

RUPOVAR

RUCAPARIB 200 - 250 - 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 pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas. Consulte la sección REACCIONES ADVERSAS para saber cómo informar reacciones adversas.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 200 mg contiene:

Rucaparib (como camsilato)	343,69 mg
Celulosa microcristalina PH 112	84,89 mg
Almidón glicolato sódico tipo A	18,92 mg
Dióxido de silicio coloidal	14,11 mg
Estearato de magnesio	9,41 m
Alcohol polivinílico*	5,68 mg
Dióxido de titanio* (CI 77891)	3,49 mg
Poliethylenglicol 4000*	2,81 mg
Talco*	2,09 mg

*Componente de la cubierta

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 250 mg contiene:

Rucaparib (como camsilato)	429,61 mg
Celulosa microcristalina PH 112	106,14 mg
Almidón glicolato sódico tipo A	23,65 mg
Dióxido de silicio coloidal	17,65 mg
Estearato de magnesio	11,77 mg
Alcohol polivinílico*	7,10 mg
Dióxido de titanio* (CI 77891)	3,64 mg
Poliethylenglicol 4000*	3,58 mg
Talco*	2,61 mg
Tartrazina (FD&C Yellow #5 C.I (1956) N° 19140)	0,36 mg
Oxido de hierro amarillo* (CI 77492)	0,36 mg

*Componente de la cubierta

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 300 mg contiene:

Rucaparib (como camsilato)	515,53 mg
Celulosa microcristalina PH 112	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
Poliethylenglicol 4000*	4,22 mg
Talco*	3,13 mg
Dióxido de titanio* (CI 77891)	2,40 mg
Colorante Azul Índigo Carmin (CI 73015)	1,89 mg
Colorante Azul Brillante (CI 42090)	0,95 mg

*Componente de la cubierta

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, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino.

RUPOVAR está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaida o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de 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.

Detección de mutaciones BRCA

No es necesario el análisis de BRCA antes de usar RUPOVAR 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, que responden completa o parcialmente a la quimioterapia basada en platino.

Antes de tomar RUPOVAR como tratamiento para el cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario recidivantes o progresivos, deben confirmarse en las pacientes mutaciones malignas en la línea germinal o somáticas en el gen del cáncer de mama 1 (BRCA1) o en el del cáncer de mama 2 (BRCA2) utilizando un análisis validado.

Posología

La dosis recomendada es de 600 mg de Rucaparib dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 1200 mg, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para la terapia de mantenimiento, 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.

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 inglés “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	Control semanal de transaminasas hasta de disfunción hepática que bajen a grado ≤2 Continuar con Rucaparib si la bilirrubina < LSN y fosfatasa alcalina < 3 x LSN (Límite Superior Normal). Interrumpir tratamiento si niveles de AST/ALT no bajan a Grado ≤ 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 ≤ 2; luego reiniciar Rucaparib con reducción de dosis y control de transaminasas semanal durante 3 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda el ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad). No puede descartarse una mayor sensibilidad a los acontecimientos adversos en algunas pacientes de edad avanzada ≥ 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 superior a 3 veces el 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 de 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 riesgo. Se debe 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.

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

No se ha investigado la eficacia de Rucaparib como tratamiento del cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, en recidiva o progresión, en pacientes que han recibido tratamiento previo con un inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

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. Los 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 ≤ 1).

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 1 mes y aproximadamente 28 meses.

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-HT3, 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.

Toxicidad embriofetal

RUPOVAR 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 periodo 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.

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 y Digoxina, respectivamente) sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A 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_{máx} 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 administrn 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.

Sustratos de CYP2C9

Rucaparib aumentó la C_{max} 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 administrn 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_{max} 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_{max} 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 administrn 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_{max} de etinilestradiol (IC 90%: 0,94 a 1,27) y 1,43 veces el AUC_{inf} (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_{inf} (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_{max} 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 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 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 reciben 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 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 RUPOVAR 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 937 pacientes que participaron en los ensayos clínicos de cáncer de ovario en los que recibieron Rucaparib en monoterapia.

Las reacciones adversas que produjeron en ≥ 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 (grado 1 o 2).

Las reacciones adversas de grado ≥ 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.

Lista de reacciones adversas

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100); Raras (≥ 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

	Reacciones adversas	
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de CTCAE de todos los grados	Frecuencia de CTCAE de grado 3 y superiores
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes <p>Síndrome mielodisplásico Leucemia mieloide aguda*</p>	Frecuentes <p>Síndrome mielodisplásico/ leucemia mieloide aguda*</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes <p>Anemia^a, trombocitopenia^a, neutropenia^a Frecuentes Leucopenia^a, linfopenia^a, neutropenia febril</p>	Muy frecuentes <p>Anemia^a Frecuentes Trombocitopenia^a, Neutropeniab neutropenia febril, Leucopenia^a</p>

		Poco frecuentes Linfopenia ^a
Trastorno del sistema inmunológico	Frecuentes Hipersensibilidad ^b	Poco frecuentes Hipersensibilidad ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Apetito disminuido, creatinina elevada ^b en sangre Frecuentes Hipercolesterolemia ^a , deshidratación	Frecuentes Apetito disminuido, deshidratación Poco frecuentes Creatinina elevada en sangre ^b , hipercolesterolemia ^a
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Disgeusia, mareo	Poco frecuentes Disgeusia, mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Disnea	Poco frecuentes Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal	Frecuentes Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal Poco frecuentes Dispepsia
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Frecuentes Transaminasas elevadas ^b	Frecuentes Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Poco frecuentes Transaminasas elevadas ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Reacción de fotosensibilidad, erupción Frecuentes Erupción maculopapular, síndrome de eritrodismesia palmoplantar, eritema	Poco frecuentes Reacciones de fotosensibilidad, erupción, erupción maculopapular, síndrome de eritrodismesia palmoplantar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga ^c , pirexia	Frecuentes Fatiga ^c Poco frecuentes Pirexia

^a La tasa de SMD/LAM se basa en la población total de 1321 pacientes que recibieron una dosis de Rucaparib oral.

^b Incluye hallazgos de laboratorio.

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

^d 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 42%, 26% y 16% de las pacientes, respectivamente. La trombocitopenia y la anemia llevaron a la interrupción en el 1,8% y el 2,1% de las pacientes. Se produjeron reacciones adversas de CTCAE de grado 3 o superiores en el 23% (anemia), en el 8% (neutropenia) y en el 6% (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 (1,3%) 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 1321 pacientes expuestas a al menos una dosis de Rucaparib por vía oral en todos los ensayos clínicos). En el estudio pivotal de Fase 3 publicado (ARIEL3), la incidencia de SMD/LMA durante la terapia de pacientes tratadas con Rucaparib fue de 0,8%. Aunque no se notificaron casos durante la terapia en 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.

Toxicidades gastrointestinales

Se describieron vómitos y náuseas en el 42% y 77% de las pacientes, respectivamente, y, por lo general, fueron de grado bajo (CTCAE de grado 1 a 3). Se informó de dolor abdominal (término combinado para dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior) en 40,1% de las pacientes tratadas con Rucaparib, pero también fue muy frecuente (33%) en las pacientes con placebo, muy probablemente asociado con la enfermedad subyacente.

Fotosensibilidad

Se ha descrito fotosensibilidad en el 13% de las pacientes en forma de reacciones cutáneas de grado bajo (CTCAE de grado 1 o 2), y 2 pacientes (0,2%) informaron de una reacción \geq CTCAE Grado 3.

Aumentos en las transaminasas séricas (AST / ALT)

Se observaron reacciones relacionadas con aumentos en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en el 38% de las pacientes (todos los grados) y en el 11% (\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 34,8% (todos los grados) y 9,9% (\geq CTCAE Grado 3) de las pacientes, un aumento de AST en 31,4% (todos los grados) y 2,8% (\geq CTCAE Grado 3) de las pacientes, y un aumento de ALT y AST en 28,6 % (todos los grados) y 2,1% (\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 20% de las pacientes durante las primeras semanas de tratamiento con Rucaparib. Cuatro (0,4%) 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.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes \geq 75 años de edad, aumentaron las frecuencias de algunas reacciones adversas: aumento de creatinina en sangre (32%), mareos (20%), prurito (15%) y falta de memoria (4%) fueron más frecuentes que en las pacientes < 75 años (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 (12%), y fatiga/astenia de grado 3 (15%), fueron más elevadas que en pacientes con insuficiencia renal leve (Aclaramiento de creatinina > 59-80 mL/min) o función renal normal (Aclaramiento de creatinina > 80 mL/min) (21%, 5% y 8%).

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.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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, la apoptosis y la 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 BRCA 1/2 y otros genes de reparación de ADN. Se ha demostrado que Rucaparib reduce el 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_{máx} y AUC, fueron aproximadamente proporcionales a 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_{máx} media en equilibrio dinámico fue de 1940 ng/mL, y el AUC_{0-12h} fue de 16900 h·ng/mL con un T_{máx} 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_{máx} aumentó en un 20%, el AUC_{0-24h} aumentó un 38% y el T_{máx} 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, RUPOVAR 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 mostro 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 (o pacientes con diferentes fenotipos de CYP1A2). Los resultados deben interpretarse con cautela debido a la escasa representación de algunos fenotipos.

Tras la administración de una dosis oral única de [14C]-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 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 [14C]-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_{máx} 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

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.

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios formales de Rucaparib en pacientes con 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_{máx} o T_{máx} 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 (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 IC50 de Rucaparib frente al gen humano relacionado con éter a go-go (hERG) fue de 22,6 μ M, aproximadamente 13 veces más que la C_{máx} en pacientes con la dosis recomendada. La administración intravenosa de Rucaparib en ratas y perros provocó efectos cardíacos a una C_{máx} elevada (de 5,4 a 7,3 veces mayor que en las pacientes), pero no a una C_{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_{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 embrifetal 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, 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 de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247 - Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648 Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

PRESENTACIONES

RUPOVAR 200 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color blanco.
RUPOVAR 250 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color amarillo.
RUPOVAR 300 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color azul.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente no mayor 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 expenderse 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.
Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Fecha última revisión: Octubre 2021.

