

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rubraca 200 mg comprimidos revestidos por película
Rubraca 250 mg comprimidos revestidos por película
Rubraca 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rubraca 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 200 mg de rucaparib.

Rubraca 250 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 250 mg de rucaparib.

Rubraca 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 300 mg de rucaparib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Rubraca 200 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, de cor azul, redondo, com 11 mm, com a gravação “C2”.

Rubraca 250 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, de cor branca, em formato de losango, com 11x15 mm, com a gravação “C25”.

Rubraca 300 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, de cor amarela, em formato oval, com 8x16 mm, com a gravação “C3”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rubraca é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário recidivantes, sensíveis à platina, que apresentam uma resposta (completa ou parcial) à quimioterapia com base em platina.

Rubraca é indicado como tratamento em monoterapia de doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina, recidivante ou progressivo, com mutação germinal no gene BRCA e/ou somática, que foram tratadas com duas ou mais linhas anteriores de quimioterapia à base de platina e que não conseguem tolerar mais quimioterapia com base em platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com rucaparib deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Deteção de mutação no gene BRCA

Não é necessário realizar o teste para deteção do BRCA antes da utilização de Rubraca para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário (EOC) de alto grau, cancro da trompa de Falópio (FTC) ou cancro peritoneal primário (PPC) recidivantes, que apresentam uma resposta completa ou parcial à quimioterapia com base em platina.

Antes de tomar Rubraca como tratamento para o EOC, FTC, ou PPC recidivantes ou progressivos, os doentes têm de ter a confirmação de mutações deletérias germinais ou somáticas no gene do cancro da mama 1 (BRCA1) ou cancro da mama 2 (BRCA2) usando um teste validado.

Posologia

A dose recomendada é de rucaparib 600 mg tomado duas vezes por dia, equivalente a uma dose diária total de 1200 mg, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para o tratamento de manutenção, as doentes devem iniciar o tratamento de manutenção com Rubraca o mais tardar 8 semanas após concluírem a dose final do regime à base de platina.

Se a doente vomitar depois de tomar Rubraca, a doente não deve repetir a dose e deve tomar a dose agendada seguinte.

Doses esquecidas

Se falhar uma dose, a doente deve continuar a tomar Rubraca na dose agendada seguinte.

Ajustamentos posológicos devidos a reações adversas

As reações adversas podem ser geridas através de interrupções de dose e/ou reduções de dose para reações moderadas a graves (ou seja, Grau 3 ou 4 do CTCAE) tais como neutropenia, anemia e trombocitopenia.

As elevações de transaminase hepática (aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT)) ocorrem logo no início do tratamento e são geralmente temporárias. As elevações de Grau 1-3 na AST/ALT podem ser tratadas sem alteração da dose de rucaparib ou com alteração do tratamento (interrupção e/ou redução posológica). As reações de Grau 4 exigem alteração no tratamento (ver Tabela 2).

As outras reações adversas moderadas a graves, como náuseas e vômitos, podem ser tratadas através de interrupção e/ou redução da dose, se não adequadamente controladas com o tratamento sintomático adequado.

Tabela 1. Ajustamentos posológicos recomendados

Redução posológica	Dose
Dose inicial	600 mg duas vezes por dia (dois comprimidos 300 mg duas vezes por dia)
Primeira redução posológica	500 mg duas vezes por dia (dois comprimidos 250 mg duas vezes por dia)

Segunda redução posológica	400 mg duas vezes por dia (dois comprimidos 200 mg duas vezes por dia)
Terceira redução posológica	300 mg duas vezes por dia (um comprimido 300 mg duas vezes por dia)

Tabela 2. Controlo das elevações de AST / ALT emergentes do tratamento

Grau de elevação da AST /ALT	Controlo
Grau 3 sem outros sinais de disfunção hepática	Monitorizar semanalmente as provas da função hepática até resolução para Grau ≤ 2 Continuar com o rucaparib desde que a bilirrubina seja $< \text{LSN}$ e a fosfatase alcalina seja $< 3 \times \text{LSN}$ Interromper o tratamento se os níveis de AST/ALT não diminuïrem em 2 semanas para Grau ≤ 2 , depois reiniciar o rucaparib com a mesma dose ou numa dose reduzida.
Grau 4	Interromper o rucaparib até os valores voltarem para Grau ≤ 2 ; depois reiniciar o rucaparib com uma redução da dose e monitorizar as provas da função hepática durante 3 semanas.

Populações especiais

Idosas

Não é recomendado o ajustamento posológico inicial para doentes idosas (idade ≥ 65 anos) (ver secções 4.8 e 5.2). Não pode ser descartada maior sensibilidade em algumas doentes idosas com idade ≥ 65 anos a eventos adversos. Existem dados clínicos limitados em doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

Compromisso hepático

Não é necessário ajustamento posológico inicial em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (ver secção 5.2). As doentes com compromisso hepático moderado devem ser cuidadosamente monitorizadas em relação à função hepática e reações adversas. Não existem dados clínicos disponíveis em doentes com insuficiência hepática grave (isto é, valor de bilirrubina total > 3 vezes o LSN), pelo que o rucaparib não é recomendado para utilização em doentes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal

Não é necessário ajustamento posológico inicial em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada (ver secção 5.2). Não existem dados clínicos para doentes com insuficiência renal grave (CLcr inferior a 30 ml/min), pelo que o rucaparib não é recomendado para utilização em doentes com insuficiência renal grave. O rucaparib só poderá ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave se o benefício potencial compensar o risco. As doentes com insuficiência renal moderada ou grave devem ser cuidadosamente monitorizadas em relação à função renal e reações adversas.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do Rubraca em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Rubraca destina-se a utilização por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos. As doses devem ser tomadas aproximadamente com 12 horas de intervalo. Ver secção 5.2.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (consultar secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia de Rubraca como tratamento para o EOC, FTC, ou PPC recidivantes ou progressivos, não foi investigada em doentes que receberam tratamento anterior com um inibidor da PARP. Portanto, a utilização nesta população de doentes não é recomendada.

Toxicidade hematológica

Durante o tratamento com rucaparib, poderão ser observados acontecimentos de mielossupressão (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e são tipicamente observados pela primeira vez após 8-10 semanas de tratamento com rucaparib. Estas reações são controláveis com tratamento médico de rotina e/ou ajustamento posológico para os casos mais graves. É aconselhado o hemograma completo antes do início de tratamento com Rubraca e mensalmente daí em diante; as doentes não deverão iniciar o tratamento com Rubraca até que tenham recuperado de toxicidades hematológicas causada pela quimioterapia anterior (Grau \leq 1 do CTCAE).

Os cuidados de suporte e as normas de orientação da instituição devem ser implementados para o tratamento de baixas contagens de sangue para o tratamento de anemia e neutropenia. O Rubraca deve ser interrompido ou a dose deve ser reduzida de acordo com a Tabela 1 (ver secção 4.2) e as contagens sanguíneas monitorizadas semanalmente até recuperação. Se, após 4 semanas, os níveis não tenham recuperado para o Grau 1 do CTCAE, ou melhor, a doente deverá ser encaminhada para um hematologista para mais exames complementares de diagnóstico.

Síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda

A síndrome mielodisplásica/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluindo casos com evolução fatal, foram notificadas em doentes que receberam rucaparib. A duração da terapêutica com rucaparib em doentes que desenvolveram SMD/LMA variou de menos de 1 mês a aproximadamente 28 meses.

Em caso de suspeita de SMD/LMA, a doente deverá ser encaminhada para um hematologista para mais exames complementares de diagnóstico, incluindo análise da medula óssea e amostragem de sangue para avaliação citogenética. Se, após investigação de toxicidade hematológica prolongada, for confirmada SMD/LMA, o Rubraca deverá ser descontinuado.

Fotossensibilidade

Tem sido observada fotossensibilidade em doentes tratadas com rucaparib. As doentes devem evitar passar tempo sob luz solar direta, porque podem sofrer queimaduras mais facilmente durante o tratamento com rucaparib; no exterior, as doentes devem usar chapéu e vestuário de proteção e utilizar protetor solar e bálsamo de lábios com fator de proteção solar (FPS) de 50 ou superior.

Toxicidades gastrointestinais

As toxicidades gastrointestinais (náuseas e vômitos) são frequentemente notificadas com rucaparib; são geralmente de grau baixo (Grau 1 ou 2 do CTCAE), e podem ser tratadas com redução posológica (consultar Tabela 1) ou interrupção; os antieméticos, tais como antagonistas do 5-HT₃, dexametasona, aprepitant, e fosaprepitant podem ser utilizados como tratamento para náuseas/vômitos e podem também ser considerados para utilização profilática (ou seja, preventiva) antes de iniciar o Rubraca. É importante controlar de forma proativa estes acontecimentos para evitar acontecimentos de náuseas/vômitos prolongados ou mais graves que têm o potencial de causar complicações como desidratação ou hospitalização.

Toxicidade embriofetal

O Rubraca pode provocar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas, com base no seu

mecanismo de ação e achados de estudos em animais. Num estudo de reprodução animal, a administração de rucaparib em ratos fêmeas prenhes durante o período de organogénese resultou em toxicidade embriofetal em exposições inferiores às doentes a receber a dose humana recomendada de 600 mg duas vezes por dia (ver secção 5.3).

Gravidez/contraceção

As mulheres grávidas deverão ser informadas sobre o possível risco para um feto. As mulheres com potencial para engravidar deverão ser alertadas para a utilização de contraceção efetiva durante o tratamento e nos 6 meses após a última dose de Rubraca (ver secção 4.6). É recomendado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre o rucaparib

Não foram identificadas as enzimas responsáveis pelo metabolismo do rucaparib. Com base nos dados *in vitro*, CYP2D6, e em menor medida CYP1A2 e CYP3A4, conseguiram metabolizar o rucaparib. Embora o metabolismo do rucaparib *in vitro* mediado por CYP3A4 tenha sido lento, não pode excluir-se um significativo contributo do CYP3A4 *in vivo*. Dever-se-á agir com precaução na utilização concomitante de inibidores ou indutores fortes de CYP3A4.

In vitro, o rucaparib revelou ser um substrato de P-gp e BCRP. O efeito de inibidores de P-gp e BCRP na FC do rucaparib não pode ser descartado. Recomenda-se precaução quando o rucaparib é coadministrado com medicamentos que são inibidores fortes de P-gp.

Efeitos do rucaparib sobre outros medicamentos

Em estudos de interação medicamentosa em doentes com cancro, os efeitos do rucaparib em estado de equilíbrio a 600 mg duas vezes por dia no CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP e P-gp foram avaliados com doses únicas, por via oral, de sondas sensíveis (cafeína, varfarina S, omeprazol, midazolam, rosuvastatina e digoxina, respetivamente). Também foi avaliado o efeito do rucaparib na farmacocinética do contraceptivo oral combinado (etinilestradiol e levonorgestrel). Os dados sugerem que o rucaparib é um inibidor moderado de CYP1A2 e um inibidor fraco do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A. O rucaparib inibe também marginalmente o P-gp e inibe fracamente a BCRP no intestino.

Substratos de CYP1A2

O rucaparib não revelou qualquer efeito na $C_{\text{máx}}$ de cafeína enquanto aumenta ligeiramente AUC_{inf} de cafeína em 2,55 vezes (IC de 90%: 2,12, 3,08). Quando se coadministra medicamentos metabolizados pelo CYP1A2, em especial medicamentos que têm um índice terapêutico estreito (por ex., tizanidina, teofilina), poderão ser considerados ajustamentos posológicos com base na monitorização clínica adequada.

Substratos de CYP2C9

O rucaparib aumentou a $C_{\text{máx}}$ de varfarina S em 1,05 vezes (IC de 90%: 0,99 a 1,12) e AUC_{0-96h} em 1,49 vezes (IC de 90%: 1,40 a 1,58), respetivamente. Quando se coadministra medicamentos que são substratos de CYP2C9 com um índice terapêutico estreito (por ex., varfarina, fenitoína), poderão ser considerados ajustamentos posológicos, se clinicamente indicado. Dever-se-á agir com precaução e a monitorização do rácio normalizado internacional (INR) na coadministração de varfarina e monitorização do nível de fármaco terapêutico de fenitoína deverão ser consideradas, se utilizados concomitantemente com rucaparib.

Substratos de CYP2C19

O rucaparib aumentou a $C_{\text{máx}}$ do omeprazol em 1,09 vezes (IC de 90%: 0,93 a 1,27) e AUC_{inf} em 1,55 vezes (IC de 90%: 1,32 a 1,83). O risco para um efeito clinicamente relevante da administração concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) é provavelmente baixo (ver secção 5.2). Não é considerado necessário o ajustamento posológico para administração concomitante de medicamentos que são substratos de CYP2C19.

Substratos de CYP3A

O rucaparib aumentou a $C_{\text{máx}}$ de midazolam em 1,13 vezes (IC de 90%: 0,95 a 1,36) e AUC_{inf} em 1,38 vezes (IC de 90%: 1,13 a 1,69). Aconselha-se precaução na coadministração de medicamentos que são substratos da CYP3A com um índice terapêutico estreito (por ex., alfentanil, astemizol, cisaprida, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozida, quinidina, sirolímus, tacrolímus, terfenadina). Podem ser considerados ajustamentos posológicos, se clinicamente indicado com base em reações adversas observadas.

Contraceptivos orais

O rucaparib aumentou 1,09 vezes a C_{max} (IC 90%: 0,94 a 1,27) e 1,43 vezes a AUC_{last} (IC 90%: 1,15 a 1,77) do etinilestradiol. O rucaparib aumentou 1,19 vezes a C_{max} (IC 90%: 1,00 a 1,42) e 1,56 vezes a AUC_{last} (IC 90%: 1,33 a 1,83) do levonorgestrel. Não se recomendam ajustes posológicos para contraceptivos orais coadministrados.

Substratos da BCRP

O rucaparib aumentou 1,29 vezes a C_{max} (IC 90%: 1,07 a 1,55) e 1,35 vezes a AUC_{inf} (IC 90%: 1,17 a 1,57) da rosuvastatina. Não se recomendam ajustes posológicos para medicamentos coadministrados que sejam substratos da BCRP.

Substratos da P-gp

O rucaparib não revelou qualquer efeito na $C_{\text{máx}}$ de digoxina enquanto aumentou marginalmente a AUC_{0-72h} em 1,20 vezes (IC de 90%: 1,12 a 1,29). Não é recomendado ajustamento posológico para administração concomitante de medicamentos que são substratos de P-gp.

A interação de rucaparib com outras enzimas e transportador foi avaliada *in vitro*. O rucaparib é um inibidor fraco de CYP2C8, CYP2D6 e UGT1A1. O rucaparib efetuou regulação descendente do CYP2B6 nos hepatócitos humanos em exposições clinicamente relevantes. O rucaparib é um inibidor poderoso de MATE1 e MATE2-K, um inibidor moderado do OCT1, e um inibidor fraco do OCT2. Como a inibição destes transportadores podem diminuir a eliminação renal de metformina e diminuir a absorção de metformina no fígado, aconselha-se precaução quando a metformina é coadministrada com o rucaparib. Não é clara a relevância clínica da inibição de UGT1A1 pelo rucaparib. Dever-se-á agir com precaução quando o rucaparib é coadministrado com substratos de UGT1A1 (isto é, irinotecano) a doentes com UGT1A1*28 (metabolizador pobre) devido a um possível aumento na exposição de SN-38 (o metabolito ativo de irinotecano) e toxicidades associadas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar deverão ser alertadas para que evitem engravidar enquanto estiverem a receber rucaparib. As doentes devem ser aconselhadas a usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose de rucaparib (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem, ou existem dados limitados, sobre a utilização de rucaparib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Com base no seu mecanismo de ação e dados pré-clínicos, o rucaparib pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Rubraca não deve ser usado durante a gravidez, exceto quando a condição clínica da mulher

exige tratamento com rucaparib. É recomendado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar.

Amamentação

Não existem estudos em animais sobre a excreção de rucaparib no leite materno. Não é conhecido se o rucaparib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. O risco para recém-nascidos/crianças não pode ser excluído. Rubraca não pode ser usado durante o período de amamentação.

Devido ao potencial de reações adversas graves em crianças em amamentação pelo rucaparib, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com Rubraca e durante 2 semanas após a dose final (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de rucaparib na fertilidade humana. Com base em estudos em animais, não pode ser descartado o impacto na fertilidade associado à utilização do rucaparib (ver secção 5.3). Além disso, de acordo com o seu mecanismo de ação, o rucaparib pode produzir impacto na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rubraca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Aconselha-se cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas nas doentes que notifiquem fadiga, náuseas, ou tonturas durante o tratamento com Rubraca (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global do rucaparib baseia-se em dados de 937 doentes em ensaios clínicos de cancro do ovário tratadas com rucaparib em monoterapia.

As reações adversas que ocorrem em $\geq 20\%$ das doentes a receber rucaparib foram náuseas, fadiga/astenia, vômitos, anemia, dor abdominal, disgeusia, elevações da ALT, elevações da AST, diminuição do apetite, diarreia, trombocitopenia e elevações da creatinina. A maioria das reações adversas foi ligeira a moderada (Grau 1 ou 2).

As reações adversas de Grau ≥ 3 , que ocorrem em $> 5\%$ das doentes, foram anemia (23%), elevações da ALT (10%), fadiga/astenia (10%), neutropenia (8%), trombocitopenia (6%) e náuseas (5%). A única reação adversa grave que ocorreu em $> 2\%$ das doentes foi anemia (5%).

As reações adversas que levaram mais frequentemente à redução da dose ou interrupção foram anemia (20%), fadiga/astenia (18%), náuseas (16%), trombocitopenia (15%) e elevações da ALT/AST (10%).

As reações adversas que provocaram descontinuação permanente ocorreram em 10% das doentes, com trombocitopenia, náuseas, anemia e fadiga/astenia a serem as reações adversas mais frequentes que provocaram descontinuação permanente.

Tabela de resumo das reações adversas

A frequência das reações adversas é indicada por classe do sistema de órgãos MedDRA (SOC) ao nível do termo preferencial. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos

dados disponíveis).

Tabela 3. Tabela de reações adversas por classe do sistema de órgãos MedDRA

Classe do sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas	
	Frequência de todos os graus do CTCAE	Frequência de CTCAE de grau 3 e superior
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Frequentes Síndrome mielodisplásica / Leucemia mieloide aguda ^a	Frequentes Síndrome mielodisplásica / Leucemia mieloide aguda ^a
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Anemia ^b , Trombocitopenia ^b , Neutropenia ^b Frequentes Leucopenia ^b , Linfopenia ^b , Neutropenia febril	Muito frequentes Anemia ^b , Frequentes Trombocitopenia ^b , Neutropenia ^b , Neutropenia febril, Leucopenia ^b Pouco frequentes Linfopenia ^b
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Diminuição do apetite, aumento da creatinina no sangue ^b Frequentes Hipercolesterolemia ^b , Desidratação	Frequentes Diminuição do apetite, Desidratação Pouco frequentes Aumento da creatinina no sangue ^b , hipercolesterolemia ^b
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes Disgeusia, Tonturas	Pouco frequentes Disgeusia, Tonturas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes Dispneia	Pouco frequentes Dispneia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Náuseas, Vômitos, Diarreia, Dispepsia, Dor abdominal	Frequentes Náuseas, Vômitos, Diarreia, Dor abdominal Pouco frequentes Dispepsia
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada Frequentes Transaminases aumentadas ^b	Frequentes Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada Pouco frequentes Transaminases aumentadas ^b
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes Reação de fotossensibilidade, Erupção cutânea Frequentes Erupção maculopapulosa, Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, Eritema	Pouco frequentes Reação de fotossensibilidade, Erupção cutânea, Erupção maculopapulosa, Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga ^c , Pirexia	Frequentes Fadiga ^c Pouco frequentes Pirexia
---	--	--

^a A frequência de SMD/LMA baseia-se na população total global de 1321 doentes que receberam uma dose de rucaparib oral.

^b Inclui achados laboratoriais

^c Inclui fadiga, astenia e letargia

Descrição de reações adversas selecionadas

Toxicidade hematológica

As reações adversas hematológicas de todos os Graus de CTCAE para a anemia, trombocitopenia e neutropenia foram notificadas em 42%, 26% e 16% dos doentes, respetivamente. A trombocitopenia e a anemia provocaram a descontinuação em 1,8% e 2,1% das doentes. As reações adversas de Grau 3 ou superior do CTCAE ocorreram em 23% (anemia), 8% (neutropenia) e 6% (trombocitopenia) das doentes. O tempo de início para reações adversas de mielossupressão de Grau 3 ou superior foi geralmente mais tarde durante o tratamento (após 2 ou mais meses). Para mitigação de risco e gestão, ver secção 4.4.

Síndrome mielodisplásica/Leucemia mieloide aguda

A SMD e a LMA são reações adversas graves que ocorrem pouco frequentemente (0,5%) em doentes em tratamento e durante o seguimento de segurança de 28 dias, e frequentemente (1,3%) em todas as doentes incluindo durante o seguimento de segurança a longo prazo (a frequência é calculada com base na população de segurança global de 1321 doentes expostas a pelo menos uma dose de rucaparib oral em todos os estudos clínicos). No estudo de referência de Fase 3 estudo (ARIEL3), a incidência de SMD/LMA durante a terapêutica em doentes que receberam rucaparib foi de 0,8%. Embora não tenham sido notificados casos durante a terapêutica em doentes que receberam placebo, foi notificado um caso numa doente tratada com placebo durante o seguimento de segurança a longo prazo. Todas as doentes tinham fatores contributivos potenciais para o desenvolvimento de SMD/LMA; em todos os casos, as doentes tinham recebido anteriormente regimes de quimioterapia contendo platina e/ou outros agentes causadores de lesão do ADN. Para redução e gestão de riscos, ver secção 4.4.

Toxicidades gastrointestinais

Os vómitos e náuseas foram notificados em 42% e 77% das doentes, respetivamente, e foram geralmente de categoria baixa (Grau 1 a 3 do CTCAE). A dor abdominal (termos combinados de dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior) foi notificada em 40,1% de doentes tratadas com rucaparib, mas também foi muito frequente (33%) em doentes tratadas com placebo, mais provavelmente associada à doença subjacente. Para mitigação de risco e gestão, ver secção 4.4.

Fotossensibilidade

A fotossensibilidade foi notificada em 13% das doentes como reações cutâneas de baixo grau (Grau 1 ou 2 do CTCAE) e em 2 (0,2%) doentes como reação de Grau ≥ 3 do CTCAE. Para mitigação e gestão de riscos, ver secção 4.4.

Aumentos nas aminotransferases séricas (AST/ALT)

Os acontecimentos relacionados com os aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foram observados em 38% (todos os graus) e em 11% (Grau ≥ 3 do CTCAE) das doentes. Estes acontecimentos ocorreram nas primeiras semanas de tratamento com rucaparib. Estes foram reversíveis e raramente foram associados ao aumento da bilirrubina. Observou-se aumento da ALT em 34,8% (todos os graus) e em 9,9% (Grau ≥ 3 do CTCAE) das doentes, aumento da AST em 31,4% (todos os graus) e em 2,8% (Grau ≥ 3 do CTCAE) das doentes e aumento da ALT e da AST em 28,6% (todos os graus) e em 2,1% (Grau ≥ 3 do CTCAE) das doentes. Nenhum dos acontecimentos satisfaz os critérios da Lei de Hy relativa à lesão hepática por indução medicamentosa. As elevações da AST/ALT podem ter de ser controladas com interrupção do tratamento e/ou redução da dose, como se descreve na Tabela 2 (ver secção 4.2). A maioria das

doentes pode continuar o rucaparib com ou sem modificação do tratamento sem recorrência de anomalias das provas da função hepática de Grau ≥ 3 .

Elevações na creatinina sérica

Foram observados aumentos na creatinina sérica, predominantemente ligeiros a moderados (Grau 1 ou 2 do CTCAE), em 20% das doentes nas primeiras semanas de tratamento com rucaparib. Quatro (0,4%) doentes comunicaram uma reação de Grau ≥ 3 do CTCAE. As elevações na creatinina com o tratamento com rucaparib podem dever-se à inibição dos transportadores renais MATE1 e MATE2-K (ver secção 4.5). Estes aumentos na creatinina sérica foram clinicamente assintomáticos.

Idosas

Nas doentes com idade ≥ 75 anos, as frequências de algumas reações adversas aumentaram: aumento da creatinina sanguínea (32%), tonturas (20%), prurido (15%) e perturbação da memória (4%) foram mais altas do que em doentes com idade < 75 anos (18%, 15%, 9% e 1% respetivamente).

Doentes com insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal moderada (CLCr de 30-59 ml/min), as frequências de algumas reações adversas aumentaram: anemia de Grau 3 ou 4 (31%), trombocitopenia de Grau 3 ou 4 (12%) e fadiga/astenia de Grau 3 (15%) foram mais elevadas do que em doentes com insuficiência renal ligeira (CLCr > 59 -80 ml/min) ou com função renal normal (CLCr > 80 ml/min) (21%, 5% e 8%).

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética do rucaparib em doentes pediátricas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico em caso de sobredosagem com Rubraca e os sintomas de sobredosagem não estão estabelecidos. Em caso de suspeita de sobredosagem, os médicos devem seguir as medidas de suporte geral e devem tratar sintomaticamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos, Código ATC: L01XK03

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O rucaparib é um inibidor das enzimas poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), incluindo a PARP-1, PARP-2 e PARP-3, que desempenham um papel na reparação do ADN. Os estudos *in vitro* revelaram que a citotoxicidade induzida pelo rucaparib envolve a inibição da atividade enzimática PARP e a captura dos complexos PARP-ADN resultando num aumento de danos no ADN, apoptose e morte celular.

O rucaparib revelou ter atividade anti-tumoral *in vitro* e *in vivo* nas linhas de células mutantes do gene BRCA, através de um mecanismo conhecido como letalidade sintética, no qual a perda de duas vias de reparação de ADN é necessária para a morte celular. O aumento da citotoxicidade e atividade antitumoral induzidas pelo rucaparib foi observado em linhas de células tumorais com deficiências nos

genes BRCA1/2 e noutros genes de reparação. Demonstrou-se que o rucaparib diminui o crescimento tumoral em modelos de xenoinxertos de cancro humano em ratinhos com ou sem deficiências no BRCA.

Eficácia clínica

Tratamento de manutenção do cancro do ovário recorrente

A eficácia de rucaparib foi investigada em ARIEL3, um ensaio clínico multicêntrico, em dupla ocultação, no qual 564 doentes com EOC, FTC ou PPC recorrentes, que estavam a responder a uma quimioterapia à base de platina, foram aleatorizadas (2:1) para receber Rubraca em comprimidos de 600 mg por via oral, duas vezes por dia (n=375), ou para placebo (n=189). O tratamento continuou até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Todas as doentes tinham obtido uma resposta (completa ou parcial) à sua quimioterapia mais recente à base de platina e o seu antigénio do cancro 125 (CA-125) era inferior ao limite superior do intervalo de valores normais (LSN). As doentes foram aleatorizadas no período de 8 semanas após a conclusão da quimioterapia à base de platina e não foi permitido qualquer tratamento de manutenção de intervenção. As doentes não podiam ter recebido anteriormente rucaparib ou outra terapêutica inibidora da PARP. A aleatorização foi estratificada de acordo com a melhor resposta (completa ou parcial) à última terapêutica com platina, o tempo até à progressão após a penúltima terapêutica com platina (6 a ≤ 12 meses e > 12 meses) e o estado dos biomarcadores tumorais (tBRCA, deficiência de recombinação homóloga não BRCA [nbHRD] e negatividade para biomarcadores).

O critério de avaliação primário da eficácia foi a sobrevida sem progressão avaliada pelo investigador (invPFS), de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1 (v1.1). A PFS avaliada por revisão independente de radiologia (BIR) sob ocultação foi um dos critérios de avaliação secundários fundamentais.

A idade média era de 61 anos (intervalo: 36 a 85); a maior parte das doentes era de raça branca (80%) e todas tinham um estado de desempenho segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Na maioria das doentes, o tumor primário foi o cancro do ovário (84%); a maioria das doentes (95%) apresentava histologia serosa e em 4% das doentes foi notificada histologia endometrióide. Todas as doentes tinham recebido pelo menos duas quimioterapias anteriores à base de platina (intervalo: 2 a 6) e 28% tinha recebido pelo menos três quimioterapias anteriores à base de platina. Um total de 32% de doentes apresentava resposta completa (CR) à sua terapêutica mais recente. O intervalo sem progressão até à penúltima terapêutica com platina foi de 6-12 meses em 39% das doentes e > 12 meses em 61%. Foi comunicada uma terapêutica anterior com bevacizumab em 22% das doentes que receberam rucaparib e em 23% das doentes que receberam placebo. A doença mensurável estava presente no início em 38% das doentes. A demografia, as características iniciais da doença e a história de tratamentos anteriores estavam, de um modo geral, bem equilibradas entre os braços de rucaparib e de placebo.

Nenhuma das doentes tinha recebido tratamento anterior com o inibidor da PARP. Assim, a eficácia de Rubraca em doentes que tinham recebido tratamento anterior com um inibidor da PARP no tratamento de manutenção, não foi investigada e não pode ser extrapolada a partir dos dados disponíveis.

Foram testadas amostras de tecido tumoral de todas as doentes (N=564) num laboratório central para determinar o estado positivo de HRD (definido pela presença de uma mutação deletéria do BRCA [tBRCA] ou pela perda genómica elevada de heterozigocidade [LOH]). As amostras de sangue de 94% (186/196) das doentes com tBRCA foram avaliadas utilizando um teste central da linha germinativa do BRCA (gBRCA) no sangue. Com base nestes resultados, 70% (130/186) das doentes com tBRCA tinha uma mutação gBRCA e 30% (56/186) tinha uma mutação somática do BRCA.

ARIEL3 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS das doentes aleatorizadas para o rucaparib em comparação com o placebo na população ITT e nos subgrupos com HRD e tBRCA. A avaliação IRR da população ITT confirmou o critério de avaliação primário. Na altura da

análise da PFS, os dados da OS não estavam consolidados (com 22% de acontecimentos). Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 4 e na Figura 1.

Tabela 4. Resultados da eficácia em ARIEL3

Parâmetro	Avaliação pelo investigador		IRR	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
População ITT^a				
Doentes, n	375	189	375	189
PFS, acontecimentos, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
PFS, mediana em meses (IC 95%)	10,8 (8,3; 11,4)	5,4 (5,3; 5,5)	13,7 (11,0; 19,1)	5,4 (5,1; 5,5)
HR (IC 95%)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
Valor p ^b	<0,0001		< 0,0001	
Grupo com HRD^c				
Doentes, n	236	118	236	118
PFS, acontecimentos, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
PFS, mediana em meses (IC 95%)	13,6 (10,9; 16,2)	5,4 (5,1; 5,6)	22,9 (16,2; NA)	5,5 (5,1; 7,4)
HR (IC 95%)	0,32 (0,24; 0,42)		0,34 (0,24; 0,47)	
Valor p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Grupo com tBRCA^d				
Doentes, n	130	66	130	66
PFS, acontecimentos, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
PFS, mediana em meses (IC 95%)	16,6 (13,4; 22,9)	5,4 (3,4; 6,7)	26,8 (19,2; NA)	5,4 (4,9; 8,1)
HR (IC 95%)	0,23 (0,16; 0,34)		0,20 (0,13; 0,32)	
Valor p ^b	<0,0001		< 0,0001	
Grupo com LOH não BRCA+				
Doentes, n	106	52	106	52
PFS, acontecimentos, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
PFS, mediana em meses (IC 95%)	9,7 (7,9; 13,1)	5,4 (4,1; 5,7)	11,1 (8,2; NA)	5,6 (2,9; 8,2)
HR (IC 95%)	0,44 (0,29; 0,66)		0,554 (0,35; 0,89)	
Valor p ^b	< 0,0001		0,0135	
Grupo com LOH não BRCA-				
Doentes, n	107	54	107	54
PFS, acontecimentos, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
PFS, mediana em meses (IC 95%)	6,7 (5,4; 9,1)	5,4 (5,3; 7,4)	8,2 (5,6; 10,1)	5,3 (2,8; 5,5)
HR (IC 95%)	0,58 (0,40; 0,85)		0,47 (0,31; 0,71)	
Valor p ^b	0,0049		0,0003	

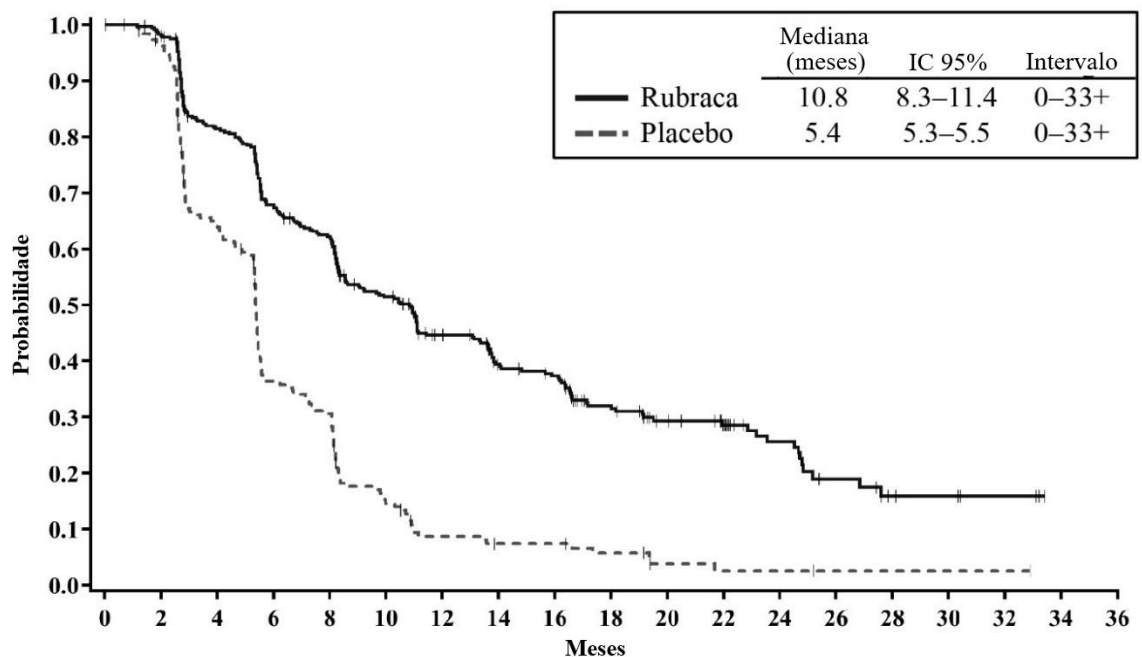
a. Todas as doentes aleatorizadas.

b. Valor de p bilateral

c. HRD inclui todas as doentes com uma mutação deletéria do BRCA germinativa ou somática ou não tBRCA com perda genómica elevada de heterozigocidade, por análise do ensaio clínico (CTA).

d. A tBRCA inclui todas as doentes com uma mutação deletéria do BRCA germinativa ou somática, por CTA.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida sem progressão em ARIEL3 avaliada pelo Investigador: população ITT



Em risco (acontecimentos)

Rubraca	375 (0)	279 (65)	207 (130)	128 (186)	89 (205)	44 (222)	26 (226)	6 (234)	3 (234)	0 (234)
Placebo	189 (0)	115 (65)	53 (124)	13 (160)	10 (162)	3 (166)	2 (167)	1 (167)	1 (167)	0 (167)

Na população de ITT, 38% das doentes (141/375) no grupo do rucaparib e 35% das doentes (66/189) no grupo do placebo tinham doença mensurável no início do estudo. Observou-se numa análise exploratória neste subgrupo, uma resposta em 18% (IC 95%: 12%-26%) das doentes (N=26) tratadas com rucaparib em comparação com 8% (IC 95%: 3%-17%) das doentes (n=5) no grupo do placebo (p bilateral = 0,0069), incluindo 10 doentes (7%) no grupo do rucaparib que atingiram uma remissão completa.

Nas doentes da população com tBRCA, 31% das doentes (40/130) no grupo do rucaparib e 35% das doentes (23/66) no grupo do placebo tinham doença mensurável no início do estudo. Observou-se numa análise exploratória uma resposta em 38% (IC 95%: 23%-54%) das doentes (N=26) tratadas com rucaparib em comparação com 9% (IC 95%: 1%-28%) das doentes (n=2) no grupo do placebo (p bilateral = 0,0055), incluindo 7 doentes (18%) no grupo do rucaparib que atingiram uma remissão completa.

Tratamento do cancro do ovário com mutação de BRCA após 2 ou mais quimioterapias

A eficácia de rucaparib foi investigada em 106 doentes, através de 2 estudos clínicos multicêntricos, de braço único, em regime aberto, o Estudo 10 e ARIEL2, em doentes com cancro nos ovários em fase avançada, epitelial com mutação no gene BRCA, nas trompas de Falópio ou peritoneal primário que tinha progredido após 2 ou mais quimioterapias anteriores (a população de eficácia primária). A histologia do tumor foi seroso de alto grau em 91,5% das doentes, endometrióide em 2,8% e histologia mista em 4,7%. A utilização anterior de inibidores PARP foi excluída em ambos os estudos. Para algumas doentes, o estado BRCA com base num teste local foi conhecido na data da inclusão. O teste de BRCA central foi realizado retrospectivamente após as doentes terem sido incluídas. Todas as 106 doentes receberam rucaparib 600 mg duas vezes por dia. As doentes que foram hospitalizadas devido a obstrução intestinal nos últimos 3 meses foram excluídas.

A medida principal dos resultados de eficácia de ambos os estudos foi taxa de resposta objetiva (TRO) conforme avaliadas pelo investigador em conformidade com os critérios RECIST, versão 1.1. Foi também realizada uma análise da sobrevida livre de progressão (SLP).

As características da população do Estudo 10 em 42 doentes foram as seguintes: idade mediana de 57 anos (intervalo 42 a 84), caucasiana (83%), estado de desempenho do ECOG de 0 (62%) ou 1 (38%),

grau elevado de cancro nos ovários (100%), 3 ou mais linhas anteriores de quimioterapia (36%), mediana do tempo desde o diagnóstico de cancro dos ovários 43 meses [intervalo: 6 - 178], mediana do intervalo livre de progressão desde o último tratamento com platina 8,0 meses [intervalo: 6,0 - 116,4].

As características da população do ARIEL2 em 64 doentes foram as seguintes: idade mediana de 60 anos (intervalo 33 a 80), caucasiana (75%), estado de desempenho funcional ECOG 0 (61%) ou 1 (39%), grau elevado de cancro nos ovários (100%), 3 ou mais linhas anteriores de quimioterapia (78%), mediana do tempo desde o diagnóstico de cancro dos ovários 53 meses [intervalo: 22 - 197], mediana do intervalo livre de progressão desde o último tratamento com platina 7,6 meses [intervalo: 0,7 - 26,5].

A maioria da população de eficácia primária era sensível à platina (n=79; 74,5%), resistente à platina (n=20, 18,9%) ou refratária à platina (n=7, 6,6%). As doentes com mutações no BRCA(g) de linhagem germinativa (n=88, 83,0%) ou BRCA(s) somático (n=18, 17,0%) foram incluídas.

No subconjunto de 79 doentes sensíveis à platina, o intervalo livre de progressão após a última dose de platina foi $\geq 6 - 12$ meses para 55 (69,6%) doentes e > 12 meses para 24 (30,4%) doentes. As doentes sensíveis à platina receberam 2 (n=47, 59,5%), 3 (n=28, 35,4%) ou > 3 (n=4, 5,1%) linhas anteriores de quimioterapia com base em platina. A proporção de doentes sensíveis à platina com mutações BRCAg e BRCA(s) foi comparável à população de eficácia primária em n=66 (83,5%) e n=13 (16,5%), respetivamente.

Os resultados de eficácia de todas as doentes tratadas estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Resumo dos resultados de eficácia primária para doentes com cancro dos ovários com mutação no gene BRCA que receberam rucaparib 600 mg duas vezes por dia e dois ou mais regimes anteriores de quimioterapia com base na avaliação do investigador da resposta

	Eficácia primária N=106	Sensível à platina N=79
Taxa de resposta objetiva (TRO) % (IC de 95%)	58 54,7 (44,8, 64,4)	51 64,6 (53,0, 75,0)
Resposta completa %	8,5	10,1
Resposta parcial %	46,2	54,4
Duração mediana da resposta ^a - dias (IC de 95%)	288 (202-392)	294 (224-393)
Mediana da sobrevida livre de progressão - dias (IC de 95%)	289 (226-337)	332 (255-391)
Censura N (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Sobrevida mediana geral – meses (IC de 95%)	NA (21,7-NA)	NA (NA-NA)
Censura N (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

^a A duração mediana da resposta é determinada pelas doentes que tiveram uma resposta objetiva do tumor, de acordo com as diretrizes RECIST, após o tratamento com rucaparib.

^b NA: Não alcançado

IC: Intervalo de confiança

Quatro (5,1%) das 79 doentes sensíveis à platina tiveram doença progressiva como melhor resposta. A TRO foi semelhante para doentes com cancro nos ovários com mutação germinal no gene BRCA ou cancro nos ovários com mutação somática no gene BRCA e para doentes com uma mutação no gene BRCA1 ou mutação no gene BRCA2.

Numa avaliação de radiologia independente para a população sensível à platina, a TRO foi de 42/79, 53,2% (IC de 95% [41,6-64,5]).

Para a população resistente à platina (N=20), a TRO pela avaliação do investigador foi de 35,0% (IC

de 95% [15,4, 59,2], com uma taxa de resposta completa de 5,0% e uma taxa de resposta parcial de 30,0%. A duração mediana da resposta foi de 196 dias (IC de 95% [113-NA]). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 282 dias (IC de 95% [218-335]) e a sobrevida geral mediana foi de 18,8 meses (IC de 95% [12,9-NA]).

Na população refratária à platina (N=7), não houve respondedores. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 162 dias (IC de 95% [51-223]). A sobrevida geral mediana não foi alcançada nesta população.

Eletrofisiologia cardíaca

Foi realizada uma análise de concentração-prolongamento do intervalo-QTcF utilizando dados de 54 doentes com tumores sólidos a quem foram administradas doses contínuas de rucaparib, desde 40 mg uma vez por dia até 840 mg duas vezes por dia (1,4 vezes a dose recomendada aprovada). Na $C_{máx}$ mediana do estado de equilíbrio prevista após rucaparib 600 mg 2x/dia, o aumento de QTcF projetado desde a situação basal foi de 11,5 msec (IC de 90%: 8,77 a 14,2 msec). Assim, o risco para aumento de QTcF clinicamente significativo desde a situação basal (ou seja, > 20 msec) é baixo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rubraca em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro dos ovários (ver secção 4.2 para informação sobre utilização na população pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As exposições plasmáticas de rucaparib, conforme medido por $C_{máx}$ e AUC, foram aproximadamente proporcionais à dose, nas doses avaliadas (40 a 500 mg diariamente, 240 a 840 mg duas vezes por dia). O estado de equilíbrio foi alcançado após 1 semana de dose. Após a dose diária repetida duas vezes, a acumulação com base na AUC variou entre 3,5 a 6,2 vezes.

Absorção

Em doentes com cancro após toma de rucaparib de 600 mg duas vezes por dia, a $C_{máx}$ mediana do estado de equilíbrio foi de 1940 ng/ml e a AUC_{0-12h} foi de 16900 h·ng/ml com $T_{máx}$ de 1,9 horas. A biodisponibilidade oral média absoluta após uma dose oral única de 12 a 120 mg rucaparib foi de 36%. Não foi determinada a biodisponibilidade oral absoluta de 600 mg. Em doentes com cancro após uma refeição rica em gorduras, a $C_{máx}$ teve um aumento de 20%, a AUC_{0-24h} teve um aumento de 38%, e a $T_{máx}$ teve um atraso de 2,5 horas, conforme comparado com a dosagem em jejum. O efeito dos alimentos na FC não foi considerado clinicamente significativo. O Rubraca pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Nos níveis de concentração terapêutica, a proteína de ligação *in vitro* de rucaparib encontra-se 70,2% no plasma humano. O Rucaparib distribuiu-se preferencialmente pelos glóbulos vermelhos com uma taxa de concentração sangue-plasma de 1,83. Em doentes com cancro, o rucaparib teve um volume de distribuição em estado de equilíbrio de 113 l a 262 l após uma dose única intravenosa de 12 mg a 40 mg de rucaparib.

Biotransformação

In vitro, o rucaparib é metabolizado principalmente pelo CYP2D6 e, em menor medida, pelo CYP1A2 e CYP3A4. Numa análise da população FC, não foram observadas diferenças de FC clinicamente relevantes entre doentes com fenótipos diferentes de CYP2D6 (incluindo metabolizadores pobres, n=9; metabolizadores intermédios, n=71; metabolizadores normais, n=76 e metabolizadores ultrarrápidos, n=4) ou doentes com fenótipos diferentes de CYP1A2 (incluindo metabolizadores normais, n=28; hiperindutores, n=136). Os resultados devem ser interpretados com cuidado devido à representação limitada de alguns subgrupos de fenótipos.

Após a administração de uma dose oral única de [¹⁴C]-rucaparib a doentes com tumores sólidos, o rucaparib inalterado representou 64,0% da radioatividade no plasma. A oxidação, N-desmetilação, N-metilação, glucuronidação e N-formilação foram as principais vias metabólicas do rucaparib. O metabolito mais abundante foi o M324, um produto de desaminação oxidativa do rucaparib, que representou cerca de 18,6% da radioatividade no plasma. *In vitro*, o M324 foi pelo menos 30 vezes menos potente do que o rucaparib contra a PARP-1, PARP-2 e PARP-3. Os outros metabolitos de menor importância representaram 13,8% da radioatividade no plasma. O rucaparib representou 44,9% e 94,9% da radioatividade, respetivamente, na urina e nas fezes; enquanto que o M324 representou 50,0% e 5,1% da radioatividade, respetivamente, na urina e nas fezes.

Eliminação

A depuração variou entre 13,9 e 18,4 l/hora, após uma dose única intravenosa de rucaparib de 12 mg a 40 mg. Após a administração de uma dose oral única de 600 mg de [¹⁴C]-rucaparib a doentes, a recuperação média global da radioatividade foi de 89,3%, com uma recuperação média de 71,9% nas fezes e de 17,4% na urina, 288 horas pós-dose. Noventa por cento da recuperação fecal observada foi atingida no período de 168 horas pós-dose. A semivida média ($t_{1/2}$) do rucaparib foi de 25,9 horas.

Interações medicamentosas

In vitro, o rucaparib revelou ser um substrato de P-gp e BCRP, mas não um substrato dos transportadores de captação renal OAT1, OAT3 e OCT2, ou transportadores hepáticos OATP1B1 e OATP1B3. Não pode ser excluído o efeito dos inibidores de P-gp e BCRP na FC do rucaparib.

In vitro, o rucaparib inibiu reversivelmente o CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A e, em menor medida, o CYP2C8, CYP2D6 e UGT1A1. O rucaparib induziu o CYP1A2 e efetuou regulação descendente do CYP2B6 e CYP3A4 nos hepatócitos humanos em exposições clinicamente relevantes.

In vitro, o rucaparib é um inibidor poderoso de MATE1 e MATE2-K, um inibidor moderado do OCT1, e um inibidor fraco do OCT2. Em exposições clínicas, o rucaparib não inibiu a bomba de exportação de sais biliares (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3. A inibição do MRP4 pelo rucaparib não pode ser totalmente descartada nas exposições clínicas. *In vitro* não foi observada interação com MRP2 ou MRP3 na exposição clínica do rucaparib; no entanto, a ativação e inibição bifásica ligeira de MRP2 e a inibição dependente da concentração de MRP3 foram observadas em concentrações mais elevadas do que a $C_{\text{máx}}$ plasmática observada do rucaparib. Desconhece-se a relevância clínica da interação de MRP2 e MRP3 no intestino. *In vitro*, rucaparib é um inibidor dos transportadores de efluxo BCRP e P-gp. Não foi observada inibição significativa de P-gp *in vivo* (secção 4.5).

A análise da população de FC sugeriu que é improvável que a utilização concomitante de IBP tenha impacto clinicamente significativo na FC de rucaparib. Não poderá ser retirada uma conclusão firme em relação ao efeito da coadministração de rucaparib e IBP porque o nível de dose e hora de administração não foram detalhadamente documentados para os IBP.

Farmacocinética em populações específicas

Idade, raça e peso corporal

Com base na análise da população FC, não foram identificadas relações clinicamente significativas entre a exposição em estado de equilíbrio prevista e a idade, raça e peso corporal das doentes. As

doentes incluídas no estudo de população FC tinham idades entre os 21 e 86 anos (58% < 65 anos, 31% 65-74 anos e 11% > 75 anos), 82% eram caucasianas e tinham pesos corporais entre 41 e 171 kg (73% tinha peso corporal > 60 kg).

Insuficiência hepática

Foi realizada uma análise da população FC para avaliar o efeito da insuficiência hepática sobre a depuração do rucaparib em doentes a receber rucaparib 600 mg duas vezes por dia. Não foram observadas diferenças clinicamente importantes entre 34 doentes com insuficiência hepática ligeira (bilirrubina \leq limite superior do normal [LSN] e AST > LSN ou bilirrubina total > 1,0 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST) e 337 doentes com função hepática normal. Num estudo que avaliou a farmacocinética do rucaparib em doentes com insuficiência hepática, os doentes com insuficiência hepática moderada (N=8, de acordo com os critérios do *National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group* [Grupo de Trabalho sobre Disfunção Orgânica do Instituto Nacional do Cancro]; bilirrubina total > 1,5 - \leq 3 vezes o LSN) apresentaram uma AUC do rucaparib 45% mais elevada após uma dose única de 600 mg em comparação com doentes com uma função hepática normal (N=8). A C_{max} ou o T_{max} foram semelhantes entre os grupos. Não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2).

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos formais do rucaparib em doentes com insuficiência renal. Foi realizada uma análise da população FC para avaliar o efeito da insuficiência renal sobre a depuração do rucaparib em doentes a receber rucaparib 600 mg duas vezes por dia. As doentes com insuficiência renal ligeira (N=149; CLcr entre 60 e 89 ml/min, conforme calculado pelo método de Cockcroft-Gault) e com insuficiência renal moderada (N=76; CLcr entre 30 e 59 ml/min) apresentaram uma AUC em estado de equilíbrio superior de, aproximadamente, 15% e 33%, respetivamente, em comparação com doentes com função renal normal (N=147; CLcr igual ou superior a 90 ml/min). Desconhecem-se as características farmacocinéticas do rucaparib em doentes com CLcr inferior a 30 ml/min ou em doentes sujeitas a diálise (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Os achados em estudos de toxicologia não clínica realizados com o rucaparib oral foram geralmente consistentes com os acontecimentos adversos observados em estudos clínicos. Em estudos de toxicidade de dose repetida com duração máxima de 3 meses, em ratos e cães, os órgãos-alvo foram os sistemas gastrointestinais, hematopoiéticos e linfopoiéticos. Estes achados ocorreram em exposições abaixo das observadas em doentes tratadas com a dose recomendada, e foram amplamente reversíveis no período de 4 semanas após interrupção da dosagem.

In vitro, a IC50 de rucaparib contra o gene relacionado ether-à-go-go humano (ERGh) foi 22,6 μ M, o que é aproximadamente 13 vezes mais do que a $C_{m\acute{a}x}$ em doentes na dose recomendada.

A administração intravenosa de rucaparib em ratos e cães induziu efeitos cardíacos numa $C_{m\acute{a}x}$ alta (5,4 a 7,3 vezes mais alta do que nas doentes), mas não uma $C_{m\acute{a}x}$ inferior (1,3 a 3,8 vezes mais alta do que nas doentes). Não foram observados efeitos cardíacos com dose oral de rucaparib em estudos de toxicologia de repetição da dose com uma $C_{m\acute{a}x}$ de rucaparib comparável à observada em doentes. Embora não tenham sido observados efeitos cardíacos após a dose por via oral, com base nos achados em estudos intravenosos e margens de segurança, os efeitos cardíacos em doentes não podem ser excluídos quando o rucaparib é administrado por via oral.

Carcinogenicidade

Os estudos de carcinogenicidade não foram realizados com rucaparib.

Genotoxicidade

O rucaparib não foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames). O rucaparib induziu aberrações cromossómicas estruturais no ensaio *in vitro* de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal realizado em ratos, o rucaparib foi associado a perda pós-implantação em exposições de, aproximadamente, 0,04 vezes a AUC humana na dose recomendada.

Não foram realizados estudos com rucaparib sobre a fertilidade. Não foram observados efeitos na fertilidade masculina e feminina nos estudos gerais de toxicologia, com duração de 3 meses, em ratos e cães, com exposições de 0,09 a 0,3 vezes a AUC humana na dose recomendada. Não pode ser descartado um risco potencial com base na margem de segurança observada. Além disso, de acordo com o seu mecanismo de ação, o rucaparib pode possuir potencial para comprometer a fertilidade em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Amido glicolato de sódio (Tipo A)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Rubrica 200 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Azul brilhante FCF alumínio lago (E133)
Índigo carmim alumínio lago (E132)

Rubrica 250 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)

Rubrica 300 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), com selo de indução de encerramento em polipropileno (PP), contendo 60 comprimidos. Cada embalagem contém um frasco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de maio de 2018
Data da última renovação: 17 de abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(eis) pela libertação do lote

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
PAES: A fim de investigar mais a fundo a eficácia do tratamento de manutenção de rucaparib em doentes com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário recidivantes, sensíveis à platina, que apresentam uma resposta (completa ou parcial) à quimioterapia com base em platina, o titular da AIM deve apresentar a análise final da OS e análises atualizadas da PFS2, do intervalo sem quimioterapia e do tempo até ao início do tratamento antineoplásico subsequente do estudo CO-338-014 de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação.	31 de dezembro de 2022

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a (4) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e segurança de rucaparib no cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina, recidivante ou progressivo, com mutação no gene BRCA (germinal e/ou somática), o titular de AIM deverá submeter os resultados do estudo CO-338-043 (ARIEL4), um estudo de fase 3, multicêntrico, de braço aberto, aleatorizado que avalia a eficácia e segurança de rucaparib versus quimioterapia para o tratamento de cancro no ovário recidivante.	Data limite: 2T 2023

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rubraca 200 mg comprimidos revestidos por película
rucaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 200 mg de rucaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/17/1250/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rubraca 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rubraca 200 mg comprimidos
rucaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 200 mg de rucaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/17/1250/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rubraca 250 mg comprimidos revestidos por película
rucaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 250 mg de rucaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/17/1250/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rubrica 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rubraca 250 mg comprimidos
rucaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 250 mg de rucaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/17/1250/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rubraca 300 mg comprimidos revestidos por película
rucaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 300 mg de rucaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/17/1250/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rubrica 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rubraca 300 mg comprimidos
rucaparib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém camsilato de rucaparib correspondente a 300 mg de rucaparib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU1/17/1250/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para a doente

Rubraca 200 mg comprimidos revestidos por película

Rubraca 250 mg comprimidos revestidos por película

Rubraca 300 mg comprimidos revestidos por película

rucaparib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rubraca e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rubraca
3. Como tomar Rubraca
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rubraca
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rubraca e para que é utilizado

O que é Rubraca e como funciona

O Rubraca contém a substância ativa rucaparib. O Rubraca é um medicamento anticancerígeno, também conhecido como um “inibidor da PARP (poli adenosina difosfato-ribose polimerase)”.

As doentes com alterações (mutações) nos genes designados por BRCA estão em risco de desenvolver um número de tipos de cancro. O Rubraca bloqueia uma enzima que repara o ADN danificado nas células cancerígenas, resultando na morte destas.

Para que é utilizado o Rubraca

O Rubraca é utilizado para tratar um tipo de cancro nos ovários. É utilizado após o cancro ter respondido a tratamentos de quimioterapia anteriores.

Rubraca pode ser utilizado como terapêutica de manutenção imediatamente após um ciclo de quimioterapia que causou a diminuição de volume do tumor.

Rubraca também pode ser utilizado se o seu cancro progrediu após ter sido utilizada quimioterapia e se tiver uma anomalia do gene BRCA.

Se tomar Rubraca porque o seu cancro progrediu, terá necessidade de fazer uma análise clínica para identificar uma anomalia no gene BRCA.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rubraca

Não tome Rubraca

- se tem alergia ao rucaparib ou a quaisquer outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a amamentar

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rubraca.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes ou durante o período em que tomar Rubraca.

Análises ao sangue

O seu médico ou enfermeiro irá realizar testes de sangue para verificar a contagem de células sanguíneas:

- antes do tratamento com Rubraca
- todos os meses durante o tratamento com Rubraca

Isto porque o Rubraca pode provocar baixas contagens sanguíneas de:

- glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas. Consulte a secção 4 para mais informações. Os sinais e sintomas de baixas contagens de células sanguíneas incluem febre, infeção, hematomas ou hemorragias.
- uma baixa contagem de células sanguíneas pode ser um sinal de um problema grave da medula óssea - tal como a “síndrome mielodisplásica” (SMD) ou a “leucemia mieloide aguda” (LMA). O seu médico pode pedir uma análise à sua medula óssea para verificar quaisquer problemas.

O seu médico poderá também fazer testes semanais, se tiver baixas contagens de células sanguíneas durante muito tempo. Este pode parar o tratamento com Rubraca até que as suas contagens de células sanguíneas melhorem.

Tenha cuidado com a exposição direta à luz solar

Pode sofrer queimaduras solares mais facilmente durante o tratamento com Rubraca. Isto significa que deve:

- manter-se afastada da luz solar direta e não utilizar espreguiçadeiras enquanto estiver a tomar Rubraca
- usar vestuário que cubra a cabeça, braços e pernas
- utilizar um protetor solar e bálsamo de lábios com um fator de proteção solar (FPS) 50 ou superior.

Sintomas aos quais deve estar atenta

Fale com o seu médico se sentir enjoos (náuseas), tiver tido enjoos (vómitos) ou diarreia. Estes podem ser sinais e sintomas que Rubraca está a afetar o seu estômago.

Crianças e adolescentes

Não se deve administrar Rubraca a crianças com menos de 18 anos de idade. Este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Rubraca

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Rubraca pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem afetar também o modo como o Rubraca funciona.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos anticoagulantes que ajudam a fluidificar o sangue, tal como a varfarina
- medicamentos anticonvulsivos, utilizados para tratar ataques (convulsões) e epilepsia – tal como a fenitoína

- medicamentos para baixar os níveis de colesterol - tal como a rosuvastatina
- medicamentos para tratar problemas de estômago - tais como cisaprida, omeprazol
- medicamentos que suprimem o sistema imunitário - tais como ciclosporina, sirolímus ou tacrolímus
- medicamentos para tratar enxaquecas e dores de cabeça - tais como medicamentos de dihidroergotamina ou ergotamina
- medicamento para tratar dor intensa - tais como alfentanil ou fentanil
- medicamentos utilizados para tratar movimentos descontrolados ou doenças mentais - tal como pimozida
- medicamentos para baixar os níveis de açúcar no sangue e tratar a diabetes - tal como metformina
- medicamentos para tratar batimentos cardíacos irregulares - tais como digoxina ou quinidina
- medicamentos para tratar reações alérgicas - tais como astemizol ou terfenadina
- medicamentos utilizados para provocar sonolência ou tonturas - tais como midazolam
- medicamentos utilizados para relaxar os músculos – tais como tizanidina
- medicamentos utilizados para tratar a asma – tais como teofilina

Gravidez, amamentação e contraceção

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

- Rubraca não é recomendado durante a gravidez. Isto deve-se ao facto de poder prejudicar o feto.
- Para mulheres que possam engravidar, é recomendado que seja realizado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Rubraca.

Amamentação

- Não amamentar durante o tratamento com Rubraca e nas duas semanas após tomar a última dose. Isto deve-se ao facto de ser desconhecido se o rucaparib passa para o leite materno.

Contraceção

- As mulheres que possam engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos (contraceção) eficazes:
 - durante o tratamento com Rubraca e
 - durante 6 meses após tomar a última dose de Rubraca.
 Isto porque o rucaparib pode afetar o feto.
- Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre os métodos mais eficazes de contraceção.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Rubraca pode afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas ou ferramentas. Tenha precaução caso se sinta cansada ou enjoada (náuseas).

Informação sobre outros excipientes deste medicamento

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Rubraca

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose normal recomendada é de 600 mg duas vezes por dia. Isto significa que irá tomar um total de 1200 mg cada dia. Se tiver determinados efeitos indesejáveis, o seu médico pode recomendar uma dose mais baixa, ou interromper temporariamente o seu tratamento.
- Rubraca está disponível em comprimidos de 200 mg, 250 mg ou 300 mg.

A toma deste medicamento

- Tome os comprimidos uma vez de manhã e uma vez à noite, com um intervalo de, aproximadamente, 12 horas
- Pode tomar os comprimidos com ou sem alimentos
- Se estiver enjoada (vomitar) depois de tomar Rubraca, não tome uma dose extra. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se tomar mais Rubraca do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Pode necessitar de assistência médica.

Caso se tenha esquecido de tomar Rubraca

- Caso se esqueça de tomar uma dose, ignore a dose em falta. Em seguida, tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Rubraca

- É importante manter a toma de Rubraca todos os dias – enquanto o seu médico a receitar para si.
- Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis – poderá necessitar de tratamento médico urgente:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- falta de ar, sensação de cansaço, pele pálida ou batimento cardíaco rápido - estes podem ser sinais de uma contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia)
- hemorragia ou hematomas durante mais tempo do que o habitual, caso se magoe - podem ser sinais de uma contagem baixa de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- febre ou infeção – estes podem ser sinais de uma contagem baixa de glóbulos brancos (neutropenia)

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- sensação de enjoo (náuseas)
- sensação de cansaço
- vómitos
- dor abdominal
- alterações no modo como a comida sabe
- resultados de análises ao sangue anormais - aumento dos níveis das enzimas hepáticas
- perda de apetite
- diarreia

- resultados de análises ao sangue anormais - aumento dos níveis de creatinina no sangue
- dificuldade em respirar
- sensação de tonturas
- queimaduras solares
- azia
- erupção na pele

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- níveis de colesterol elevados
- indigestão
- desidratação
- comichão

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- vermelhidão, inchaço e dor nas palmas das mãos e/ou plantas dos pés
- manchas vermelhas na pele

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rubraca

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que Rubraca contém

- A substância ativa do Rubraca é rucaparib.

Rubraca 200 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém camsilato de rucaparib correspondente a 200 mg de rucaparib.

Rubraca 250 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém camsilato de rucaparib correspondente a 250 mg de rucaparib.

Rubraca 300 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém camsilato de rucaparib correspondente a 300 mg de rucaparib.

- Os outros componentes são:

- Conteúdo do comprimido: Celulose microcristalina, amido glicolato de sódio (Tipo A), sílica coloidal anidra e estearato de magnésio
- Revestimento do comprimido:
 - Rubraca 200 mg comprimidos revestidos por película: Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b), azul brilhante FCF alumínio lago (E133) e índigo carmim alumínio lago (E132).
 - Rubraca 250 mg comprimidos revestidos por película: Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 4000 (E1521) e talco (E553b).
 - Rubraca 300 mg comprimidos revestidos por película: Álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Rubraca e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos revestidos por película de Rubraca 200 mg são comprimidos revestidos por película de cor azul, redondos, com a gravação “C2” num lado.
- Os comprimidos revestidos por película de Rubraca 250 mg são comprimidos revestidos por película de cor branca, em formato de losango, com a gravação “C25” num lado.
- Os comprimidos revestidos por película de Rubraca 300 mg são comprimidos revestidos por película de cor amarela, ovais, com a gravação “C3” num lado.

O Rubraca é fornecido em frascos de plástico. Cada frasco contém 60 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlanda

Fabricante

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA
Reino Unido

ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Italia

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

Deutschland

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

Nederland

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

España

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

Österreich

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

France

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ireland

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel: +353 1800804251

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

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel.: +353 16950030

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.