

RUCAPARIB VARIFARMA

RUCAPARIB 200 - 250 - 300 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta 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
Esterato de magnesio	9,41 mg
Alcohol polivinílico*	5,68 mg
Dióxido de titanio* (CI 77891)	3,49 mg
Poliétilenglicol 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
Esterato de magnesio	11,77 mg
Alcohol polivinílico*	7,10 mg
Dióxido de titanio* (CI 77891)	3,64 mg
Poliétilenglicol 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
Esterato de magnesio	14,11 mg
Alcohol polivinílico*	8,51 mg
Poliétilenglicol 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

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 recaída 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 respondan 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 la 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 tratados 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 descripto 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, Dexometasona, Aprepitant y Fosaprepitant como tratamiento para las náuseas/vómitos, y también se pueden contemplar con fines profiláticos (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 período de organogénesis dio lugar a toxicidad embriofetal a exposiciones inferiores a las de las pacientes que reciben la dosis recomendada en humanos de 600 mg dos veces al día.

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 Rucap

		Poco frecuentes Linfopenia ^b
Trastorno del sistema inmunológico	Frecuentes Hipersensibilidad ^c	Poco frecuentes Hipersensibilidad ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Apetito disminuido, creatinina elevada ^a en sangre Frecuentes Hipercolesterolemia ^a , deshidratación	Frecuentes Apetito disminuido, deshidratación Poco frecuentes Creatinina elevada en sangre ^a , hipercolesterolemia ^b
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 hepatobiliares	Muy frecuentes Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Frecuentes Transaminasas elevadas ^a	Frecuentes Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Poco frecuentes Transaminasas elevadas ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Reacción de fotosensibilidad, erupción Frecuentes Erupción maculopapular, síndrome de eritrodesestesia palmoplantar, eritema	Poco frecuentes Reacciones de fotosensibilidad, erupción, erupción maculopapular, síndrome de eritrodesestesia palmoplantar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga ^d , pirexia	Frecuentes Fatiga ^d 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 de 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.

^a 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 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, la apoptosis y la muerte celular.

Rucaparib ha demostrado tener actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en estípites 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 600 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 multiplicó 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 AUC0-12h fue de 16900 h·ng/mL con un T_{1/2} 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 AUC0-24h aumentó un 38% y el T_{1/2} se retrajo 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 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 (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 OATP1B1 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 CYP3A4 y, en menor medida, CYP2C8, CYP2D6 y UGT1A19. 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 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_{1/2} 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 de rucaparib 45% más elevado tras la administración de una dosis única de 600 mg en comparación con 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<sub

PROSPECTO INFORMACIÓN AL PACIENTE

RUCAPARIB VARIFARMA

RUCAPARIB 200 mg - 250 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 renueva su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

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

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 (polifosfato 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 después de que el cáncer haya respondido a tratamientos previos con quimioterapia.

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

Rupovar también puede usarse si su cáncer ha progresado tras la administración de quimioterapia, y usted tiene una anomalía en el gen BRCA.

Si toma Rupovar porque su cáncer ha progresado, deberá someterse a una determinación clínica para identificar la anomalía en el gen BRCA.

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

Si médico o enfermero le realizarán 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:
- globulos rojos, globulos 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.

Si 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

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

Niños y adolescentes

No debe administrársele 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, sirolimus o tacrolimus
- 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 período 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.
- Hable con su médico acerca de los métodos más eficaces de anticoncepción.

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 de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

4. Posibles efectos adversos

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

Informar 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 anómalos: aumento de los niveles de enzimas hepáticas
- pérdida de apetito
- diarrea
- análisis de sangre anómalos: aumento de los niveles de creatinina
- dificultad para respirar
- mareos
- quemaduras solares
- ardor estomacal

- erupción en la piel

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

- niveles altos de colesterol
- indigestión
- deshidratación
- picor
- reacción alérgica (por ej hinchazón en la cara y los ojos)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y/o en las plantas de los pies
- manchas rojas en la piel

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.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

6. CONSERVACIÓN DE RUPOVAR

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 250 mg: Envase con 60 comprimidos recubiertos de color amarillo.

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 200 mg contiene: Rucaparib, Celulosa microcristalina PH 112, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenoglicol 4000, Talco, Tartrazina (FD&C Yellow #5 C.I (1956) N° 19140), Óxido de hierro amarillo (CI 77492).

Cada comprimido recubierto de RUPOVAR 250 mg contiene: Rucaparib, Celulosa microcristalina PH 112, Almidón glicolato sódico, Dióxido de silicio coloidal y Estearato de magnesio. Cubierta: Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenoglicol 4000, Talco, Dioxido 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.

Importado y distribuido por: BIOETHIC PHARMA S.A.

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala. Tel.(021) 492032/4.
D.T: Q.F Andrea Paciello Reg. Prof. 4637

Venta autorizada por DINAVISA

Certificado de registro sanitario n° XXXXX



VARIFARMA