

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rubrica compresse rivestite con film da 200 mg  
Rubrica compresse rivestite con film da 250 mg  
Rubrica compresse rivestite con film da 300 mg

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rubrica compresse rivestite con film da 200 mg

Ogni compressa contiene rucaparib camsilato corrispondente a 200 mg di rucaparib.

Rubrica compresse rivestite con film da 250 mg

Ogni compressa contiene rucaparib camsilato corrispondente a 250 mg di rucaparib.

Rubrica compresse rivestite con film da 300 mg

Ogni compressa contiene rucaparib camsilato corrispondente a 300 mg di rucaparib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Rubrica, compressa rivestita con film da 200 mg

Compressa rivestita con film di colore blu, di forma rotonda, diametro 11 mm, con l'incisione "C2".

Rubrica, compressa rivestita con film da 250 mg

Compressa rivestita con film di colore bianco, a forma di diamante, 11 x 15 mm, con l'incisione "C25".

Rubrica, compressa rivestita con film da 300 mg

Compressa rivestita con film di colore giallo, di forma ovale, 8 x 16 mm, con l'incisione "C3".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rubrica è indicato come trattamento monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con rucaparib deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di prodotti medicinali antitumorali.

### Identificazione della mutazione BRCA

Prima di assumere Rubraca, deve essere confermata nelle pazienti la presenza di mutazioni deleterie germinali o somatiche nel gene del carcinoma mammario 1 (BRCA1) o nel gene del carcinoma mammario 2 (BRCA2), utilizzando un test convalidato.

### Posologia

Il dosaggio di Rubraca raccomandato è di 600 mg due volte al giorno, equivalente a una dose giornaliera totale di 1.200 mg, fino a progressione di malattia o ad una tossicità inaccettabile.

Nel caso in cui una paziente vomitasse dopo l'assunzione di Rubraca, non dovrebbe assumere nuovamente quella dose bensì la dose programmata successiva.

#### *Dosi dimenticate*

Se una dose viene dimenticata, la paziente dovrebbe riprendere l'assunzione di Rubraca con la dose programmata successiva.

#### *Aggiustamenti del dosaggio per reazioni avverse*

Le reazioni avverse possono essere gestite con interruzioni e/o riduzioni della dose, per reazioni di grado da moderato a severo (vale a dire, CTCAE di grado 3 o 4) quali neutropenia, anemia e trombocitopenia.

L'innalzamento delle transaminasi epatiche (aspartato transaminasi (AST) e/o alanina transaminasi (ALT) si verifica negli stadi iniziali del trattamento ed è generalmente transitorio. Gli aumenti di AST/ALT di grado 1-3 possono essere gestiti senza variare il dosaggio di rucaparib o con una modifica del trattamento (interruzione e/o ridotto della dose). Le reazioni di grado 4 richiedono una modifica del trattamento.

Altre reazioni avverse di tipo non ematologico di grado da moderato a severo, quali nausea e vomito, se non adeguatamente controllate mediante un'appropriata gestione sintomatica, possono essere gestite con l'interruzione e/o la ridotto della dose.

**Tabella 1. Aggiustamenti del dosaggio raccomandati**

<b>Ridotto della dose</b>	<b>Dose</b>
Dose iniziale	600 mg due volte al giorno (due compresse da 300 mg due volte al giorno)
Prima ridotto della dose	500 mg due volte al giorno (due compresse da 250 mg due volte al giorno)
Seconda ridotto della dose	400 mg due volte al giorno (due compresse da 200 mg due volte al giorno)
Terza ridotto della dose	300 mg due volte al giorno (una compressa da 300 mg due volte al giorno)

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Per le pazienti anziane (età  $\geq 65$  anni) non è consigliato alcun aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). Non si può escludere una maggiore sensibilità agli eventi avversi di alcune pazienti anziane di età  $\geq 65$  anni. I dati clinici relativi a pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

### *Insufficienza epatica*

Per le pazienti con insufficienza epatica lieve non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica moderata o severo sono limitati, di conseguenza l'impiego di rucaparib in tali pazienti non è raccomandato.

### *Insufficienza renale*

Per le pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è richiesto un aggiustamento di dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). Non vi sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza renale severo, di conseguenza l'impiego di rucaparib in tali pazienti non è raccomandato. Nelle pazienti con insufficienza renale severo, rucaparib può essere utilizzato unicamente se il beneficio supera il potenziale rischio, nel qual caso alla paziente deve essere attentamente monitorata la funzionalità renale e le reazioni avverse.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Rubraca in bambini o adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Rubraca è per uso orale e può essere assunto con o senza cibo. Le dosi devono essere assunte a distanza di circa 12 ore. Vedere paragrafo 5.2.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'efficacia di Rubraca nelle pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con un inibitore di PARP, incluso nel trattamento di mantenimento, non è stata studiata. Pertanto, l'utilizzo in questa popolazione di pazienti non è raccomandato.

### Tossicità ematologica

Durante il trattamento con rucaparib è possibile osservare eventi di mielosoppressione (anemia, neutropenia, trombocitopenia), generalmente osservati per la prima volta dopo 8-10 settimane di trattamento con rucaparib. Queste reazioni sono gestibili con il trattamento medico di routine e/o l'aggiustamento del dosaggio nei casi più gravi. Si consiglia di eseguire un esame emocromocitometrico completo prima di iniziare il trattamento con Rubraca e successivamente una volta al mese; le pazienti non devono iniziare il trattamento con Rubraca fino a quando non si siano riprese dalle tossicità ematologiche ( $\leq$  CTCAE di grado 1) dovute a una chemioterapia precedente. Per la gestione di bassi indici ematologici deve essere attuata una terapia di supporto; questa può includere l'impiego di agenti che stimolano l'eritropoiesi per il trattamento dell'anemia e il fattore stimolante le colonie granulocitarie per il trattamento della neutropenia. Rubraca deve essere interrotto o si deve ridurre il dosaggio conformemente alla Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2) e gli indici ematologici vanno monitorati settimanalmente fino al recupero. Se dopo 4 settimane i livelli non sono risaliti a un CTCAE di grado 1 o migliore, la paziente deve essere rinviata a un ematologo per ulteriori esami diagnostici.

### Sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta

In pazienti che hanno ricevuto rucaparib, la sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (MDS/AML) sono state riportate quali eventi non comuni. La durata della terapia con rucaparib in pazienti che hanno sviluppato una MDS/AML era variabile, da meno di 1 mese a circa 29 mesi. Se si sospetta una MDS/AML, la paziente deve essere rinviata a un ematologo per ulteriori esami

diagnostici, tra cui l'analisi del midollo osseo e il prelievo di campioni ematici per citogenetica. Nel caso in cui, in seguito agli esami diagnostici per la prolungata tossicità ematologica, la MDS/AML venga confermata, Rubraca deve essere interrotto.

### Fotosensibilità

In pazienti trattate con rucaparib è stata osservata fotosensibilità. Le pazienti devono evitare di trascorrere tempo alla luce solare diretta, in quanto durante il trattamento con rucaparib possono scottarsi più facilmente; quando si trovano all'aperto, le pazienti devono indossare un cappello e abiti protettivi, e utilizzare crema solare e burro di cacao con un fattore di protezione solare (FPS) pari o superiore a 50.

### Tossicità gastrointestinale

Per rucaparib vengono segnalate frequentemente tossicità gastrointestinali (nausea e vomito), che sono generalmente di grado basso (CTCAE di grado 1 o 2) e possono essere gestite con la riduzione della dose (fare riferimento alla Tabella 1) o con l'interruzione; per il trattamento della nausea/del vomito si possono impiegare gli antiemetici, quali gli antagonisti di 5-HT<sub>3</sub>, il desametazone, l'aprepitant e il fosaprepitant, che possono inoltre essere presi in considerazione per l'uso profilattico (ovvero, preventivo) prima di iniziare Rubraca.

### Tossicità embrio-fetale

Rubraca può causare danno al feto quando somministrato ad una donna incinta, in base al suo meccanismo d'azione e ai risultati derivati dagli studi sugli animali. In uno studio sulla riproduzione animale, la somministrazione di rucaparib a femmine di ratto incinte durante l'organogenesi ha determinato la tossicità embrio-fetale in esposizioni inferiori a quelle delle pazienti che avevano ricevuto la dose umana raccomandata di 600 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.3).

### Gravidanza/contraccezione

Le donne incinte devono essere informate del rischio potenziale per il feto. Alle donne potenzialmente fertili deve essere raccomandata l'adozione di una contraccezione efficace durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Rubraca (vedere paragrafo 4.6). Si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento nelle donne potenzialmente fertili.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetto di altri prodotti medicinali su rucaparib

Gli enzimi responsabili del metabolismo di rucaparib non sono stati identificati. Sulla base dei dati ottenuti *in vitro*, CYP2D6 e, in misura minore, CYP1A2 e CYP3A4 sono stati in grado di metabolizzare rucaparib. Sebbene il metabolismo *in vitro* di rucaparib mediato da CYP3A4 fosse lento, non si può escludere un contributo significativo di CYP3A4 *in vivo*. Occorre cautela per l'uso concomitante di forti inibitori o induttori di CYP3A4.

*In vitro*, rucaparib si è dimostrato essere un substrato di P-gp e BCRP. Non si può escludere l'effetto degli inibitori di P-gp e BCRP sulla PK di rucaparib. Si raccomanda cautela quando rucaparib è co-somministrato con prodotti medicinali che sono forti inibitori della P-gp.

### Effetti di rucaparib su altri prodotti medicinali

In uno studio sull'interazione farmacologica nei pazienti affetti da tumore, gli effetti di rucaparib all'equilibrio, per la dose di 600 mg due volte al giorno, su CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A e P-gp sono stati valutati con dosi orali singole di sonde sensibili (caffaina, S-warfarin, omeprazolo, midazolam e digossina, rispettivamente). I dati suggeriscono che rucaparib è un moderato inibitore di CYP1A2 e un lieve inibitore di CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A. Inoltre, rucaparib inibisce

marginalmente la P-gp a livello intestinale.

#### *Substrati del CYP1A2*

Rucaparib non ha dimostrato alcun effetto sulla  $C_{max}$  della caffeina, sebbene ne abbia aumentato l' $AUC_{inf}$  moderatamente, di 2,55 volte (IC 90%: 2,12, 3,08). In caso di co-somministrazione di prodotti medicinali metabolizzati dal CYP1A2, in particolare farmaci che hanno un indice terapeutico ristretto (ad es. tizanidina, teofillina), possono essere presi in considerazione aggiustamenti del dosaggio sulla base di un appropriato monitoraggio clinico.

#### *Substrati del CYP2C9*

Per l'S-warfarin, rucaparib ha prodotto un aumento della  $C_{max}$  di 1,05 volte (IC 90%: da 0,99 a 1,12) e dell' $AUC_{0-96h}$  di 1,49 volte (IC 90%: da 1,40 a 1,58), rispettivamente. In caso di co-somministrazione di prodotti medicinali substrati del CYP2C9 con un indice terapeutico ristretto (ad es. warfarin, fenitoina), possono essere presi in considerazione aggiustamenti della dose se clinicamente indicato. Si deve prestare cautela e si deve prendere in considerazione un ulteriore monitoraggio del Rapporto internazionale normalizzato (INR) in caso di co-somministrazione di warfarin e si deve effettuare il monitoraggio terapeutico dei livelli di fenitoina, quando utilizzata in concomitanza con rucaparib.

#### *Substrati del CYP2C19*

Per l'omeprazolo, rucaparib ha prodotto un aumento della  $C_{max}$  di 1,09 volte (IC 90%: da 0,93 a 1,27) e dell' $AUC_{inf}$  di 1,55 volte (IC 90%: da 1,32 a 1,83). Il rischio di un effetto clinicamente rilevante dovuto alla somministrazione degli inibitori della pompa protonica (IPP) è verosimilmente basso (vedere paragrafo 5.2). Non è considerato necessario alcun aggiustamento del dosaggio per la co-somministrazione di prodotti medicinali substrati del CYP2C19.

#### *Substrati del CYP3A*

Per il midazolam, rucaparib ha prodotto un aumento della  $C_{max}$  di 1,13 volte (IC 90%: da 0,95 a 1,36) e dell' $AUC_{inf}$  di 1,38 volte (IC 90%: da 1,13 a 1,69). Si raccomanda cautela nella co-somministrazione di prodotti medicinali substrati del CYP3A con un indice terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, astemizolo, cisapride, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus, tacrolimus, terfenadina). Si possono prendere in considerazione aggiustamenti del dosaggio se clinicamente indicato sulla base di reazioni avverse osservate. Non sono state studiate le interazioni tra rucaparib e i contraccettivi orali.

#### *Substrati della P-gp*

Rucaparib non ha dimostrato alcun effetto sulla  $C_{max}$  della digossina, mentre ne ha incrementato l' $AUC_{0-72h}$  in modo marginale, di 1,20 volte (IC 90%: da 1,12 a 1,29). Non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio per la co-somministrazione di prodotti medicinali substrati della P-gp.

L'interazione di rucaparib con altri enzimi e trasportatori è stata valutata *in vitro*. Rucaparib è un debole inibitore di CYP2C8, CYP2D6 e UGT1A1. A esposizioni clinicamente rilevanti, rucaparib ha ridotto la CYP2B6 negli epatociti umani. Rucaparib è un potente inibitore di MATE1 e MATE2-K, un moderato inibitore di OCT1 e un debole inibitore di OCT2. Dato che l'inibizione di tali trasportatori potrebbe aumentare l'eliminazione renale della metformina e la riduzione della sua captazione epatica, si raccomanda cautela nella co-somministrazione di metformina e rucaparib. Inoltre, rucaparib è un inibitore della BCRP con valore  $IC_{50}$  che suggerisce la potenziale inibizione della BCRP e l'aumento delle esposizioni a prodotti medicinali substrati della BCRP (ad es. rosuvastatina). Non è chiara la rilevanza clinica dell'inibizione di UGT1A1 da parte di rucaparib. Si deve prestare cautela quando rucaparib è co-somministrato con i substrati di UGT1A1 (vale a dire, irinotecan) a pazienti con UGT1A1\*28 (metabolizzatrici scarse) a causa di un possibile aumento nell'esposizione a SN-38 (il metabolita attivo di irinotecan) e delle tossicità associate.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/Contracezione femminile

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare il concepimento di un figlio

mentre assumono rucaparib. Alle pazienti deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di rucaparib.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di rucaparib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In base al suo meccanismo di azione e ai dati preclinici, quando viene somministrato a una donna incinta rucaparib potrebbe causare danni fetali. Rubraca non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con rucaparib. Si raccomanda l'esecuzione di un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento nelle donne potenzialmente fertili.

### Allattamento

Non vi sono studi condotti su animali relativi all'escrezione di rucaparib nel latte materno. Non è noto se rucaparib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Rubraca non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

A causa della possibile manifestazione di reazioni avverse serie dovute a rucaparib nei lattanti allattati al seno, l'allattamento al seno è controindicato durante il trattamento con Rubraca e nelle 2 settimane successive alla dose finale (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Non esiste alcun dato relativo all'effetto di rucaparib sulla fertilità umana. In base agli studi condotti su animali, non si può escludere l'impatto sulla fertilità associato all'uso di rucaparib (vedere paragrafo 5.3). Inoltre, in base al suo meccanismo di azione, rucaparib potrebbe influire sulla fertilità umana.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rubraca altera lievemente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Una particolare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari è consigliabile per pazienti che segnalano affaticamento, nausea, o capogiri durante il trattamento con Rubraca (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni avverse manifestatesi nel  $\geq 20\%$  delle pazienti che ricevono rucaparib sono state affaticamento/astenia, nausea, aumenti dei livelli sierici di creatinina, ALT e AST, vomito, anemia, ridotto dell'appetito, disgeusia, diarrea e trombocitopenia. La maggior parte delle reazioni avverse sono state di grado da lieve a moderato (Grado 1 o 2). Reazioni avverse di grado  $\geq 3$ , manifestatesi in  $> 5\%$  delle pazienti, sono state anemia (23%), aumento dell'ALT (10%), affaticamento/astenia (9%), neutropenia (9%) e trombocitopenia (5%). La sola reazione avversa severa, manifestatasi in  $> 2\%$  delle pazienti, è stata l'anemia (5%). Le reazioni avverse che hanno determinato con maggiore frequenza la riduzione o l'interruzione della dose sono state anemia (22%), affaticamento/astenia (19%) e nausea (15%). Reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione permanente del trattamento si sono manifestate nell'8% delle pazienti, con l'astenia/affaticamento quali reazioni avverse che hanno portato all'interruzione permanente con maggiore frequenza.

### Tabella delle reazioni avverse

La frequenza di reazioni avverse è indicata dalla classificazione MedDRA per organi e sistemi (System Organ Class, SOC) a livello di terminologia convenzionale raccomandata. La frequenza delle manifestazioni delle reazioni avverse è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto rara

(< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).  
 La Tabella 2 include i dati derivati da studi clinici a braccio singolo, Studio 10, ARIEL2 e RUCAPANC, fatta eccezione per la MDS/AML, che include i dati provenienti dalla banca dati globale di sicurezza comprendente 1077 pazienti, in tutti gli studi clinici su rucaparib condotti fino ad oggi.

**Tabella 2. Elenco tabulato delle reazioni avverse secondo la classificazione MedDRA per organi e sistemi**

Classificazione MedDRA per organi e sistemi	Reazioni avverse	
	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza del grado 3 CTCAE e superiori
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	<b>Non comune</b> Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta <sup>a</sup>	<b>Non comune</b> Sindrome mielodisplastica / Leucemia mieloide acuta
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	<b>Molto comune</b> Anemia <sup>b</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup> , <b>Comune</b> Leucopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup> <b>Non comune</b> Neutropenia febbrile	<b>Molto comune</b> Anemia <sup>b</sup> <b>Comune</b> Trombocitopenia <sup>b</sup> , Neutropenia <sup>b</sup> <b>Non comune</b> Leucopenia <sup>b</sup> , Neutropenia febbrile
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<b>Molto comune</b> Ridotto dell'appetito, aumentato della creatininemia ematica <b>Comune</b> Ipercolesterolemia <sup>b</sup>	<b>Molto comune</b> Ridotto dell'appetito <b>Non comune</b> Aumentato della creatininemia ematica, Ipercolesterolemia <sup>b</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<b>Molto comune</b> Disgeusia, vertigini	<b>Non comune</b> Disgeusia, vertigini
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<b>Comune</b> Dispnea	<b>Non comune</b> Dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<b>Molto comune</b> Nausea, diarrea, vomito <b>Comune</b> Dispepsia	<b>Comune</b> Nausea, diarrea, vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	<b>Molto comune</b> Aumentato dell'alanina transaminasi, aumentato dell'aspartato transaminasi <b>Comune</b> Aumentato delle transaminasi	<b>Comune</b> Aumentato dell'alanina aminotransferasi, aumentato dell'aspartato aminotransferasi <b>Non comune</b> Aumentato delle transaminasi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<b>Molto comune</b> Reazione di fotosensibilità <b>Comune</b> Eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, prurito <sup>c</sup> <b>Non comune</b> Eruzione cutanea eritematosa, dermatite, eritrodisestesia palmo-plantare	<b>Non comune</b> Eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<b>Molto comune</b> Affaticamento <sup>d</sup> <b>Comune</b> Piressia	<b>Comune</b> Affaticamento <sup>d</sup>
---	--	---

<sup>a</sup> Il tasso di MDS/AML si basa sulla popolazione complessiva totale delle 1077 pazienti che hanno ricevuto una dose di rucaparib orale.

<sup>b</sup> Include i risultati di laboratorio

<sup>c</sup> Include prurito e prurito generalizzato

<sup>d</sup> Include affaticamento e astenia

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Tossicità ematologica*

Reazioni avverse ematologiche di anemia, trombocitopenia e neutropenia, di tutti i gradi CTCAE, sono state segnalate rispettivamente nel 43%, 22% e 17% delle pazienti. Anemia e trombocitopenia hanno determinato il ritiro della paziente nell'1,2% delle pazienti. Reazioni avverse CTCAE di grado 3 o superiore, si sono verificate nel 23% (anemia), 9% (neutropenia) e 5% (trombocitopenia) delle pazienti. Il momento di esordio delle reazioni avverse di mielosoppressione di grado 3 o superiore è stato generalmente più tardivo nel trattamento (dopo 2 o più mesi). Per la mitigazione e la gestione del rischio, vedere paragrafo 4.4.

##### *Sindrome mielodisplastica/Leucemia mieloide acuta*

La MDS/AML sono reazioni avverse gravi non comuni: tasso dello 0,5% nelle pazienti in trattamento e durante i 28 giorni di follow up di sicurezza, e dello 0,9% in tutte le pazienti, compreso il periodo di follow-up di sicurezza a lungo termine (il tasso è calcolato in base alla popolazione di sicurezza complessiva di 1077 pazienti esposte ad almeno una dose di rucaparib orale in tutti gli studi clinici). La durata della terapia con rucaparib nelle pazienti che hanno sviluppato MDS/AML variava da meno di 1 mese a circa 29 mesi. I casi erano tipiche MDS/AML secondarie correlate alla terapia antitumorale. Tutte le pazienti presentavano potenziali fattori contributivi per lo sviluppo di MDS/AML; in tutti i casi, le pazienti avevano ricevuto precedenti regimi chemioterapici contenenti platino e/o altri agenti che danneggiano il DNA. Per la mitigazione e la gestione del rischio, vedere paragrafo 4.4.

##### *Tossicità gastrointestinali*

Vomito e nausea sono stati segnalati rispettivamente nel 47% e nel 76% delle pazienti ed erano generalmente di basso grado (CTCAE grado da 1 a 3). Per la mitigazione e la gestione del rischio, vedere paragrafo 4.4.

##### *Fotosensibilità*

La fotosensibilità è stata segnalata nel 10% delle pazienti come reazioni cutanee di basso grado (CTCAE grado 1 o 2). Per la mitigazione e la gestione del rischio, vedere paragrafo 4.4.

##### *Aumenti delle transaminasi sieriche*

Aumenti delle transaminasi sieriche, prevalentemente di grado da lieve a moderato (CTCAE grado 1 o 2), sono stati osservati nel 41% delle pazienti entro le prime settimane di trattamento con rucaparib. Questi erano reversibili e raramente associati a un aumentato della bilirubina. Gli aumenti si sono normalizzati nel tempo con la continuazione del trattamento.

##### *Aumenti dei valori della creatinemia*

Aumenti della creatinina sierica, prevalentemente di grado da lieve a moderato (CTCAE grado 1 o 2), sono stati osservati nel 21% delle pazienti entro le prime settimane di trattamento con rucaparib. Gli aumenti della creatinina con il trattamento con rucaparib possono essere dovuti all'inibizione dei trasportatori renali MATE1 e MATE2-K (vedere paragrafo 4.5). Questi aumenti della creatinina sierica erano clinicamente asintomatici.

##### *Anziani*

Nelle pazienti di età  $\geq 75$  anni, le frequenze di alcune reazioni avverse sono aumentate: l'aumentato

della creatininemia, la compromissione della memoria, e le vertigini (rispettivamente 32%, 10%, e 24%) erano superiori rispetto ai pazienti di età < 75 anni (rispettivamente 20%, 1% e 17%).

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi per analizzare la farmacocinetica di rucaparib nelle pazienti pediatriche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio di Rubraca non vi è alcun trattamento specifico e i sintomi del sovradosaggio non sono stabiliti. In caso di sospetto sovradosaggio, i medici dovranno seguire misure generali di supporto e somministrare un trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX55

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Rucaparib è un inibitore degli enzimi della poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), tra cui PARP-1, PARP-2, e PARP-3, che svolgono un ruolo nella riparazione del DNA. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la citotossicità indotta da rucaparib coinvolge l'inibizione dell'attività enzimatica dei PARP e la cattura dei complessi PARP-DNA, con conseguente aumento del danno al DNA, apoptosi e morte cellulare.

Rucaparib ha dimostrato di avere, *in vitro* e *in vivo*, un'attività antitumorale nelle linee cellulari BRCA mutate mediante un meccanismo noto come letalità sintetica, in cui per la morte cellulare è necessaria la perdita di due vie di riparazione del DNA.

#### Efficacia clinica

L'efficacia di rucaparib è stata studiata in 106 pazienti in 2 studi clinici multicentrici a braccio singolo in aperto, Studio 10 e ARIEL2, su pazienti con carcinoma ovarico epiteliale BRCA mutato, delle tube di Falloppio o peritoneale primario in stadio avanzato, che era progredito dopo 2 o più chemioterapie precedenti (popolazione di efficacia primaria). L'istologia tumorale era di alto grado sieroso nel 91,5% delle pazienti, endometrioidale nel 2,8% e a istologia mista nel 4,7%. Nessuna delle pazienti ha ricevuto un trattamento pregresso con inibitori di PARP. Lo status di BRCA basato su un test locale era noto per alcune pazienti al momento dell'arruolamento. Il test per BRCA è stato eseguito retrospettivamente a livello centrale dopo l'arruolamento delle pazienti. Tutte le 106 pazienti hanno ricevuto 600 mg di rucaparib due volte al giorno. Le pazienti che sono state ricoverate per occlusione intestinale negli ultimi 3 mesi sono state escluse.

L'indicatore dell'esito di efficacia primaria consisteva nel tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR), valutato dallo sperimentatore in base ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) versione 1.1. È stata inoltre eseguita un'analisi della sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS).

Le caratteristiche della popolazione dello Studio 10 per 42 pazienti erano: età mediana 57 anni (intervallo da 42 a 84), razza bianca (83%), performance status secondo la classificazione dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (62%) o 1 (38%), carcinoma ovarico di alto grado (100%), 3 o più linee di chemioterapia precedenti (36%), mediana del tempo trascorso dalla diagnosi di carcinoma ovarico di 43 mesi [intervallo: 6-178], intervallo libero da progressione mediano dall'ultimo trattamento a base di platino di 8,0 mesi [intervallo: 6,0-116,4].

Le caratteristiche della popolazione dello studio ARIEL2 per 64 pazienti, erano: età mediana 60 anni (intervallo 33 a 80), razza bianca (75%), performance status ECOG 0 (61%) o 1 (39%), carcinoma ovarico di alto grado (100%), 3 o più linee di chemioterapia precedenti (78%), mediana del tempo trascorso dalla diagnosi di carcinoma ovarico di 53 mesi [intervallo: 22-197], intervallo libero da progressione mediano dall'ultimo trattamento a base di platino di 7,6 mesi [intervallo: 0,7-26,5].

La maggior parte della popolazione di efficacia primaria era sensibile al platino (n = 79, 74,5%); le pazienti rimanenti erano resistenti al platino (n = 20, 18,9%) o refrattarie al platino (n = 7, 6,6%). Sono state incluse le pazienti con mutazioni (g)BRCA germinale (n = 88, 83,0%) o con (s)BRCA somatico (n = 18, 17,0%).

Nel sottogruppo di 79 pazienti sensibili al platino, l'intervallo libero da progressione dopo l'ultima dose di platino era  $\geq 6-12$  mesi per 55 (69,6%) pazienti e  $> 12$  mesi per 24 (30,4%) pazienti. Le pazienti sensibili al platino avevano ricevuto 2 (n = 47, 59,5%), 3 (n = 28, 35,4%) o  $> 3$  (n = 4, 5,1%) linee chemioterapiche a base di platino precedenti. La percentuale di pazienti sensibili al platino con mutazioni gBRCA e sBRCA era paragonabile alla popolazione di efficacia primaria rispettivamente per n = 66 (83,5%) e n = 13 (16,5%).

I risultati di efficacia provenienti da tutte le pazienti trattate sono riassunti alla Tabella 3.

**Tabella 3. Sintesi degli esiti di efficacia primari di pazienti con carcinoma ovarico BRCA mutato che hanno ricevuto 600 mg di rucaparib due volte al giorno e due o più regimi chemioterapici precedenti analizzato dallo sperimentatore sulla base della valutazione della risposta**

	<b>Efficacia primaria N = 106</b>	<b>Sensibili al platino N = 79</b>
Tasso di risposta obiettiva (ORR) N % (IC al 95%)	58 54,7 (44,8, 64,4)	51 64,6 (53,0, 75,0)
Risposta completa %	8,5	10,1
Risposta parziale %	46,2	54,4
Mediana della durata della risposta <sup>a</sup> - giorni (IC al 95%) <sup>b</sup>	288 (202-392)	294 (224-393)
Mediana della sopravvivenza libera da progressione - giorni (IC al 95%)	289 (226-337)	332 (255-391)
N censurate (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Sopravvivenza globale mediana - mesi (IC al 95%)	NA (21,7-NA)	NA (NA-NA)
N censurate (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

<sup>a</sup>. La durata mediana della risposta è determinata dalle pazienti che presentavano una risposta obiettiva al tumore secondo le linee guida RECIST, in seguito al trattamento con rucaparib.  
NA: Non raggiunta.  
IC: Intervallo di confidenza

Quattro (5,1%) delle 79 pazienti sensibili al platino hanno manifestato nel complesso una progressione della malattia come miglior risposta. L'ORR era simile nelle pazienti con carcinoma ovarico BRCA mutato germinale o somatico e in quelle con una mutazione nei geni BRCA1 o BRCA2.

L'ORR, basata su una revisione indipendente della radiologia sulla popolazione sensibile al platino, è

stata pari a 42/79, 53,2% (IC al 95% [41,6-64,5]).

Per la popolazione resistente al platino (N = 20), l'ORR basata sulla revisione dello sperimentatore, è stata pari al 35,0% (IC al 95% [15,4, 59,2]), con un tasso di risposta completa pari al 5,0% e un tasso di risposta parziale pari al 30,0%. La durata mediana della risposta è stata di 196 giorni (IC al 95% [113 - NA]). La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 282 giorni (IC 95% [218-335]) e la sopravvivenza globale mediana è stata 18,8 mesi (IC al 95% [12,9-NA]).

Per la popolazione refrattaria al platino (N = 7), non ci sono stati soggetti suscettibili di risposta. La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 162 giorni (IC al 95% [51-223]). La sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta in questa popolazione.

### Elettrofisiologia cardiaca

L'analisi del prolungamento dell'intervallo QTcF in base alla concentrazione è stata effettuata usando i dati di 54 pazienti con un tumore solido a cui è stato somministrato rucaparib in modo continuativo in dosi che variavano da 40 mg una volta al giorno a 840 mg due volte al giorno (1,4 volte la dose raccomandata approvata). Allo stato stazionario mediano  $C_{max}$  previsto dopo 600 mg di rucaparib due volte al giorno, l'aumentato dell'intervallo QTcF rispetto al basale previsto era di 11,5 msec (IC 90%: 8,77-14,2 msec). Pertanto, il rischio di un aumentato del QTcF clinicamente significativo dal basale (ossia > 20 msec) è basso.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha revocato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rubraca in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel carcinoma ovarico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le esposizioni plasmatiche di rucaparib, misurate mediante  $C_{max}$  e AUC, alle dosi valutate (da 40 a 500 mg al giorno, da 240 a 840 mg due volte al giorno) erano approssimativamente proporzionali alla dose. Lo stato di equilibrio è stato ottenuto dopo 1 settimana di somministrazione. Dopo ripetute somministrazioni due volte al giorno, l'accumulo basato sull'AUC variava da 3,5 a 6,2 parti di uguale numerosità.

### Assorbimento

Nelle pazienti affette da tumore, dopo l'assunzione di 600 mg di rucaparib due volte al giorno la media dello stato di equilibrio  $C_{max}$  era 1940 ng/ml e l' $AUC_{0-12h}$  era 16900 h-ng/ml, con  $T_{max}$  di 1,9 ore. La biodisponibilità orale assoluta media dopo una singola dose orale di 12-120 mg di rucaparib era pari al 36%. La biodisponibilità orale assoluta a 600 mg non è stata determinata. Nelle pazienti affette da tumore, dopo un pasto ad alto contenuto lipidico la  $C_{max}$  è aumentata del 20% e la  $AUC_{0-24h}$  del 38%, mentre il  $T_{max}$  è stato posticipato di 2,5 ore, rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno. L'effetto del cibo sulla PK non è stato considerato clinicamente significativo. Rubraca può essere somministrato con o senza cibo.

### Distribuzione

A livelli di concentrazione terapeutici, *in vitro* il legame proteico di rucaparib nel plasma umano è pari al 70,2%. Rucaparib si distribuisce perlopiù negli eritrociti, con un rapporto di concentrazione sangue-plasma di 1,83. Nelle pazienti con tumore, a seguito di una singola dose endovenosa di 12-40 mg, allo

stato di equilibrio rucaparib presentava un volume di distribuzione variabile da 113 a 262 L.

### Biotrasformazione

*In vitro*, rucaparib viene metabolizzato principalmente dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP1A2 e dal CYP3A4. In un'analisi della PK di popolazione non è stata osservata alcuna differenza PK clinicamente rilevante tra le pazienti con fenotipi di CYP2D6 diversi (incluse le metabolizzatrici scarse, n = 9; le metabolizzatrici intermedie, n = 71; le metabolizzatrici normali, n = 76; e le metabolizzatrici ultra-rapide, n = 4) o le pazienti con fenotipi di CYP1A2 diversi (incluse le metabolizzatrici normali, n = 28; le iperinduttrici, n = 136). I risultati dovranno essere interpretati con attenzione a causa della limitata presenza di alcuni sottogruppi fenotipici.

### Eliminazione

L'emivita media ( $t_{1/2}$ ) variava da 17 a 19 ore, dopo una dose singola di rucaparib da 600 mg. La clearance variava da 13,9 a 18,4 L/ora, dopo una dose singola endovenosa di rucaparib da 12-40 mg.

### Interazioni farmacologiche

*In vitro*, rucaparib ha dimostrato di essere un substrato della P-gp e di BCRP, ma non un substrato dei trasportatori della captazione renale OAT1, OAT3 e OCT2, o dei trasportatori epatici OAPT1B1 e OATP1B3. Non si può escludere un effetto degli inibitori di P-gp e BCRP sulla PK di rucaparib.

*In vitro*, rucaparib ha inibito in modo reversibile CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A, e in misura minore CYP2C8, CYP2D6 e UGT1A1. A esposizioni clinicamente rilevanti, rucaparib ha indotto il CYP1A2 e ridotto l'attività di CYP2B6 e CYP3A4 negli epatociti umani.

*In vitro*, rucaparib è un potente inibitore di MATE1 e MATE2-K, un moderato inibitore di OCT1 e un debole inibitore di OCT2. A esposizioni cliniche, rucaparib non ha inibito l'attività della pompa di esportazione dei sali biliari (Bile Salt Export Pump, BSEP) né di OATP1B1, OATP1B3, OAT1 e OAT3. A esposizioni cliniche, non si può completamente escludere l'inibizione di MRP4 di rucaparib. All'esposizione clinica di rucaparib, *in vitro* non è stata osservata alcuna interazione con MRP2 o MRP3, tuttavia, a concentrazioni superiori alle  $C_{max}$  plasmatiche osservate di rucaparib sono state osservate lievi attivazioni e inibizioni bifasiche di MRP2 e un'inibizione della MRP3 dipendente dalla concentrazione. La rilevanza clinica delle interazioni con MRP2 e MRP3 a livello intestinale è non nota. *In vitro*, rucaparib è un inibitore dei trasportatori di efflusso di P-gp e BCRP. Non si può escludere una potenziale inibizione di BCRP *in vivo*. *In vivo* non è stata osservata alcuna inibizione significativa della P-gp (paragrafo 4.5).

I risultati dell'analisi della PK di popolazione suggeriscono che la co-somministrazione di inibitori della pompa protonica (IPP) è improbabile che produca un impatto significativo sulla PK di rucaparib. Non si può giungere ad una chiara conclusione per quanto riguarda l'effetto della co-somministrazione di rucaparib e IPP, poiché il livello della dose e il tempo di somministrazione non sono stati documentati in dettaglio per quanto riguarda gli IPP.

### Farmacocinetica in popolazioni particolari

#### *Età, etnia e peso corporeo*

In base all'analisi della PK di popolazione, non è stata individuata alcuna correlazione clinicamente significativa tra stato di equilibrio previsto per l'esposizione ed età, etnia e peso corporeo della paziente. Le pazienti incluse nello studio della PK di popolazione erano di età compresa tra 21 e 86 anni (58% < 65 anni, 31% 65-74 anni e 11% > 75 anni), l'82% era di etnia caucasica e presentavano un peso corporeo tra 41 e 171 kg (73% con peso corporeo > 60 kg).

#### *Insufficienza epatica*

Non è stato condotto alcuno studio formale di rucaparib in pazienti con insufficienza epatica. È stata eseguita un'analisi della PK di popolazione per valutare l'effetto della compromissione epatica sulla

clearance di rucaparib in pazienti che ricevono 600 mg di rucaparib due volte al giorno. Non è stata osservata alcuna differenza clinicamente importante tra le 34 pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale  $\leq$  limite superiore della norma [LSN]) e AST  $>$  LSN o bilirubina totale  $>$  1,0-1,5 volte il LSN e qualsiasi AST) e le 337 pazienti con funzionalità epatica normale. I dati clinici disponibili relativi a pazienti con insufficienza epatica moderata o severo sono limitati (vedere paragrafo 4.2).

#### *Insufficienza renale*

Non è stato condotto alcuno studio formale di rucaparib in pazienti con insufficienza renale. È stata eseguita un'analisi della PK di popolazione per valutare l'effetto della compromissione renale sulla clearance di rucaparib in pazienti che ricevono 600 mg di rucaparib due volte al giorno. Le pazienti con compromissione renale lieve (N = 149; ClCr tra 60 e 89 ml/min, stimata con il metodo di Cockcroft-Gault) e quelle con compromissione renale moderata (N = 76; ClCr tra 30 e 59 ml/min) presentavano un'AUC allo stato di equilibrio superiore di circa il 15% e il 33%, rispettivamente, rispetto alle pazienti con funzionalità renale normale (N = 147; ClCr superiore o uguale a 90 ml/min). Le caratteristiche farmacocinetiche di rucaparib in pazienti con ClCr inferiore a 30 ml/min o in terapia dialitica non sono note (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicologia generale

I risultati degli studi tossicologici preclinici effettuati con rucaparib orale sono stati generalmente coerenti con gli eventi avversi osservati negli studi clinici. Negli studi di tossicità per dosi ripetute con durata fino a 3 mesi nei ratti e nei cani, gli organi bersaglio sono stati i sistemi gastrointestinale, emopoietico e linfopoietico. Questi risultati si sono manifestati a esposizioni inferiori a quelle osservate nelle pazienti trattate alla dose raccomandata e sono stati ampiamente reversibili entro 4 settimane dalla cessazione della somministrazione. *In vitro*, il  $CI_{50}$  di rucaparib rispetto al gene correlato con etere-à-go-go umano (hERG) è stato di 22,6  $\mu$ M, che è circa 13 volte superiore alla  $C_{max}$  nei pazienti alla dose raccomandata.

La somministrazione endovenosa di rucaparib nei ratti e nei cani ha indotto effetti cardiaci ad una  $C_{max}$  elevata (5,4-7,3 volte più alta rispetto ai pazienti), ma non a una  $C_{max}$  inferiore (1,3-3,8 volte superiore rispetto ai pazienti). Non sono stati osservati effetti cardiaci con la somministrazione orale di rucaparib negli studi di tossicità a dose ripetuta a una  $C_{max}$  di rucaparib paragonabile a quella osservata nei pazienti. Sebbene non sia stato osservato alcun effetto cardiaco dopo la somministrazione orale, in base ai risultati degli studi con somministrazione endovenosa e ai margini di sicurezza, non si possono escludere gli effetti cardiaci nei pazienti, quando rucaparib viene somministrato per via orale.

#### Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con rucaparib.

#### Genotossicità

Rucaparib non è risultato mutageno in un saggio di mutazione batterica inversa (Ames). Rucaparib ha indotto aberrazioni cromosomiche strutturali nel saggio *in vitro* di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

#### Tossicità riproduttiva

In uno studio sullo sviluppo embrionofetale nei ratti, rucaparib è stato associato a perdite post impianto a esposizioni pari a circa 0,04 volte la AUC umana alla dose raccomandata.

Non sono stati condotti studi di fertilità con rucaparib. In studi di tossicologia generale di 3 mesi nei ratti e nei cani, non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile a esposizioni variabili da 0,09 a 0,3 volte la AUC umana alla dose raccomandata. Non si può escludere un probabile

rischio, in base al margine di sicurezza osservato. Inoltre, secondo il suo meccanismo di azione, rucaparib può avere il potenziale di compromettere la fertilità negli esseri umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Amido sodico glicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rubrica compresse rivestite con film da 200 mg

##### *Rivestimento della compressa*

Alcol polivinilico (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000(E1521)  
Talco (E553b)  
Lacca di alluminio contenente blu brillante FCF (E133)  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

#### Rubrica compresse rivestite con film da 250 mg

##### *Rivestimento della compressa*

Alcol polivinilico (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talco (E553b)

#### Rubrica compresse rivestite con film da 300 mg

##### *Rivestimento della compressa*

Alcol polivinilico (E1203)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000 (E1521)  
Talco(E553b)  
Ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in HDPE, con chiusura con sigillo in polipropilene (PP) ad induzione, contenente 60

compresse. Ogni cartone contiene un flacone.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Clovis Oncology UK Ltd.  
Sheraton House, Castle Park  
Cambridge  
CB3 0AX  
Regno Unito

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Ltd  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
REGNO UNITO

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro il 22 marzo 2018

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia di rucaparib nel trattamento del carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio CO-338-043 (ARIEL4), uno studio di Fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato, atto a valutare l'efficacia e la sicurezza di rucaparib rispetto alla chemioterapia nel trattamento del carcinoma ovarico in recidiva.	Tempistica: 2° trimestre 2023