a que la sangre fluya libremente, como warfarina
- medicamentos anticonvulsivos utilizados para tratar las crisis (convulsiones) y la epilepsia, como fenitoína
- medicamentos para bajar los niveles de colesterol en la sangre, como rosuvastatina
- medicamentos para tratar problemas de estómago, como cisaprida, omeprazol
- medicamentos para reducir la actividad del sistema inmunitario, como ciclosporina, sírolimus o tacrólimus

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR 200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

- 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 disminuir los niveles de azúcar en la sangre y 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

### **Embarazo, lactancia y anticoncepción**

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

#### **Embarazo**

- Rupovar no se recomienda durante el embarazo. Esto se debe a que puede perjudicar al bebé antes de nacer.
- En las mujeres que pueden quedarse embarazadas, se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Rupovar.

#### **Lactancia**


- No dé el pecho durante el tratamiento con Rupovar 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.

#### **Anticoncepción**

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción):
- durante el tratamiento con Rupovar y
- durante los 6 meses siguientes a haber tomado la última dosis de Rupovar.

Esto se debe a que rucaparib podría afectar al feto.

- Consulte con su médico acerca de los métodos más eficaces de anticoncepción.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

### **Conducción y uso de máquinas**

Rupovar 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 Rupovar**

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

#### **Cuánto hay que tomar**

- 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 interrumpir temporalmente el tratamiento.
- Rupovar está disponible en comprimidos de 200 mg, 250 mg o 300 mg.

#### **Cómo tomar este medicamento**

- 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 devuelve (vomita) después de tomar Rupovar, no tome una dosis extra. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

#### **Si olvidó tomar Rupovar**

- Si olvida tomar una dosis, sáltese 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 Rupovar**

- Es importante que siga tomando Rupovar cada día mientras el médico se lo haya recetado.
- No deje de tomar este medicamento sin hablar primero con su médico.


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

#### **Si toma más Rupovar del que debe**

Si toma más comprimidos de los que debe, consulte a su médico de inmediato. Es posible que necesite ayuda médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”. Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos “J. A. Fernández”. División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

#### 4. Posibles efectos adversos

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

**Consulte a su médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos: puede que necesite tratamiento médico urgente:**

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


- dificultad para respirar, sensación de cansancio, piel pálida o latidos cardíacos rápidos; pueden ser signos de un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- sangrado o hematomas durante más tiempo de lo habitual si se hace daño: pueden ser signos de un recuento bajo de plaquetas en la sangre (trombocitopenia)
- fiebre o infección: pueden ser signos de un recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia)

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 alterados: aumento de los niveles de enzimas hepáticas
- pérdida de apetito
- diarrea
- análisis de sangre alterados: aumento de los niveles de creatinina
- dificultad para respirar
- mareos



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

- quemaduras solares
- ardor estomacal
- niveles altos de colesterol
- erupción en la piel
- llagas en la boca

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

- deshidratación
- picazón
- Reacción alérgica (por ej hinchazón en la cara y los ojos)
- 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”

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

---

Este medicamento está bajo Plan de Gestión de Riesgo.

---

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


<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

## **6. CONSERVACION DE RUPOVAR**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de información para paciente</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. Una vez abierto el frasco, utilizar dentro de los 30 días.

**TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

**7. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL**

RUPOVAR 200 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color blanco.

RUPOVAR 300 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color azul.

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 200 mg contiene: Rucaparib, Celulosa microcristalina PH112, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 4000, Talco.

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 300 mg contiene: Rucaparib, Celulosa microcristalina PH112, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol 4000, Talco, Dióxido de titanio, Colorante Azul Índigo Carmín (CI 73015), Colorante Azul Brillante (CI 42090).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°59.616

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

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

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Última Actualización: Febrero 2024

Firmado digitalmente por: CASAIS  
Fernando Ariel  
Fecha y hora: 19.02.2024 14:41:50

Firmado digitalmente por: GOSIS  
Silvina Ana  
Fecha y hora: 19.02.2024 14:43:13



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

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

**Número:**


**Referencia:** EX-2024-17448424 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.01 15:54:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.01 15:54:48 -03:00

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

## PROYECTO DE PROSPECTO

### RUPOVAR RUCAPARIB 200 – 300 mg Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Este medicamento está bajo Plan de Gestión de Riesgo. Esto permitirá la identificación rápida de nueva información de seguridad. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas. Consulte la sección REACCIONES ADVERSAS para saber cómo informar reacciones adversas.

#### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 200 mg contiene:


Rucaparib (como camsilato)	343,69 mg
Celulosa microcristalina PH112	84,89 mg
Almidón glicolato sódico tipo A	18,92 mg
Dióxido de silicio coloidal	14,11 mg
Estearato de magnesio	9,41 mg
Alcohol polivinílico*	5,68 mg
Dióxido de titanio* (CI 77891)	3,49 mg
Polietilenglicol 4000*	2,81 mg
Talco*	2,09 mg

\*Componente de la cubierta

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 300 mg contiene:

Rucaparib (como camsilato)	515,53 mg
Celulosa microcristalina PH112	127,31 mg
Almidón glicolato sódico tipo A	28,37 mg
Dióxido de silicio coloidal	21,17 mg
Estearato de magnesio	14,11 mg
Alcohol polivinílico*	8,51 mg
Polietilenglicol 4000*	4,22 mg
Talco*	3,13 mg
Dióxido de titanio* (CI 77891)	2,40 mg
Colorante Azul Índigo Carmín (CI 73015)	1,89 mg
Colorante Azul Brillante (CI 42090)	0,95 mg

\*Componente de la cubierta

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

## **CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico, código ATC: L01XK03

## **INDICACIONES**

RUPOVAR 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 y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento.

RUPOVAR 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.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con RUPOVAR 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 1200 mg.

Las pacientes deben iniciar el tratamiento de mantenimiento con RUPOVAR dentro de un plazo de 8 semanas de haber completado su dosis final del régimen con platino.

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

### *Duración del tratamiento*

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado: Las pacientes pueden continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o la finalización de un tratamiento de 2 años de duración.


Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recidiva sensible al platino: Las pacientes pueden continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

### Dosis omitidas

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

### Ajuste de 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 [Por sus siglas en

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

ingles “Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos] grado 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 modificación del 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. Ajuste de dosis recomendado**


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

**Tabla 2. Gestión de los aumentos en AST/ALT derivados del tratamiento**

Grado de aumento de AST/ALT	Gestión
Grado 3 sin otro signo de disfunción hepática	<p>Control semanal de transaminasas hasta que bajen a grado <math>\leq 2</math></p> <p>Continuar rucaparib si la bilirrubina <math>&lt; \text{LSN}</math> (Límite Superior Normal) y fosfatasa alcalina <math>&lt; 3 \times \text{LSN}</math></p> <p>Interrumpir tratamiento si niveles de AST/ALT no bajan a grado <math>\leq 2</math> al cabo de 2 semanas, y luego reiniciar rucaparib con la misma dosis o una dosis inferior.</p>
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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

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 severa (es decir, con valor total de bilirrubina superior a 3 veces el valor de LSN), por lo tanto, rucaparib no se recomienda para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### *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 severa (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min), por lo tanto, rucaparib no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa. Solo se puede utilizar rucaparib en pacientes con insuficiencia renal severa si el posible beneficio supera el riesgo. Se debe vigilar con atención el funcionamiento renal y las reacciones adversas en las pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

#### *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.

#### Modo de administración

RUPOVAR 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 alguno de los excipientes.  
Lactancia.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

##### Toxicidad hematológica

Durante el tratamiento con rucaparib pueden aparecer acontecimientos de mielosupresión (anemia, neutropenia, trombocitopenia) y normalmente se observan 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 dosis para casos más graves. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con RUPOVAR, y cada mes a partir de entonces. Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con RUPOVAR hasta que se hayan recuperado de las toxicidades hematológicas causadas por la quimioterapia previa (CTCAE de grado  $\leq 1$ ).

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

Debe instaurarse el tratamiento de soporte según el protocolo del centro para el control de los hemogramas bajos, y para el tratamiento de la anemia y la neutropenia. Se debe interrumpir o reducir la dosis de RUPOVAR de acuerdo con la Tabla 1, y los hemogramas se deben vigilar semanalmente hasta la recuperación. Si los niveles no se han recuperado hasta llegar a CTCAE de grado 1 o mejor después de 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 pacientes que desarrollaron SMD/LMA osciló entre menos de 2 meses y aproximadamente 6 años.

Si se sospecha SMD/LMA, debe remitirse a la paciente a un hematólogo para realizarle exploraciones complementarias, incluidos 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, debe interrumpirse el tratamiento con RUPOVAR.

#### 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 grado 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 profilácticos (es decir, preventivos) antes de iniciar RUPOVAR. 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 como deshidratación u hospitalización.

#### Obstrucción intestinal

En los estudios clínicos se han observado casos de obstrucción intestinal en pacientes con cáncer ovárico tratadas con rucaparib; el 3,5 % de las pacientes tratadas con rucaparib experimentaron un episodio grave de obstrucción intestinal, con desenlace fatal en 1 paciente tratada con rucaparib (menos del 0,1 %). La enfermedad principal puede haber contribuido al desarrollo de obstrucción intestinal en las pacientes con 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.



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

#### Toxicidad embrionofetal

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 embarazadas durante el período de organogénesis dio lugar a toxicidad embrionofetal a exposiciones inferiores a las de las pacientes que reciben la dosis recomendada en humanos de 600 mg dos veces al día.

#### Embarazo/Anticoncepción

Se debe informar a las pacientes embarazadas del posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes a la última dosis de RUPOVAR. Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

#### 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 de CYP3A4 *in vivo*. Es necesario actuar con precaución en caso de uso concomitante de inhibidores o inductores potentes de CYP3A4.


*In vitro*, se observó que rucaparib es un sustrato de 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

En un estudio de interacción de medicamentos realizado en pacientes con cáncer se evaluaron los efectos de 600 mg de rucaparib dos veces al día en equilibrio dinámico con dosis orales únicas de sondas sensibles (cafeína, S-warfarina, omeprazol, midazolam, rosuvastatina y digoxina, respectivamente) sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP y P-gp. También se evaluó el efecto de rucaparib en la farmacocinética de la combinación anticonceptiva (etinilestradiol y levonorgestrel). Los datos sugieren que rucaparib es un inhibidor moderado de CYP1A2 y un inhibidor leve de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. 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 la cafeína, aunque aumentó moderadamente el  $AUC_{inf}$  (Área Bajo la Curva, por sus siglas en inglés AUC) de cafeína en 2,55 veces (IC de 90%: de 2,12, 3,08). Cuando se administren de forma conjunta medicamentos metabolizados por CYP1A2, especialmente aquellos con un estrecho margen terapéutico (p. Ej., tizanidina, teofilina), se pueden contemplar ajustes de la dosis de acuerdo con una vigilancia clínica adecuada.

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

#### *Sustratos de CYP2C9*

Rucaparib aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de la warfarina-S en 1,05 veces (IC de 90%: de 0,99 a 1,12) y el  $AUC_{0-96h}$  en 1,49 veces (IC de 90%: de 1,40 a 1,58), respectivamente. Cuando se administren de forma conjunta medicamentos que sean sustratos del 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 contemplar una vigilancia adicional del Índice Internacional Normalizado (INR) en caso de administración concomitantemente de warfarina y vigilarse el nivel terapéutico de la 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 del 90%: de 0,93 a 1,27) y  $AUC_{inf}$  en 1,55 veces (IC del 90%: de 1,32 a 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 del CYP2C19.

#### *Sustratos de CYP3A*

Rucaparib aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de midazolam en 1,13 veces (IC del 90%: de 0,95 a 1,36) y  $AUC_{inf}$  en 1,38 veces (IC del 90%: de 1,13 a 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, sirolimus, tacrolimus, terfenadina). Se pueden contemplar ajustes de la dosis si están clínicamente indicado en función de las reacciones adversas observadas.

#### *Anticonceptivos orales*


Rucaparib aumentó 1,09 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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 del 90%: de 1,12 a 1,29). No se recomienda

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

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 metformina y disminuir la captación hepática de 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 de SN-38 (el metabolito activo de irinotecán) y las toxicidades relacionadas.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Mujeres en edad fértil/Anticoncepción de mujeres*

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciban rucaparib. Se debe advertir a las pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de rucaparib.

##### *Embarazo*

No hay datos o éstos son limitados en relación con el 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 RUPOVAR 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 un riesgo para los recién nacidos/lactantes. RUPOVAR 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 RUPOVAR 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

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

de rucaparib. Además, de acuerdo con su mecanismo de acción, rucaparib puede afectar la fertilidad humana.

### **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 RUPOVAR.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de rucaparib se basa en datos de 1.594 pacientes que participaron en los ensayos clínicos de cáncer de ovario en los que recibieron rucaparib en monoterapia. La exposición de las pacientes a rucaparib fue de una mediana de 7,4 meses.

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, neutropenia y trombocitopenia. La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (grado 1 o 2).


Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  producidas en  $> 5\%$  de las pacientes fueron anemia (25%), aumento de ALT (10%), neutropenia (10%), fatiga/astenia (9%), y trombocitopenia (7%). 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 (23%), fatiga/astenia (15%), náuseas (14%), trombocitopenia (14%), neutropenia (10%) y aumento de AST/ALT (10%). Se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente en el 15% de las pacientes, siendo trombocitopenia, náuseas, anemia y fatiga/astenia las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente.

#### Lista de reacciones adversas


Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1 / 1000$  a  $<1/100$ ); Raras ( $\geq 1 / 10000$  a  $<1/1000$ ); Muy raras ( $<1 / 10000$ ), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3. Tabla de reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA**

Clasificación por y de sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	
	Frecuencia de CTCAE de todos los grados	Frecuencia de CTCAE de grado 3 y superiores
Neoplasias benignas, malignas y no	Frecuentes Síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda <sup>a</sup>	Frecuentes Síndrome mielodisplásico /

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

<b>especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>		leucemia mieloide aguda <sup>a</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	<b>Muy frecuentes</b> Anemia <sup>b</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup> , leucopenia <sup>b</sup> <b>Frecuentes</b> Linfopenia <sup>b</sup> , neutropenia febril	<b>Muy frecuentes</b> Anemia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup> <b>Frecuentes</b> Trombocitopenia <sup>b</sup> , Neutropenia febril, Leucopenia <sup>b</sup> , Linfopenia <sup>b</sup>
<b>Trastorno del sistema inmunológico</b>	<b>Frecuentes</b> Hipersensibilidad <sup>c</sup>	<b>Poco Frecuentes</b> Hipersensibilidad <sup>c</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	<b>Muy frecuentes</b> Apetito disminuido, creatinina elevada <sup>b</sup> en sangre, Hipercolesterolemia <sup>b</sup> <b>Frecuentes</b> Deshidratación	<b>Frecuentes</b> Apetito disminuido, deshidratación, hipercolesterolemia <sup>b</sup> <b>Poco frecuentes</b> Creatinina elevada en sangre <sup>b</sup> ,
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	<b>Muy frecuentes</b> Disgeusia, mareo	<b>Poco frecuentes</b> Disgeusia, mareo
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	<b>Muy frecuentes</b> Disnea	<b>Poco frecuentes</b> Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	<b>Muy frecuentes</b> Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal <b>Frecuentes</b> Obstrucción intestinal <sup>d</sup> , estomatitis	<b>Frecuentes</b> Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, obstrucción intestinal <sup>d</sup> <b>Poco frecuentes</b> Dispepsia, estomatitis
<b>Trastornos hepato biliares</b>	<b>Muy frecuentes</b> Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada <b>Frecuentes</b> Transaminasas elevadas <sup>b</sup>	<b>Frecuentes</b> Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada <b>Poco frecuentes</b> Transaminasas elevadas <sup>b</sup>

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Muy frecuentes</b> Reacción de fotosensibilidad, erupción <b>Frecuentes</b> Erupción maculopapular, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eritema	<b>Poco frecuentes</b> Reacciones de fotosensibilidad, erupción, erupción maculopapular, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	<b>Muy frecuentes</b> Fatiga <sup>e</sup> , pirexia	<b>Frecuentes</b> Fatiga <sup>e</sup> <b>Poco frecuentes</b> Pirexia

<sup>a</sup> La tasa de SMD/LAM se basa en la población total de 3.025 pacientes que recibieron una dosis de rucaparib oral.

<sup>b</sup> Incluye hallazgos de laboratorio

<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


### Descripción de algunas reacciones adversas

#### *Toxicidad hematológica*

Se describieron reacciones adversas hematológicas de todos los grados de CTCAE de anemia, trombocitopenia y neutropenia en el 46%, 26% y 21% de las pacientes, respectivamente. La anemia y la trombocitopenia llevaron a la interrupción en el 2% y el 1% de las pacientes, respectivamente. Se produjeron reacciones adversas de CTCAE de grado 3 o superiores en el 25% (anemia), en el 10% (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).

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

SMD/LMA son reacciones adversas graves que se producen con poca frecuencia (0,5%) en las pacientes en tratamiento y durante los 28 días de seguimiento de seguridad, y con frecuencia (1,1%) 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 3.025 pacientes expuestas a al menos una dosis de rucaparib por vía oral en todos los ensayos clínicos). En los estudios de Fase 3 controlados con placebo (ARIEL3 y ATHENA-MONO), la incidencia de SMD/LMA durante la terapia de pacientes tratadas con rucaparib fue de 1,6% y 0,5%, respectivamente. Aunque no se notificaron casos durante la terapia en pacientes que recibieron placebo, se notificaron seis casos en una paciente tratada con placebo durante el seguimiento de seguridad a largo plazo. Todas

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

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.

#### *Toxicidades gastrointestinales*

Se describieron vómitos y náuseas en el 37% y 68% de las pacientes, respectivamente, y, por lo general, fueron de grado bajo (CTCAE de grado 1 a 2). Se informó de dolor abdominal (término combinado para dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior) en 39% de las pacientes tratadas con rucaparib, pero también fue muy frecuente (34%) en las pacientes con placebo, muy probablemente asociado con la enfermedad subyacente.

#### *Fotosensibilidad*

Se ha descrito fotosensibilidad en el 10% de las pacientes en forma de reacciones cutáneas de grado bajo (CTCAE de grado 1 o 2) y en el 0,2% de las pacientes en forma de reacción  $\geq$  CTCAE grado 3.


#### *Aumentos de las transaminasas séricas (AST/ALT)*

Se observaron reacciones relacionadas con aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) en el 39% 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 37% (todos los grados) y 10% ( $\geq$  CTCAE Grado 3) de las pacientes, un aumento de AST en 33% (todos los grados) y 3% ( $\geq$  CTCAE grado 3) de las pacientes, y un aumento de ALT y AST en 31 % (todos los grados) y 3% ( $\geq$  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. La mayoría de las pacientes pudo continuar con 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 grado 1 o 2), en el 17% de las pacientes durante las primeras semanas de tratamiento con rucaparib. El 0,6% de las 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. Estos incrementos de la creatinina sérica fueron clínicamente asintomáticos.



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

#### *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes  $\geq 75$  años de edad, aumentaron las frecuencias de algunas reacciones adversas: aumento de creatinina en sangre (33%), mareos (19%), prurito (16%) y falta de memoria (4%) fueron más frecuentes que en las pacientes  $< 75$  años (16%, 14%, 11% 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 de grado 3 o gravedad superior: anemia (34%), neutropenia (13%), trombocitopenia (12%), fatiga/astenia (12%) y aumento combinado de AST/ALT (12%), que fue mayor que en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina  $> 90$  mL/min) (23%, 8%, 5%, 7% y 7%, respectivamente).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar 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 de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Este medicamento está bajo Plan de Gestión de Riesgos.

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

<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

## **PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**


### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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.

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 de ADN. Se ha demostrado que rucaparib reduce el



	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

desarrollo tumoral en los modelos animales de ratón con cáncer humano, con y sin deficiencia en BRCA.

### **Propiedades farmacocinéticas**

Las exposiciones plasmáticas de rucaparib, medidas a través de la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC, fueron aproximadamente proporcionales a las 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 alcanzó 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 las pacientes con cáncer después de recibir 600 mg de rucaparib dos veces al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  media en equilibrio dinámico fue de 1940 ng/mL, y el  $AUC_{0-12h}$  fue de 16900 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 fue del 36%. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta a 600 mg. En las pacientes con cáncer después de una comida rica en grasas, la  $C_{m\acute{a}x}$  aumentó en un 20%, el  $AUC_{0-24h}$  aumentó un 38% y el  $T_{m\acute{a}x}$  se retrasó en 2,5 horas, en comparación con la administración de la dosis en ayunas. El efecto de los alimentos en la farmacocinética no se consideró 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 distribuyó preferentemente en los eritrocitos, con una proporción de concentración en sangre-plasma de 1,83. En las pacientes con cáncer, rucaparib mostró un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 113 L a 262 L después de una dosis intravenosa única de 12 mg a 40 mg de rucaparib.

### Biotransformación

*In vitro*, rucaparib se metabolizó principalmente por CYP2D6 y, en menor medida, por CYP1A2 y CYP3A4. En un análisis de farmacocinética poblacional no se observaron diferencias relevantes entre las pacientes con diferentes fenotipos de CYP2D6 (que incluían metabolizadores lentos, n=9; metabolizadores intermedios, n=71; metabolizadores normales, n=76; y metabolizadores ultrarrápidos, n=4) o pacientes con diferentes fenotipos de CYP1A2 (que incluían metabolizadores normales, n=28; hiperinductores, n=136). Los 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, el 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 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

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

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 osciló entre 13,9 y 18,4 L/hora después de una dosis intravenosa única de rucaparib 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 del 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 semivida media ( $t_{1/2}$ ) de rucaparib fue de 25,9 horas.

#### Interacciones farmacológicas

*In vitro*, rucaparib ha mostrado ser un sustrato de la P-gp y de BCRP, pero no de los transportadores de captación renal OAT1, OAT3 y OCT2, ni de los transportadores hepáticos OAPT1B1 y OATP1B3. No puede descartarse un efecto de los inhibidores de la P-gp y BCRP sobre la farmacocinética de rucaparib.


*In vitro*, rucaparib inhibió de forma reversible CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A y, en menor medida, CYP2C8, CYP2D6 y UGT1A1. Rucaparib indujo CYP1A2 y reguló negativamente a CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos a exposiciones clínicamente relevantes.

*In vitro*, rucaparib es un inhibidor potente de MATE1 y MATE2-K, un inhibidor moderado de OCT1 y un inhibidor débil de OCT2. A los niveles de exposición clínica, rucaparib no inhibió la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3. No se puede descartar completamente que rucaparib inhiba MRP4 a exposiciones clínicas. No se observó interacción con MRP2 o MRP3 *in vitro* con la exposición clínica de rucaparib; sin embargo, se observaron una leve activación bifásica y la inhibición de MRP2 y una inhibición dependiente de la concentración de MRP3 a concentraciones superiores a la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática observada de rucaparib. Se desconoce la relevancia clínica de la interacción entre MRP2 y MRP3 en el intestino. *In vitro*, rucaparib es un inhibidor de los transportadores de salida P-gp y BCRP. No puede excluirse una posible inhibición *in vivo* de BCRP. No se observó inhibición significativa *in vivo* de P-gp.

El análisis de farmacocinética poblacional reveló que es improbable que el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) tenga un impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de rucaparib. No se puede establecer una conclusión firme en cuanto al efecto de la administración conjunta de rucaparib e IBP porque no se han documentado de forma detallada la dosis y el momento de administración de los IBP.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

*Edad, raza y peso corporal*

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

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 34 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 veces LSN y cualquier AST) y 337 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 (N=8, 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 (N=8). Los valores  $C_{m\acute{a}x}$  o  $T_{m\acute{a}x}$  fueron similares entre los grupos. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática severa.


#### *Insuficiente 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 (N = 149; aclaramiento de creatinina [CLcr] entre 60 y 89 mL/min, estimado mediante el método de Cockcroft-Gault) y aquellos con insuficiencia renal moderada (N = 76; 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 función renal normal (N = 147; 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 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 del sistema 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

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

con éter a go-go (hERG) fue de 22,6  $\mu\text{M}$ , aproximadamente 13 veces más que la  $C_{\text{máx}}$  en pacientes con la dosis recomendada.

La administración intravenosa de rucaparib en ratas y perros provocó efectos cardíacos a una  $C_{\text{máx}}$  elevada (de 5,4 a 7,3 veces mayor que en las pacientes), pero no a una  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 embrionario 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.

### **SOBREDOSIS**

No hay 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 generales y tratarla de forma sintomática.


Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655 / 4801-7767

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115 / 4362-6063 int 6217

	<b>MONOGRAFIA DE REGISTRO</b>	<b>Proyecto de prospecto</b>
	<b>RUPOVAR</b> <b>200 y 300 mg comprimidos recubiertos</b>	

### **PRESENTACIONES**

RUPOVAR 200 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color blanco.

RUPOVAR 300 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color azul.

### **Conservación**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original. Una vez abierto el frasco, utilizar dentro de los 30 días.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°59.616

**Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.**

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Fecha última revisión: Febrero 2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-17448424 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.01 15:55:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.01 15:55:01 -03:00