

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película
Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película
Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 200 mg de rucaparib.

Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 250 mg de rucaparib.

Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 300 mg de rucaparib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Rubraca 200 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película redondo y azul de 11 mm, con “C2” grabado.

Rubraca 250 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película blanco y con forma de rombo de 11 × 15 mm, con “C25” grabado.

Rubraca 300 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película ovalado y amarillo de 8 × 16 mm, con “C3” grabado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rubraca está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento.

Rubraca 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.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de Rubraca es de 600 mg dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 1 200 mg.

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

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado:

Las pacientes pueden continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o la finalización de un tratamiento de 2 años de duración.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en recidiva sensible al platino:

Las pacientes pueden continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Si una paciente vomita después de tomar Rubraca, 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 Rubraca con la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis por reacciones adversas

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

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

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

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados

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

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

Grado de aumento de AST/ALT	Gestión
Grado 3 sin otros signos de disfunción hepática	Control semanal de transaminasas hasta que bajen a Grado ≤ 2 Continuar rucaparib si bilirrubina $<$ LSN y fosfatasa alcalina $<$ $3 \times$ LSN 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) (ver las secciones 4.8 y 5.2). 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 (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe prestarse atención minuciosa a la función hepática y a las reacciones adversas. No se dispone de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave (es decir, con valor total de bilirrubina 3 veces superior al valor de LSN), por lo tanto, rucaparib no se recomienda para su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento creatinina inferior a 30 ml/min), por lo tanto, rucaparib no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave. Solo se puede utilizar rucaparib en pacientes con insuficiencia renal grave si el posible beneficio supera el riesgo. Se deben vigilar con atención el funcionamiento renal y las reacciones adversas en las pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Rubraca 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. Ver sección 5.2.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**Toxicidad hematológica**

Durante el tratamiento con rucaparib pueden aparecer acontecimientos de mielosupresión (anemia,

neutropenia, trombocitopenia), y normalmente se observan por primera vez después de las 8 a 10 semanas de tratamiento con rucaparib. Estas reacciones son controlables con tratamiento médico de rutina y/o ajuste de la dosis para los casos más graves. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de comenzar el tratamiento con Rubraca, y cada mes a partir de entonces. Las pacientes no deben iniciar el tratamiento con Rubraca hasta que se hayan recuperado de las toxicidades hematológicas causadas por la quimioterapia previa (CTCAE de grado ≤ 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)).

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 Rubraca de acuerdo con la Tabla 1 (ver sección 4.2), 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 tras 4 semanas, se debe remitir a la paciente a un hematólogo para someterla a otras exploraciones complementarias.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Se ha informado de casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluyendo casos mortales, en pacientes tratadas con rucaparib. La duración del tratamiento con rucaparib en las pacientes que desarrollaron SMD/LMA osciló entre < 2 meses y aproximadamente 6 años.

Si se sospecha de SMD/LMA, se debe remitir 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, se debe interrumpir el tratamiento con Rubraca.

Fotosensibilidad

Se ha observado fotosensibilidad en pacientes tratadas con rucaparib. Las pacientes deben evitar exponerse a la luz solar directa, ya que pueden quemarse más fácilmente durante el tratamiento con rucaparib; mientras estén al aire libre, las pacientes deben llevar sombrero y prendas protectoras, y usar protector solar y bálsamo de labios con factor de protección solar (FPS) de 50 o superior.

Toxicidades gastrointestinales

Se han descrito con frecuencia toxicidades gastrointestinales (náuseas y vómitos) con rucaparib, generalmente de grado bajo (CTCAE de grados 1 o 2), y pueden tratarse reduciendo la dosis (ver la Tabla 1) o interrumpiendo el tratamiento; se pueden utilizar antieméticos, como antagonistas de 5-HT3, dexametasona, aprepitant y fosaprepitant como tratamiento para las náuseas/vómitos, y también se pueden contemplar con fines profilácticos (es decir, preventivos) antes de iniciar Rubraca. Es importante el manejo proactivo de estas reacciones con el fin de evitar episodios prolongados o más graves de náuseas/vómitos, que pueden provocar complicaciones tales como deshidratación u hospitalización.

Obstrucción intestinal

En los ensayos clínicos se han observado casos de obstrucción intestinal en pacientes de cáncer ovárico tratadas con rucaparib; el 3,5 % de las pacientes tratadas con rucaparib experimentaron un episodio grave de obstrucción intestinal, con desenlace fatal en 1 paciente tratada con rucaparib (menos del 0,1 %). La enfermedad principal puede haber contribuido al desarrollo de obstrucción intestinal en las pacientes de cáncer ovárico. En los casos en los que se sospeche obstrucción intestinal, deberá completarse una evaluación diagnóstica rápida, y tratarse a la paciente en consecuencia.

Toxicidad embriofetal

Rubraca 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 (ver sección 5.3).

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 Rubraca (ver sección 4.6). Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 el CYP3A4 fue lento, no puede descartarse una contribución importante del CYP3A4 *in vivo*. Es necesario actuar con precaución en caso de uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4.

In vitro, se observó que rucaparib es un sustrato de la P-gp y BCRP. No puede descartarse un efecto de los inhibidores de la P-gp y BCRP en la farmacocinética de rucaparib. Se recomienda actuar con precaución en caso de administración conjunta de rucaparib con medicamentos que son inhibidores potentes de la P-gp.

Efectos de rucaparib sobre otros medicamentos

En estudios de interacción farmacológica en pacientes con cáncer se evaluaron los efectos de 600 mg de rucaparib dos veces al día en equilibrio dinámico con dosis orales únicas de sondas sensibles (cafeína, S-warfarina, omeprazol, midazolam, rosuvastatina y digoxina, respectivamente) sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP y P-gp. También se evaluó el efecto de rucaparib en la farmacocinética de la combinación anticonceptiva (etinilestradiol y levonorgestrel). Los datos sugieren que rucaparib es un inhibidor moderado de CYP1A2 y un inhibidor leve de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Rucaparib también inhibe P-gp mínimamente y BCRP levemente en el intestino.

Sustratos de CYP1A2

Rucaparib no mostró ningún efecto sobre la $C_{\text{máx}}$ de la cafeína, aunque aumentó moderadamente el AUC_{inf} de la cafeína en 2,55 veces (IC del 90 %: 2,12, 3,08). Cuando se administren de forma conjunta medicamentos metabolizados por CYP1A2, especialmente aquéllos con un estrecho margen terapéutico (p. ej., tizanidina, teofilina), se pueden contemplar ajustes de la dosis de acuerdo con una vigilancia clínica adecuada.

Sustratos de CYP2C9

Rucaparib aumentó la $C_{\text{máx}}$ de la warfarina-S en 1,05 veces (IC del 90 %: de 0,99 a 1,12) y el $AUC_{0-96\text{ h}}$ en 1,49 veces (IC del 90 %: de 1,40 a 1,58), respectivamente. Cuando se administren de forma conjunta medicamentos que sean sustratos de CYP2C9 con un estrecho margen terapéutico (p. ej., warfarina, fenitoína), pueden considerarse ajustes de la dosis si está clínicamente indicado. Debe actuar con precaución y contemplarse una vigilancia adicional del índice internacional normalizado

(INR) en caso de administración concomitante de warfarina y vigilarse el nivel terapéutico de la fenitoína, si se usa junto con rucaparib.

Sustratos de CYP2C19

Rucaparib aumentó la $C_{\text{máx}}$ de omeprazol en 1,09 veces (IC del 90 %: de 0,93 a 1,27) y el AUC_{inf} en 1,55 veces (IC del 90 %: de 1,32 a 1,83). El riesgo de un efecto clínicamente relevante por la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) es probablemente pequeño (ver sección 5.2). No se considera necesario ajustar la dosis por la administración concomitante de medicamentos que sean sustratos de CYP2C19.

Sustratos de CYP3A

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

Anticonceptivos orales

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

Sustratos de BCRP

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

Sustratos de la P-gp

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

Se ha evaluado *in vitro* la interacción de rucaparib con otras enzimas y transportadores. Rucaparib es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2D6 y UGT1A1. Rucaparib reguló a la baja CYP2B6 en hepatocitos humanos a exposiciones clínicamente relevantes. Rucaparib es un inhibidor potente de las proteínas de extrusión de multifármacos y sustancias tóxicas MATE1 y MATE2-K, un inhibidor moderado del transportador de aniones orgánicos OCT1, y un inhibidor débil de OCT2. Como la inhibición de estos transportadores puede reducir la eliminación renal de la metformina y disminuir la captación hepática de la metformina, se aconseja precaución cuando se administre de forma conjunta metformina con rucaparib. No está clara la relevancia clínica de la inhibición de UGT1A1 por rucaparib. Deberá actuarse con precaución cuando rucaparib se administra de forma conjunta con sustratos de UGT1A1 (p. ej., irinotecán) a pacientes con UGT1A1*28 (metabolizadores lentos) debido a un posible aumento de la exposición a SN-38 (el metabolito activo de irinotecán) y las toxicidades relacionadas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciban rucaparib. Se debe advertir a las pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de rucaparib (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados en relación con el uso de rucaparib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). De acuerdo con su mecanismo de acción y los datos preclínicos, rucaparib puede provocar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. No debe utilizarse Rubraca durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con rucaparib. Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.

Lactancia

No existen estudios en animales sobre la excreción de rucaparib en la leche materna. Se desconoce si rucaparib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir que exista riesgo para los recién nacidos/lactantes. Rubraca no debe utilizarse durante la lactancia.

Dado el potencial de reacciones adversas graves de rucaparib en lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Rubraca y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis (ver sección 4.3).

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de rucaparib en la fertilidad humana. De acuerdo con los estudios en animales, no puede descartarse un impacto en la fertilidad asociado al uso de rucaparib (ver sección 5.3). Además, de acuerdo con su mecanismo de acción, rucaparib podría afectar a la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rubraca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se recomienda tener cuidado al conducir o usar máquinas a las pacientes que noten fatiga, náuseas o mareos durante el tratamiento con Rubraca (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de rucaparib se basa en los datos de 1 594 pacientes que participaron en los ensayos clínicos de cáncer de ovario en los que recibieron rucaparib en monoterapia. La exposición de las pacientes a rucaparib fue de una mediana de 7,4 meses.

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

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 producidas en $> 5\%$ de las pacientes fueron anemia (25 %), aumento de ALT (10 %), neutropenia (10 %), fatiga/astenia (9 %) y trombocitopenia (7 %). La única reacción adversa grave que se produjo en $> 2\%$ de las pacientes fue anemia (5 %).

Las reacciones adversas que dieron lugar con mayor frecuencia a la reducción de la dosis o a la interrupción fueron anemia (23 %), fatiga/astenia (15 %), náuseas (14 %), trombocitopenia (14 %), neutropenia (10 %) y aumento de AST/ALT (10 %). Se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente en el 15 % de las pacientes, siendo trombocitopenia, náuseas, anemia y fatiga/astenia las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$),

frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

	Reacciones adversas	
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de CTCAE de todos los grados	Frecuencia de CTCAE de grado 3 y superiores
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda ^a	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Anemia ^b , trombocitopenia ^b , neutropenia ^b , leucopenia ^b Frecuentes Linfopenia ^b Neutropenia febril	Muy frecuentes Anemia ^b , neutropenia ^b Frecuentes Trombocitopenia ^b , neutropenia febril, leucopenia ^b Linfopenia ^b
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes Hipersensibilidad ^c	Poco frecuentes Hipersensibilidad ^c
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Apetito disminuido, creatinina elevada ^b en sangre, hipercolesterolemia ^b Frecuentes Deshidratación	Frecuentes Apetito disminuido, deshidratación, hipercolesterolemia ^b Poco frecuentes Creatinina elevada en sangre ^b
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Disgeusia, mareo	Poco frecuentes Disgeusia, mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea	Poco frecuentes Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, vómitos, diarrea Frecuentes Dispepsia, Dolor abdominal, Obstrucción intestinal ^d , estomatitis	Frecuentes Náuseas, vómitos, diarrea Diarrea, Dolor abdominal, Obstrucción intestinal ^d Poco frecuentes Dispepsia, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Frecuentes Transaminasas elevadas ^b	Frecuentes Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada Poco frecuentes Transaminasas elevadas ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Reacción de fotosensibilidad, erupción Frecuentes Erupción maculopapular, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eritema	Poco frecuentes Reacciones de fotosensibilidad, erupción, erupción maculopapular, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga ^e , Pirexia	Frecuentes Fatiga ^e Poco frecuentes Pirexia

- ^a La tasa de SMD/LMA se basa en la población total de 3 025 pacientes que recibieron una dosis de rucaparib oral.
- ^b Incluye los resultados analíticos.
- ^c Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia incluyen hipersensibilidad, hipersensibilidad farmacológica e hinchazón/edema en la cara y los ojos.
- ^d Incluye obstrucción intestinal, obstrucción del intestino grueso y obstrucción del intestino delgado.
- ^e Incluye fatiga, astenia y letargo.

Descripción de algunas reacciones adversas

Toxicidad hematológica

Se describieron reacciones adversas hematológicas de todos los grados de CTCAE de anemia, trombocitopenia y neutropenia en el 46 %, 26 % y 21 % de las pacientes, respectivamente. La anemia y la trombocitopenia llevaron a la interrupción en el 2 % y el 1 % de las pacientes, respectivamente. Se produjeron reacciones adversas de CTCAE de grado 3 o superiores en el 25 % (anemia), en el 10 % (neutropenia) y en el 7 % (trombocitopenia) de las pacientes. Las reacciones adversas de mielosupresión de grado 3 o superior ocurrieron generalmente avanzado el tratamiento (después de 2 o más meses). Para la mitigación del riesgo y el manejo, ver sección 4.4.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

SMD/LMA son reacciones adversas graves que se producen con poca frecuencia (0,5 %) en las pacientes en tratamiento y durante los 28 días de seguimiento de seguridad, y con frecuencia (1,1 %) en todas las pacientes, incluso durante el seguimiento de la seguridad a largo plazo (la tasa se calcula basándose en la población de seguridad total de 3 025 pacientes expuestas a al menos una dosis de rucaparib por vía oral en todos los ensayos clínicos). En los estudios de Fase 3 controlados con placebo ARIEL3 y ATHENA-MONO, la incidencia de SMD/LMA durante la terapia de pacientes tratadas con rucaparib fue de 1,6 % y 0,5 %, respectivamente. Aunque no se notificaron casos durante la terapia en las pacientes que recibieron placebo, se notificaron seis casos en una paciente tratada con placebo durante el seguimiento de seguridad a largo plazo. Todas las pacientes tenían factores con posibilidad de contribuir al desarrollo de SMD/LMA; en todos los casos, las pacientes habían recibido quimioterapia previa con platino y/u otros fármacos que dañan el ADN. Para la minimización de riesgos y el manejo, ver sección 4.4.

Toxicidades gastrointestinales

Se describieron vómitos y náuseas en el 37 % y el 68 % de las pacientes, respectivamente, y, por lo general, fueron de grado bajo (CTCAE de grados 1 a 2). Se informó de dolor abdominal (término combinado para dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior) en el 39 % de las pacientes tratadas con rucaparib, peor también fue muy frecuente (34 %) en las pacientes con placebo, muy probablemente asociado con la enfermedad subyacente. Para la minimización de riesgos y el manejo, ver sección 4.4.

Fotosensibilidad

Se ha descrito fotosensibilidad en el 10 % de las pacientes en forma de reacciones cutáneas de grado bajo (CTCAE de grados 1 o 2) y en el 0,2 % de las pacientes en forma de reacción \geq CTCAE Grado 3. Para la minimización de riesgos y el manejo, ver sección 4.4.

Aumentos de las transaminasas séricas (AST/ALT)

Se observaron reacciones relacionadas con aumentos de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) en el 39 % de las pacientes (todos los grados) y en el 10 % (\geq CTCAE Grado 3) de las pacientes. La mayoría se produjo durante las primeras semanas de tratamiento con rucaparib, fueron reversibles y rara vez se asociaron con aumentos de la bilirrubina. Se observó un aumento de ALT en el 37 % (todos los grados) y en el 10 % (\geq CTCAE Grado 3) de las pacientes, un aumento de AST en el 33 % (todos los grados) y en el 3 % (\geq CTCAE Grado 3) de las pacientes, y un aumento de ALT y AST en el 31 % (todos los grados) y en el 3 % (\geq CTCAE Grado 3) de las pacientes. No hubo acontecimientos que cumplieran con los criterios de la Ley de Hy del daño hepático por causa farmacológica, y es probable que los aumentos de AST/ALT necesiten tratarse con la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis, según se describe en la Tabla 2 (véase la sección 4.2). La mayoría de las pacientes pudo continuar rucaparib con o sin modificación de la terapia, sin que se

produjera reincidencia de anomalías de Grado ≥ 3 en las transaminasas.

Elevaciones de la creatinina en suero

Se observaron reacciones relacionadas con aumentos en la creatinina sérica, predominantemente de leves a moderados (CTCAE de grados 1 o 2) en el 17 % de las pacientes durante las primeras semanas de tratamiento con rucaparib; el 0,6 % de las pacientes notificaron una reacción CTCAE Grado 3. Las elevaciones de la creatinina con el tratamiento de rucaparib pueden deberse a la inhibición de los transportadores renales MATE1 y MATE2-K (ver sección 4.5). Estos incrementos de la creatinina sérica fueron clínicamente asintomáticos.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes ≥ 75 años de edad, aumentaron las frecuencias de algunas reacciones adversas: aumento de la creatinina en sangre (33 %), mareos (19 %), prurito (16 %) y falta de memoria (4 %) fueron más frecuentes que en las pacientes < 75 años de edad (16 %, 14 %, 11 % y 1 %, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia renal

En las pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min) se observó un aumento en la frecuencia de algunas reacciones adversas de Grado 3 o gravedad superior: anemia (34 %), neutropenia (13 %), trombocitopenia (12 %), fatiga/astenia (12 %) y aumento combinado de AST/ALT (12 %), que fue mayor que en pacientes con función renal normal (CLcr > 90 ml/min) (23 %, 8 %, 5 %, 7 % y 7 %, respectivamente).

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de rucaparib en pacientes pediátricos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XK03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Rucaparib ha demostrado tener actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en estirpes celulares mutantes de BRCA a través de un mecanismo conocido como letalidad sintética, en el que se necesita la pérdida de dos vías de reparación del ADN para la muerte celular. El aumento en la citotoxicidad inducida por

rucaparib y la actividad antitumoral se observó en las líneas celulares tumorales con deficiencias de BRCA1/2 y otros genes de reparación del ADN. Se ha demostrado que Rucaparib reduce el desarrollo tumoral en los modelos animales de ratón con cáncer humano, con y sin deficiencias de BRCA.

Eficacia clínica

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado

La eficacia de rucaparib se evaluó en el estudio ATHENA, un ensayo de fase 3, multicéntrico y doble ciego en el que se inscribió a 538 pacientes con cáncer de ovario avanzado (COA), de trompa de Falopio (CTF) o peritoneal primario (CPP) que respondieron a la quimioterapia con platino de primera línea y al tratamiento quirúrgico. La respuesta se definió como la ausencia de signos radiológicos de progresión de la enfermedad o de aumento de los niveles de CA-125 (conforme a la guía del Gynecological Cancer Intergroup [GCIG]) en cualquier momento durante el tratamiento de primera línea, y como la ausencia de signos de enfermedad mensurable conforme a los criterios RECIST v1.1 en caso de resección completa tras la cirugía, o una respuesta (completa o parcial) si la enfermedad mensurable estaba presente después de la cirugía y antes de la quimioterapia o una respuesta basada en el CA-125 conforme a la guía del GCIG en caso de presencia de enfermedad no mensurable en la misma situación.

Todas las pacientes habían recibido entre 4 y 8 ciclos de biterapia con platino (incluidos ≥ 4 ciclos de la combinación platino/taxano). Se permitió el tratamiento con bevacizumab durante la quimioterapia de primera línea, pero no durante el tratamiento de mantenimiento con rucaparib. Todas las pacientes fueron aleatorizadas en las 8 semanas siguientes al primer día del último ciclo de quimioterapia.

Las pacientes fueron aleatorizadas (4:1) para recibir rucaparib en comprimidos de 600 mg por vía oral dos veces al día ($n = 427$) o un placebo ($n = 111$). El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o a la aparición de una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años. La aleatorización se estratificó en función del estado de la enfermedad después de la quimioterapia (enfermedad residual frente a ausencia de enfermedad residual), el momento de la cirugía (cirugía primaria frente a citorreducción intermedia) y el estado de biomarcadores. El estado de biomarcadores se determinó utilizando la prueba de déficit de recombinación homóloga (HRD, por sus siglas en inglés), en la cual se consideró que los biomarcadores eran positivos si el tumor tenía una HRD definida por la presencia de una mutación tumoral maligna de *BRCA* (tBRCA) o de tBRCA natural (tBRCAwt)/pérdida genómica de heterocigosidad elevada (LOH^{high}), y negativos si el tumor presentaba ausencia de HRD, definida por tBRCAwt/LOH genómica baja (LOH^{low}).

La variable principal de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLPinv) conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés), versión 1.1. Las variables secundarias de la eficacia fundamentales fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuestas objetivas (TRO) conforme a los criterios RECIST, versión 1.1. Las variables SLPinv, SG y TRO se analizaron de forma jerárquica: primero en el grupo con HRD y después en la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés). El tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión o la muerte (SLP2) fue una variable adicional.

La mediana de la edad era de 61 años (intervalo: de 30 a 83) en las pacientes tratadas con rucaparib y de 62 años (intervalo: de 31 a 80) en las pacientes tratadas con placebo. El estado funcional conforme a la clasificación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 en el 69 % de las pacientes tratadas con rucaparib y en el 68 % de las pacientes tratadas con placebo. De las 538 pacientes aleatorizadas a rucaparib o placebo, el 75 % tenía enfermedad en estadio III de la clasificación de la FIGO y el 25 % tenía enfermedad en estadio IV, y el 16 % presentaba respuesta completa al tratamiento con platino más reciente. De las 538 pacientes aleatorizadas a rucaparib o placebo, el 78 % presentaba COA, el 13 % presentaba CTF y el 9 % presentaba CPP, y la mayoría de las pacientes (> 90 %) tenía tumores de tipo histológico seroso. En la población ITT, las pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos de biterapia con platino y el 17,8 % de las pacientes había recibido bevacizumab durante la quimioterapia de primera línea. Se había realizado cirugía citorreductora primaria en el 48,1 % de las pacientes, y el 51,9 % de las pacientes se había sometido a quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora intermedia.

En total, el 43 % tenía HRD (el 21 % tenía una mutación maligna tBRCA y el 22 % tenía tBRCA^{wt}/LOH^{high}), el 44 % no tenía HRD (tBRCA^{wt}/LOH^{low}) y el 12 % tenía un estado desconocido de HRD.

El estudio ATHENA demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLPinv en las pacientes aleatorizadas a rucaparib en comparación con el placebo en el grupo con HRD y en la población ITT. Los resultados de la SLPinv con y sin censura por nuevos tratamientos antineoplásicos y por visitas omitidas fueron homogéneos. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 4 y en las Gráficas 1 y 2.

Tabla 4. Resultados de eficacia: ATHENA (evaluación por el investigador)

	Grupo con HRD ^a		Población ITT ^b	
	<u>Rubraca</u> (n = 185)	<u>Placebo</u> (n = 49)	<u>Rubraca</u> (n = 427)	<u>Placebo</u> (n = 111)
<u>Eventos de SLP^c, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>Mediana de SLP en meses (IC del 95 %)</u>	28,7 (23,0, NA)	11,3 (9,1, 22,1)	20,2 (15,2, 24,7)	9,2 (8,3, 12,2)
<u>Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)</u>	<u>0,47</u> (0,31, 0,72)		<u>0,52</u> (0,40, 0,68)	
<u>Valor p^d</u>	<u>0,0005</u>		<u>≤ 0,0001</u>	
Eventos de SG ^e , n (%)	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
Mediana de SG en meses	NA	NA	NA	46,2
<u>Razón de riesgos instantáneos (IC del 95 %)</u>	<u>0,84</u> (0,44, 1,58)		<u>0,83</u> (0,58, 1,17)	
<u>Valor p^d</u>	<u>0,5811</u>		<u>0,2804</u>	

a Incluye a todas las pacientes con una mutación maligna de tBRCA (N = 115) o con tBRCA^{wt}/LOH^{high} (N = 119).

b Todas las pacientes aleatorizadas.

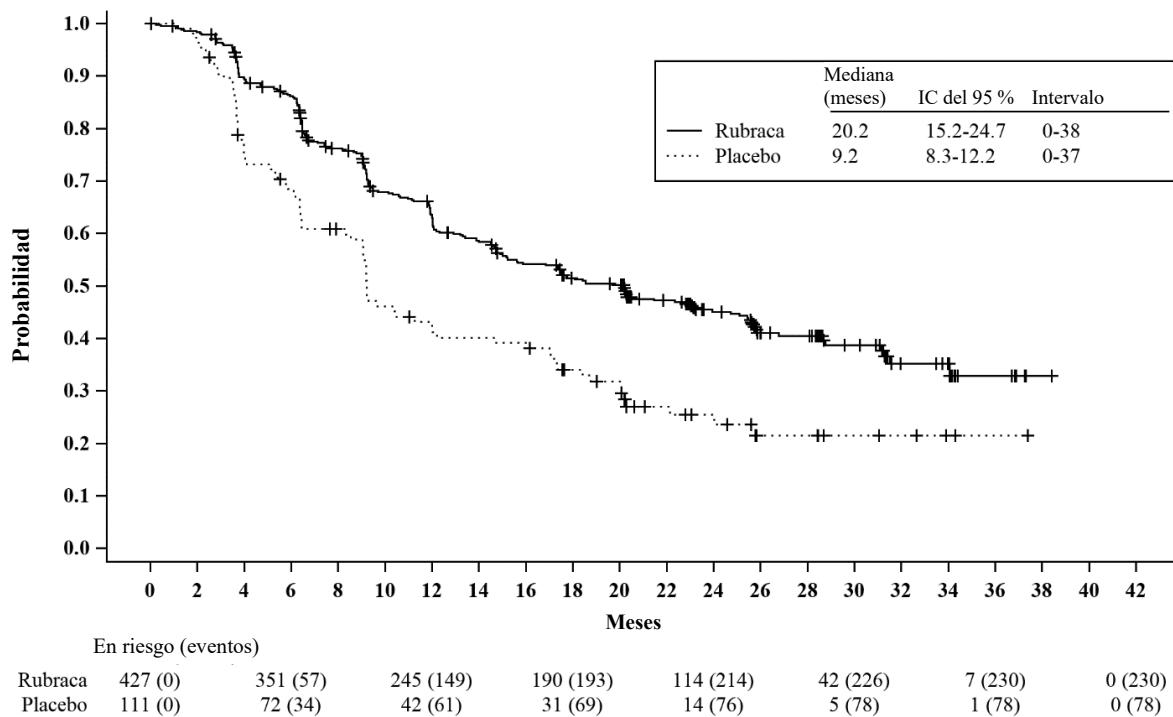
c La mediana de seguimiento fue de 26 meses en el grupo tratado con rucaparib y en el grupo tratado con placebo.

d Valor p basado en la prueba del orden logarítmico estratificada.

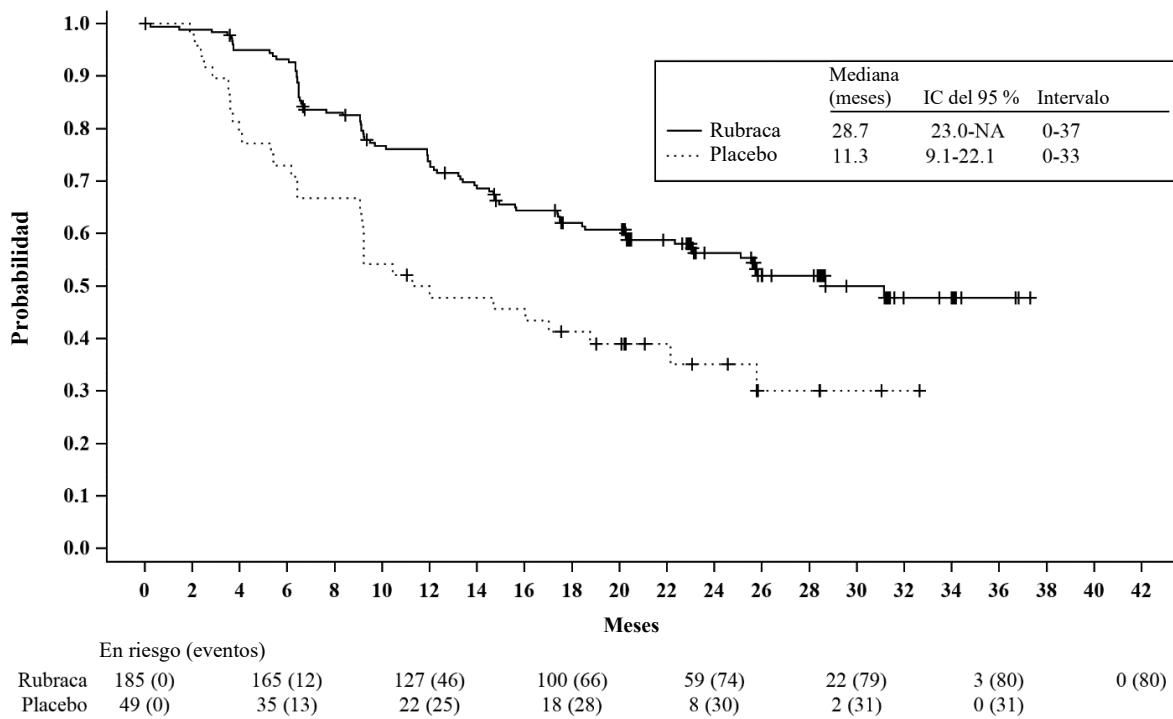
e En el momento del segundo análisis intermedio, los datos de SG no estaban maduros (el 35 % de las pacientes había fallecido); la mediana de seguimiento era de 37 meses en el grupo tratado con rucaparib y en el grupo tratado con placebo.

NA: No alcanzada.

Gráfica 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en el estudio ATHENA evaluada por el investigador: población ITT



Gráfica 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en el estudio ATHENA evaluada por el investigador: población con HRD



Análisis de subgrupos (SLP evaluada por el investigador)

En la población con HRD, se observó una razón de riesgos instantáneos de 0,40 (IC del 95 % [0,21, 0,75]) en el subgrupo de pacientes con una mutación tBRCA ($n = 115$). En el subgrupo no tBRCA con LOH^{high} ($n = 119$), se observó una razón de riesgos instantáneos de 0,58 (IC del 95 % [0,33, 1,01]). En el subgrupo sin HRD ($n = 238$), se observó una razón de riesgos instantáneos de 0,65 (IC del 95 % [0,45, 0,95]).

Tratamiento de mantenimiento del cáncer ovárico recidivante

La eficacia de rucaparib se investigó en el ARIEL3, un ensayo multicéntrico, doble ciego, en el que 564 pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario recurrente, en respuesta a quimioterapia con platino, se asignaron aleatoriamente (2:1) para recibir comprimidos de Rubraca 600 mg por vía oral dos veces al día (n=375) o placebo (n=189). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Todas las pacientes habían presentado respuesta (completa o parcial) al tratamiento más reciente de quimioterapia con platino, y tenían niveles del antígeno del cáncer 125 (CA 125) por debajo del límite superior de la normalidad (LSN). Las pacientes se aleatorizaron en las 8 semanas siguientes tras finalizar la quimioterapia con platino, y no se permitió ningún tratamiento de mantenimiento. Las pacientes no podían haber recibido con anterioridad rucaparib ni ningún otro inhibidor de PARP. La aleatorización se estratificó según la mejor respuesta al último tratamiento con platino (completa o parcial), el tiempo hasta progresión después del penúltimo tratamiento con platino (6 a \leq 12 meses y $>$ 12 meses), y el estado del biomarcador tumoral (tBRCA, déficit de recombinación homóloga no-BRCA[nbHRD] y biomarcador negativo).

La variable principal de eficacia fue la SLP-inv conforme a los criterios RECIST, versión 1.1 (v1.1). La SLP evaluada a través de una revisión radiológica independiente (RRI) a ciegas fue una de las variables secundarias clave de eficacia. Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la supervivencia global (SG).

La edad media fue de 61 años (intervalo: 36 a 85 años); la mayoría de las pacientes fue de raza blanca (80 %); y todas tenían un estado funcional del ECOG de 0 o 1. En la mayoría de las pacientes el tumor primario fue ovárico (84 %); la mayoría (95 %) tuvo histología serosa y 4 % de las pacientes informó de histología endometrioide. Todas las pacientes recibieron al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino (intervalo: 2 a 6) y 28 % de las pacientes había recibido al menos tres líneas previas de quimioterapia con platino. Un total de 32 % de las pacientes había tenido una respuesta completa (RC) a su terapia más reciente. El intervalo libre de progresión relacionado con el penúltimo tratamiento con platino fue de 6 a 12 meses en 39 % de las pacientes y de $>$ 12 meses en 61 %. Se informó de tratamiento previo con bevacizumab en 22 % de las pacientes tratadas con rucaparib y en 23 % de las pacientes tratadas con placebo. Por lo general, las características demográficas, las características basales de la enfermedad y la historia de tratamientos previos estaban bien equilibradas entre los grupos de rucaparib y de placebo.

Ninguna de las pacientes había recibido tratamiento previo con un inhibidor de PARP. No se ha investigado la eficacia de Rubraca en sí en pacientes previamente tratadas con un inhibidor de PARP como terapia de mantenimiento, y no puede derivarse de los datos disponibles.

Las muestras de tejidos tumorales de todas las pacientes (n=564) se analizaron en un laboratorio central para determinar la condición positiva de déficit de recombinación homóloga (HRD) (definida por la presencia de la mutación tumoral maligna del BRCA [tBRCA] o una pérdida de heterocigosidad genómica elevada). Las muestras de sangre de 94 % (186/196) de las pacientes con tBRCA se evaluaron centralmente utilizando un análisis para detectar BRCA en la línea germinal (gBRCA). Basándose en estos resultados, 70 % (130/186) de las pacientes con tBRCA presentaban una mutación germinal de BRCA, y 30 % (56/186) presentaban una mutación somática de BRCA.

El estudio ARIEL3 cumplió su variable principal y demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLPinv en las pacientes aleatorizadas para recibir tratamiento con rucaparib en comparación con placebo en la población por intención de tratar (ITT), y en los grupos HRD y tBRCA. La evaluación radiológica independiente en toda la población por ITT confirmó la variable primaria. Los resultados de la SLP se resumen en la Tabla 5 y la Gráfica 3.

Tabla 5. Resultados de Eficacia de ARIEL3 (resumen de la variable objetiva principal: SLP)

Parámetro	Evaluación del Investigador		Evaluación radiológica independiente y ciega	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
Población por ITT^a				
Pacientes, n	375	189	375	189
Eventos de SLP, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
SLP, mediana en 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 HRD^c				
Pacientes, n	236	118	236	118
Eventos de SLP, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
SLP, mediana en 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 tBRCA^d				
Pacientes, n	130	66	130	66
Eventos de SLP, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
SLP, mediana en 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 no BRCA con pérdida heterocigosidad elevada (nonBRCA LOH+)				
Pacientes, n	106	52	106	52
Eventos de SLP, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
SLP, mediana en 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 no BRCA sin pérdida de heterocigosidad elevada (nonBRCA LOH-)				
Pacientes, n	107	54	107	54
Eventos de SLP, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
SLP, mediana en 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 las pacientes aleatorizadas.

b. Valor p

c. HRD incluye a todas las pacientes con mutaciones germinales o somáticas malignas de BRCA o a pacientes no BRCA con pérdida genómica de heterocigosidad elevada (LOH+), determinada según el test del ensayo

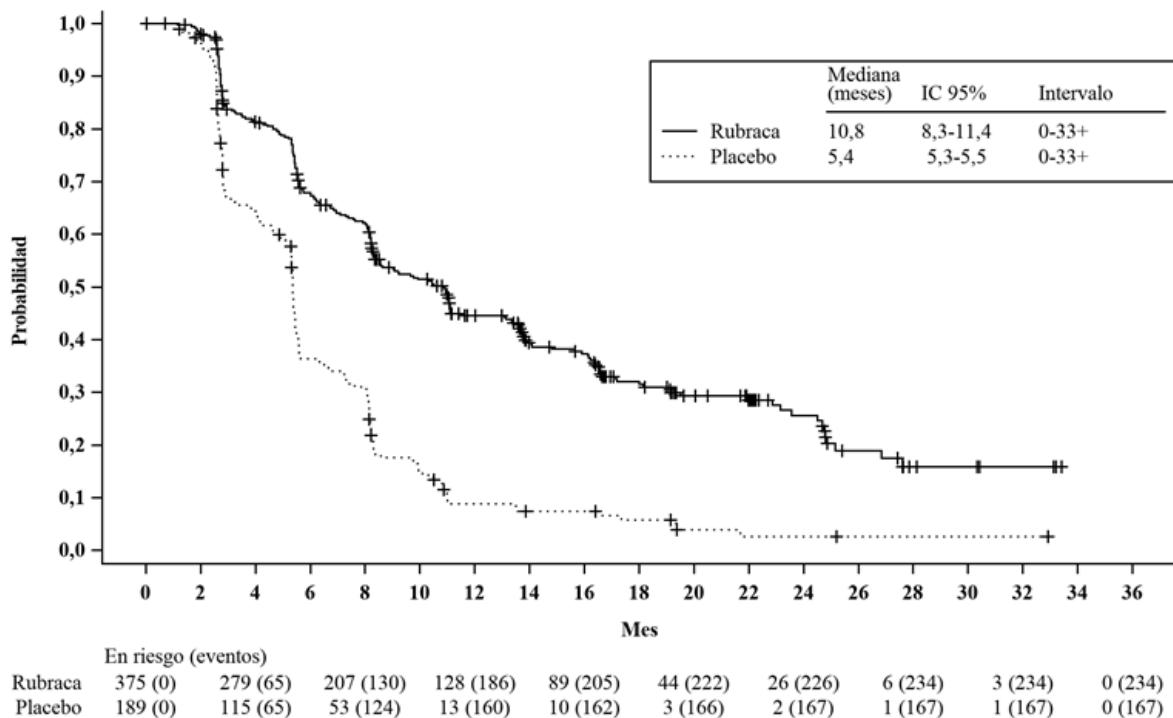
d. tBRCA incluye a todas las pacientes con mutación maligna germinal o somática de BRCA, determinada según el test del ensayo.

HR: razón de riesgos instantáneos. Un valor < 1 es favorable a rucaparib.

NA: no alcanzado

IC: Intervalo de confianza

**Gráfica 3. Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión en el ARIEL3
Evaluada por el Investigador: Población por ITT**



En el análisis final de la SG (madurez del 70 %), la razón de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) fue de 1,00 (IC del 95 %: 0,81, 1,22; mediana de 36 meses para el rucaparib y de 43,2 meses para el placebo) para la población por ITT. Para los subgrupos HRD y tBRCA, las HR notificadas fueron de 1,01 (IC del 95 %: 0,77, 1,32; mediana de 40,5 meses para el rucaparib y de 47,8 meses para el placebo) y de 0,83 (IC del 95 %: 0,58, 1,19; mediana de 45,9 meses para el rucaparib y de 47,8 meses para el placebo), respectivamente. En un análisis exploratorio de subgrupos de pacientes sin una mutación tBRCA (subpoblaciones no anidadas sin tBRCA [LOH+, LOH-, LOH desconocido]), la HR para la SG fue de 1,084 (IC del 95 %: 0,841, 1,396; mediana de 32,2 meses para el rucaparib y de 38,3 meses para el placebo). La mediana del seguimiento de la supervivencia para todos los pacientes fue de 77 meses (6,4 años) con un intervalo de entre 2 días y 93 meses (7,6 años).

En el momento del análisis final, el 89 % de los pacientes del grupo placebo había recibido al menos un tratamiento posterior, de los cuales el 46 % recibió un inhibidor de PARP. En el grupo del rucaparib, el 78 % de los pacientes había recibido al menos un tratamiento posterior.

Electrofisiología cardíaca

El análisis de la prolongación del QTcF se llevó a cabo utilizando los datos de 54 pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis continuas de rucaparib desde 40 mg una vez al día hasta 840 mg dos veces al día (1,4 veces la dosis recomendada autorizada). En la mediana de la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario después de administrar 600 mg de rucaparib dos veces al día, la prolongación del intervalo QTcF prevista respecto al valor inicial fue de 11,5 ms (IC del 90 %: de 8,77 a 14,2 ms). Por tanto, el riesgo de un aumento clínicamente significativo del QTcF desde el nivel basal (es decir, >20 ms) es bajo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rubraca en todos los grupos de la población pediátrica con cáncer de ovario (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las exposiciones plasmáticas de rucaparib, medidas a través de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, fueron aproximadamente proporcionales a la dosis en las dosis evaluadas (de 40 a 500 mg al día, de 240 a 840 mg dos veces al día). El equilibrio dinámico se 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 $C_{\text{máx}}$ media en equilibrio dinámico fue de 1 940 ng/ml, y el AUC_{0-12h} fue de 16 900 h·ng/ml con un $T_{\text{máx}}$ de 1,9 horas. La biodisponibilidad oral absoluta media tras una única dosis oral de 12 a 120 mg de rucaparib fue del 36 %. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta con 600 mg. En las pacientes con cáncer después de una comida rica en grasas, la $C_{\text{máx}}$ aumentó en un 20 %, el AUC_{0-24h} aumentó un 38 % y el $T_{\text{máx}}$ se retrasó en 2,5 horas, en comparación con la administración de la dosis en ayunas. El efecto de los alimentos en la farmacocinética no se consideró clínicamente significativo. Así, Rubraca puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

Tras la administración de una dosis oral única de [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 el plasma. *In vitro*, M324 fue mínimamente 30 veces menos potente que rucaparib contra PARP-1, PARP-2 y PARP-3. Otros metabolitos representaron un 13,8 % de la radioactividad en el plasma. Rucaparib representó 44,9 % y 94,9 % de la radioactividad en la orina y en las heces, respectivamente, mientras que M324 representó 50,0 % y 5,1 % de la radioactividad en la orina y en las heces, respectivamente.

Eliminación

El aclaramiento 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 17,4 % en la orina en las 288 horas posteriores a la dosis. Un 90 % de la recuperación fecal observada se obtuvo dentro de las 168 horas posteriores a la dosis. La semivida media ($t_{1/2}$) de rucaparib fue de 25,9 horas.

Interacciones farmacológicas

In vitro, rucaparib ha mostrado ser un sustrato de la P-gp y de BCRP, pero no de los transportadores de captación renal OAT1, OAT3 y OCT2, ni de los transportadores hepáticos OAPT1B1 y OAPT1B3. No puede descartarse un efecto de los inhibidores de la P-gp y BCRP sobre la farmacocinética de rucaparib.

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

In vitro, rucaparib es un inhibidor potente de MATE1 y MATE2-K, un inhibidor moderado de OCT1 y un inhibidor débil de OCT2. A los niveles de exposición clínica, rucaparib no inhibió la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3. No se puede descartar completamente que rucaparib inhiba MRP4 a exposiciones clínicas. No se observó interacción con MRP2 o MRP3 *in vitro* con la exposición clínica de rucaparib; sin embargo, se observaron una leve activación bifásica y la inhibición de MRP2 y una inhibición dependiente de la concentración de MRP3 a concentraciones superiores a la $C_{\text{máx}}$ 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 la P-gp (sección 4.5).

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. Las pacientes incluidas en el estudio de farmacocinética poblacional tenían entre 21 y 86 años (el 58 % < 65 años, el 31 % 65-74 años y el 11 % > 75 años), el 82 % eran de raza blanca y tenían pesos corporales entre 41 y 171 kg (el 73 % tenía un peso corporal > 60 kg).

Insuficiencia hepática

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de rucaparib en pacientes que recibieron 600 mg de rucaparib dos veces al día. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre 34 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1,0 a 1,5 veces el 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 un dosis única de 600 mg en comparación con pacientes con función hepática normal (N=8). Los valores C_{max} o T_{max} fueron similares entre los grupos. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

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; CrCl entre 60 y 89 ml/min, estimado mediante el método de Cockcroft-Gault) y aquellos con insuficiencia renal moderada (n = 76; CrCl entre 30 y 59 ml/min) mostraron aproximadamente un AUC un 15 % y un 33 % mayor en equilibrio dinámico,

respectivamente, en comparación con las pacientes con funcionamiento renal normal ($n = 147$; CrCl mayor o igual a 90 ml/min). Se desconocen las características farmacocinéticas de rucaparib en pacientes con un CrCl inferior a 30 ml/min o en pacientes con diálisis (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

Por lo general, los hallazgos en los estudios preclínicos de toxicología realizados con rucaparib oral fueron coherentes con los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 3 meses de duración en ratas y perros, los órganos diana fueron los sistemas digestivo, hematopoyético y linfopoyético. Estos hallazgos se produjeron con exposiciones por debajo de las observadas en pacientes que recibieron la dosis recomendada, y fueron reversibles en gran medida dentro de las 4 semanas siguientes al cese de la administración de la dosis. *In vitro*, la IC₅₀ de rucaparib frente al gen humano relacionado con éter a go-go (hERG) fue de 22,6 μ M, aproximadamente 13 veces más que la C_{máx} en pacientes con la dosis recomendada.

La administración intravenosa de rucaparib en ratas y perros provocó efectos cardíacos a una C_{máx} elevada (de 5,4 a 7,3 veces mayor que en las pacientes), pero no a una C_{máx} inferior (de 1,3 a 3,8 veces mayor que en las pacientes). No se observaron efectos cardíacos con la administración oral de rucaparib en estudios toxicológicos con dosis repetidas a una C_{máx} de rucaparib comparable a la observada en las pacientes. Aunque no se observaron efectos cardíacos tras la administración oral, según los resultados de los estudios intravenosos y los márgenes de seguridad, no pueden descartarse efectos cardíacos en las pacientes cuando se administra rucaparib por vía oral.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con rucaparib.

Genotoxicidad

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

Toxicología para la reproducción

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón (tipo A)
Sílice coloidal anhidra

Esteároto de magnesio

Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talco (E553b)

Laca alumínica azul brillante FCF (E133)

Laca alumínica carmín de índigo (E132)

Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talco (E553b)

Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talco (E553b)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no necesita condiciones especiales de almacenamiento.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno (PP) sellado por inducción, que contiene 60 comprimidos.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

- 1 caja con 1 frasco (60 comprimidos recubiertos con película)
- 1 caja con 2 frascos (120 comprimidos recubiertos con película)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1250/001
EU/1/17/1250/002
EU/1/17/1250/003
EU/1/17/1250/004
EU/1/17/1250/005
EU/1/17/1250/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 mayo 2018
Fecha de la última revalidación: 4 marzo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPSSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quáter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
EPAE: Para seguir investigando la eficacia de la monoterapia con rucaparib en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de la clasificación de la FIGO) que responde (completa o parcialmente) a la quimioterapia con platino en primera línea de tratamiento, el TAC deberá presentar el análisis final de la SG del estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo CO-338-087.	30 de junio de 2027

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película
rucaparib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 200 mg de rucaparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película.
120 (2 x 60) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1250/001
EU/1/17/1250/004 120 (2 x 60) comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rubraca 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rubraca 200 mg comprimidos
rucaparib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 200 mg de rucaparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1250/001
EU/1/17/1250/004 120 (2 x 60) comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película
rucaparib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 250 mg de rucaparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película
120 (2 x 60) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1250/002
EU/1/17/1250/005 120 (2 x 60) comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rubraca 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rubraca 250 mg comprimidos
rucaparib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 250 mg de rucaparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1250/002
EU/1/17/1250/005 120 (2 x 60) comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película
rucaparib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 300 mg de rucaparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película
120 (2 x 60) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1250/003
EU/1/17/1250/006 120 (2 x 60) comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Rubraca 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rubraca 300 mg comprimidos
rucaparib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene rucaparib camsilato correspondiente a 300 mg de rucaparib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1250/003
EU/1/17/1250/006 120 (2 x 60) comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

B. PROSPECTO

Prospecto: información para la paciente

Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película rucaparib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Rubraca y para qué se utiliza

Qué es Rubraca y cómo funciona

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

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

Para qué se utiliza Rubraca

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rubraca

No tome Rubraca:

- si es alérgica a rucaparib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está amamantando

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Rubraca.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Rubraca.

Análisis de sangre

Su médico o enfermero le realizarán análisis de sangre para comprobar sus recuentos de células sanguíneas:

- antes del tratamiento con Rubraca

- cada mes durante el tratamiento con Rubraca

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

- glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Consulte la sección 4 para obtener más información. Los signos y síntomas de los recuentos bajos de células sanguíneas incluyen fiebre, infección, hematomas o sangrado.
- un recuento bajo de células sanguíneas puede ser signo de un problema de médula ósea grave, como el “síndrome mielodisplásico” (SMD) o la “leucemia mieloide aguda” (LMA). Su médico puede hacerle análisis de la médula ósea para comprobar si hay algún problema.

Su médico también puede realizar análisis semanales si usted tiene recuentos bajos de células sanguíneas durante mucho tiempo. Puede que le interrumpan el tratamiento con Rubraca 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 Rubraca. Esto significa que usted debe:

- mantenerse alejada de la luz solar directa y no usar solárium mientras esté tomando Rubraca
- 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 o dolor abdominal. Estos pueden ser signos y síntomas de que Rubraca le está afectando al estómago o los intestinos.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Rubraca

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

Informe a su médico o farmacéutico 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, sirólimus 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 periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

- Rubraca 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 Rubraca.

Lactancia

- No dé el pecho durante el tratamiento con Rubraca 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 Rubraca y
 - durante los 6 meses siguientes a haber tomado la última dosis de Rubraca.
 Esto se debe a que rucaparib podría afectar al feto.
- Hable con su médico o farmacéutico acerca de los métodos más eficaces de anticoncepción.

Conducción y uso de máquinas

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

Rubraca contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Rubraca

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

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.
- Rubraca 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 Rubraca, no tome una dosis extra. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

Si toma más Rubraca del que debe

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

Si olvidó tomar Rubraca

- 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 Rubraca

- Es importante que siga tomando Rubraca 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, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Informe a su médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos: 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
- niveles altos de colesterol
- erupción en la piel

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

- deshidratación
- picor
- reacción alérgica (por ej., hinchazón en la cara y los ojos)
- enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y/o en las plantas de los pies
- manchas rojas en la piel
- obstrucción del intestino delgado o grueso

- Problemas graves en la médula ósea, como “síndrome mielodisplásico” (SMD) o “leucemia mieloide aguda” (LMA) (ver sección 2)
- llagas en la boca

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rubraca

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no necesita condiciones especiales de almacenamiento.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Rubraca

- El principio activo es rucaparib.

Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene camsilato de rucaparib equivalente a 200 mg de rucaparib.

Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene camsilato de rucaparib equivalente a 250 mg de rucaparib.

Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene camsilato de rucaparib equivalente a 300 mg de rucaparib.

- Los demás componentes son:
 - **Contenido del comprimido:** celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (tipo A), sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
 - **Recubrimiento del comprimido:**
Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película:
Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b), laca alumínica azul brillante FCF (E133) y laca alumínica carmín de índigo (E132).

Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película:

Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 4000 (E1521) y talco (E553b).

Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película:

Alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 4000 (E1521), talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto de Rubraca y contenido del envase

- Rubraca 200 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película de color azul, redondos y con "C2" marcado en un lado.
- Rubraca 250 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película de color blanco, con forma de rombo y con "C25" marcado en un lado.
- Rubraca 300 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película de color amarillo, ovalados y con "C3" marcado en un lado.

Rubraca se suministra en frascos de plástico. Cada frasco contiene 60 comprimidos recubiertos con película.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

- 1 caja con 1 frasco (60 comprimidos recubiertos con película)
- 1 caja con 2 frascos (120 comprimidos recubiertos con película)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Viena

Austria

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA

Reino Unido

o

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

Irlanda

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Deutschland

Tel: 0080077889944

France

Tél: +33 (0)149116680

España

Tel: +34 913756230

Italia

Tel: 0080077889944

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

Tel: 0080077889944

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>