ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rubraca compresse rivestite con film da 200 mg

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

Rubraca compresse rivestite con film da 250 mg

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

Rubraca 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.

Rubraca, compressa rivestita con film da 200 mg

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

Rubraca, 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".

Rubraca, 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

Rubraca è indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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.

Le pazienti dovrebbero iniziare il trattamento con Rubraca non oltre 8 settimane dopo il completamento della dose finale del regime chemioterapico contenente platino.

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 (vedere Tabella 2).

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

Ridotto della dose	Dose
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)

Tabella 2. Gestione terapeutica – innalzamento emergente di AST/ ALT

Grado di aumento di AST/ ALT	Gestione
Grado 3 senza altri sintomi di disfuzione epatica	Eseguire settimanalmente il pannello epatico (LFT- test di funzionalità epatica) fino alla risoluzione ad un grado ≤ 2 Continuare rucaparib purché si abbiano valori della bilirubina < LSN e fosfatasi alcalina < 3 x LSN Interrompere il trattamento se i livelli di AST/ ALT non si riducono entro 2 settimane ad un grado ≤ 2; successivamente iniziare nuovamente rucaparib alla stessa

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	dose o ad una dose ridotta
Grado 4	Interrompere rucaparib fino a che i valori scendano ad un grado ≤ 2; dopodiché riavviare rucaparib con una dose ridotta e monitorare settimanalmente la funzionalità epatica per 3 settimane

Popolazioni speciali

Anziani
Per le pazienti anziane (età ≥ 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 ≥ 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 o moderata non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafo 5.2). In pazienti con insufficienza epatica moderata, la funzionalità epatica e le reazioni avverse devono essere attentamente monitorate. Non vi sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa (ovvero con valori di bilirubina totale superiori a 3 volte il limite superiore della norma [LSN]), 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 severa (CLcr inferiore a 30 mL/min), di conseguenza l'impiego di rucaparib in tali pazienti non è raccomandato. Nelle pazienti con insufficienza renale severa, rucaparib può essere utilizzato unicamente se il potenziale beneficio supera il rischio. In pazienti con insufficiena renale moderata o severa la funzionalità renale e le reazioni avverse devono essere attentamente monitorate.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (≤ CTCAE di grado 1) dovute a una chemioterapia precedente. Per la gestione delle citopenie evidenziate all'emocromo devono essere attuate terapie di supporto e seguite le linee guida istituzionali per il trattamento dell'anemia e della neutropenia. Rubraca deve essere interrotto o si deve ridurne 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

Casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (MDS/AML), inclusi quelli ad esito fatale, sono stati segnalati in pazienti trattate con rucaparib. La durata della terapia con rucaparib in pazienti che hanno sviluppato una MDS/AML era variabile, da < 2 mesi a > 4 anni.

Se si sospetta una MDS/AML, la paziente deve essere inviata 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-HT3, il desametasone, l'aprepitant e il fosaprepitant, che possono inoltre essere presi in considerazione per l'uso profilattico (ovvero, preventivo) prima di iniziare Rubraca. È importante gestire questi eventi in maniera proattiva per evitare eventi prolungati o più gravi di nausea/ vomito che potrebbero comportare altre complicazioni, quali disidratazione o ricovero in ospedale.

Occlusione intestinale

Negli studi clinici sono stati osservati casi di occlusione intestinale nelle pazienti con carcinoma ovarico trattate con rucaparib; il 4,5% delle pazienti ha manifestato un evento grave di occlusione intestinale, con esito fatale in meno dello 0,1%. La patologia preesistente può contribuire allo sviluppo dell'occlusione intestinale nelle pazienti con carcinoma ovarico. In un eventuale caso sospetto di occlusione intestinale, è necessario eseguire una valutazione diagnostica tempestiva e sottoporre la paziente a trattamento adeguato.

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).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

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

Negli studi 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, BCRP e P-gp sono stati valutati con dosi orali singole di sonde sensibili (caffeina, S-warfarin, omeprazolo, midazolam, rosuvastatina e digossina, rispettivamente). È stato inoltre valutato l'effetto di rucaparib sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali in terapia combinata (etinilestradiolo e levonorgestrel) 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 e indebolisce lievemente la BCRP 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 aumentato 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 aumentato 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 aumentato 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.

Contraccettivi orali
Per l'etinilestradiolo, rucaparib ha prodotto un aumento della C_{max} di 1,09 volte (IC 90%: da 0,94 a 1,27) e dell'AUC_{inf} di 1,43 volte (IC 90%: da 1,15 a 1,77). Per levonorgestrel, rucaparib ha prodotto un aumento della C_{max} di 1,19 volte (IC 90%: da 1,00 a 1,42) e dell'AUC_{inf} di 1,56 volte (IC 90%: da 1,33 a 1,83). Non è considerato necessario alcun aggiustamento del dosaggio per la co-somministrazione dei contraccettivi orali.

Substrati della BCRP
Per la rosuvastatina, rucaparib ha prodotto un aumento della C_{max} di 1,29 volte (IC 90%: da 1,07 a 1,55) e dell'AUC_{inf} di 1,35 volte (IC 90%: da 1,17 a 1,57). Non è considerato necessario alcun aggiustamento del dosaggio per la co-somministrazione di prodotti medicinali substrati della BCRP.

Substrati della P-gp
Rucaparib non ha dimostrato alcun effetto sulla C_{max} della digossina, incrementandone 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 MATE-1 e MATE2-K, un moderato inibitore di OCT1 e un debole inibitore di OCT2. Dato che l'inibizione di tali trasportatori potrebbe diminuire l'eliminazione renale della metformina e la ridotto della sua captazione epatica, si raccomanda cautela nella co-somministrazione di metformina e rucaparib. 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/Contraccezione 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'utilizzo di un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di rucaparib . (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di rucaparib in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Il profilo generale di sicurezza di rucaparib si basa su dati ricavati in studi clinici da 1169 pazienti con carcinoma ovarico trattate in monoterapia con rucaparib.

Reazioni avverse manifestatesi nel ≥ 20% delle pazienti che ricevono rucaparib sono state nausea, affaticamento/astenia, vomito, anemia, dolore addominale, disgeusia, aumento dell'ALT, aumento dell'AST, riduzione dell'appetito, 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 ≥ 3, manifestatesi in > 5% delle pazienti sono state anemia (23%), aumento dell'ALT (10%), affaticamento/ astenia (10%), neutropenia (9%) e trombocitopenia (7%) . La sola reazione avversa grave, manifestatasi in > 2% delle pazienti, è stata l'anemia (6%).

Le reazioni avverse che hanno determinato con maggiore frequenza la riduzione o l'interruzione della dose sono state anemia (21%), affaticamento/astenia (16%), nausea (15%), trombocitopenia (15%), vomito (11%) e aumento dell'AST/ALT (9%). Reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione permanente del trattamento si sono manifestate nel 18% delle pazienti, le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione permanente con maggiore frequenza sono state trombocitopenia, nausea, anemia e affaticamento/astenia. .

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 (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a < 1/10); non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (da ≥ 1/10.000 a < 1/1000); molto rara (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Elenco tabulato delle reazioni avverse secondo la classificazione MedDRA per organi e sistemi

	Reazioni avverse

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione MedDRA per organi e sistemi	Frequenza di tutti i gradi CTCAE	Frequenza del grado 3 CTCAE e superiori
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (cisti e polipi compresi)	**Comune** Sindrome mielodisplastica / Leucemia mieloide acuta [a]	**Comune** Sindrome mielodisplastica / Leucemia mieloide acuta [a]
Patologie del sistema emolinfopoietico	**Molto comune** Anemia [b], trombocitopenia [b], neutropenia [b], **Comune** Leucopenia [b], linfopenia [b], neutropenia febbrile	**Molto comune** Anemia [b] **Comune** Trombocitopenia [b], Neutropenia [b], Neutropenia febbrile, leucopenia [b] Linfopenia [b]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	**Molto comune** Riduzione dell'appetito, Aumento della creatinina ematica [b] **Comune** Ipercolesterolemia [b] Disidratazione	**Comune** Riduzione dell'appetito, Disidratazione **Non comune** Aumento della creatinina ematica [b], Ipercolesterolemia [b]
Patologie del sistema immunitario	**Comune** Ipersensibilità [c]	**Non comune** Ipersensibilità [c]
Patologie del sistema nervoso	**Molto comune** Disgeusia, vertigini	**Non comune** Disgeusia, vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	**Molto comune** Dispnea	**Non comune** Dispnea
Patologie gastrointestinali	**Molto comune** Nausea, diarrea, vomito, dispepsia, dolore addominale **Comune** Occlusione intestinale [d]	**Comune** Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, occlusione intestinale [d] **Non comune** Dispepsia
Patologie epatobiliari	**Molto comune** Aumentato dell'alanina transaminasi, aumentato dell'aspartato transaminasi **Comune** Aumentato delle transaminasi [b]	**Comune** Aumento dell'alanina aminotransferasi/ Aumento dell'aspartato aminotransferasi **Non comune** Aumento delle transaminasi [b]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	**Molto comune** Reazione di fotosensibilità **Comune** Eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, eritrodisestesia palmo-plantare, eritema	**Non comune** Reazione di fotosensibilità, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, eritrodisestesia palmo-plantare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	**Molto comune** Affaticamento [e], Piressia	**Comune** Affaticamento [e] **Non comune** Piressia

[a] Il tasso di MDS/AML si basa sulla popolazione complessiva totale delle 2972 pazienti che hanno ricevuto una dose di rucaparib orale.
[b] Include i risultati di laboratorio
[c] Gli eventi più comuni osservati comprendono ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco e gonfiore/edema del viso e degli occhi.
[d] Include occlusione intestinale, occlusione dell'intestino crasso e occlusione dell'intestino tenue
[e] Include affaticamento, astenia e letargia

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 45%, 26% e 18% delle pazienti. Trombocitopenia e anemia hanno determinato l'interruzione del trattamento nell'1,7% e 1,7% delle pazienti. Reazioni avverse CTCAE di grado 3 o superiore, si sono verificate nel 23% (anemia), 9% (neutropenia) e 7% (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 (0,5%) che si verificano nelle pazienti in trattamento e durante i 28 giorni di follow-up di sicurezza, e comuni (1,0%) 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 2972 pazienti esposte ad almeno una dose di rucaparib orale in tutti gli studi clinici). Nello studio di fase 3 controllato con chemioterapia (ARIEL4) e nello studio di fase 3 controllato con placebo (ARIEL3), l'incidenza di MDS/AML in corso del trattamento nelle pazienti che hanno ricevuto rucaparib è stata rispettivamente del 3,0% e dell'1,6%. Sebbene non siano stati segnalati casi durante il trattamento nelle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia o placebo, sono stati segnalati quattro casi in pazienti trattate con placebo durante il follow-up di sicurezza a lungo termine. 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 41% e nel 72% delle pazienti ed erano generalmente di basso grado (CTCAE grado da 1 a 3). Il dolore addominale (termini combinati dolore addominale, dolore addominale basso, dolore addominale alto) è stato segnalato nel 40,5% delle pazienti trattate con rucaparib, ma è stato un effetto molto comune (34%) anche nelle pazienti trattate con placebo, molto probabilmente in relazione alla patologia sottostante. Per la mitigazione e la gestione del rischio, vedere paragrafo 4.4.

Fotosensibilità
La fotosensibilità è stata segnalata nel 12% delle pazienti come reazioni cutanee di basso grado (CTCAE grado 1 o 2) e da 2 pazienti (0,2%) come reazione ≥ CTCAE grado 3. Per la mitigazione e la gestione del rischio, vedere paragrafo 4.4.

Aumenti delle transaminasi sieriche (AST/ALT)
Eventi legati agli aumenti di alanina transaminasi (ALT) e aspartato transaminasi (AST) sono stati osservati nel 37% (tutti i gradi) e nel 10% (≥ CTCAE grado 3) delle pazienti. Tali eventi si sono verificati entro le prime settimane di trattamento con rucaparib, erano reversibili e raramente associati a un aumentato della bilirubina. Sono stati osservati un aumento dell'ALT nel 34,6% (tutti i gradi) e nel 9,6% (≥ CTCAE grado 3) delle pazienti, un aumento dell'AST nel 31,7% (tutti i gradi) e nel 2,5% (≥ CTCAE grado 3) delle pazienti, e un aumento dell'ALT e dell'AST nel 28,9% (tutti i gradi) e nel 2,0% (≥ CTCAE grado 3) delle pazienti. Nessun evento ha soddisfatto i criteri della Legge di Hy che è un indicatore delle lesioni del fegato farmaco-indotte. Potrebbe essere necessario gestire gli aumenti dei valori di AST/ALT con l'interruzione della terapia e/o la riduzione della dose come indicato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2). La maggior parte delle pazienti ha potuto continuare il trattamento con rucaparib, con o senza modifica della terapia, senza episodi ricorrenti di anomalie LFT di Grado ≥ 3.

Aumenti dei valori della creatininemia
Aumenti della creatinina sierica, prevalentemente di grado da lieve a moderato (CTCAE grado 1 o 2), sono stati osservati nel 19% delle pazienti entro le prime settimane di trattamento con rucaparib. Otto

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti (0,7%) hanno riferito una reazione CTCAE di grado 3. 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 sono stati clinicamente asintomatici.

Anziani
Nelle pazienti di età ≥ 75 anni, le frequenze di alcune reazioni avverse sono aumentate: aumento della creatinina ematica (33%), le vertigini (19%), il prurito (14%) e la compromissione della memoria (4%) erano superiori rispetto alle pazienti di età < 75 anni (rispettivamente 18%, 13%, 9% e 1%).

Pazienti con insufficienza renale
Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr pari a 30-59 mL/min), la frequenza di alcune reazioni avverse di grado di gravità 3 o superiore è aumentata: l'anemia (31%), la trombocitopenia (10%) e l'affaticamento/ astenia (13%) e aumento combinato di AST/ALT (12%) erano superiori rispetto alle pazienti con funzione renale normale (CLcr > 90 mL/min) (rispettivamente 21%, 5%, 8% e 7%).

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: L01XK03

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 aumentato 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. Si è osservata una maggiore citotossicità e attività antitumorale indotta da rucaparib nelle linee cellulari tumorali con deficit di BRCA 1/2 e altri geni riparatori del DNA. Rucaparib ha dimostrato di ridurre la crescita tumorale nei modelli murini di xenograft del carcinoma umano con o senza deficit di BRCA.

Efficacia clinica

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Terapia di mantenimento per il carcinoma ovarico ricorrente
L'efficacia di rucaparib è stata esaminata nello studio clinico ARIEL3, uno studio multicentrico in doppio cieco condotto su 564 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio o peritoneale primario ricorrente in risposta dopo chemioterapia a base di platino, randomizzate (2:1) ad assumere Rubraca compresse 600 mg per via orale due volte al giorno (n=375) o placebo (n=189). Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia o al raggiungimento di una tossicità inaccettabile. Tutte le pazienti avenano ottenuto una risposta (completa o parziale) alla più recente chemioterapia a base di platino e il loro antigene tumorale 125 (CA-125) era inferiore al limite superiore della norma (LSN). Le pazienti sono state randomizzate entro 8 settimane dal completamento della chemioterapia a base di platino e non era permessa nessuna altra terapia di mantenimento. Le pazienti non dovevano aver assunto rucaparib o altri inibitori PARP in precedenza. La randomizzazione è stata stratificata in base alla risposta migliore all'ultimo trattamento con platino (completa o parziale), al tempo alla progressione dopo la penultima terapia con platino (da 6 a ≤ 12 mesi e > 12 mesi) e allo stato del biomarcatore tumorale (tBRCA, deficit di ricombinazione omologa non-BRCA [nbHRD] e biomarcatore negativo).

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS) valutata dallo sperimentatore in base ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) versione 1.1. La PFS valutata tramite revisione radiologica indipendente in cieco era un endpoint secondario di efficacia.

L'età media era 61 anni (intervallo da 36 a 85 anni); la maggior parte delle pazienti era di razza bianca (80%) e tutte presentavano un performance status di 0 o 1 secondo la classificazione dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Il tumore primario era ovarico (84%) nella maggior parte delle pazienti; la maggioranza delle pazienti (95%) presentava istologia sierosa e il 4% delle pazienti riportava istologia endometrioide. Tutte le pazienti erano state sottoposte in precedenza ad almeno due trattamenti chemioterapici a base di platino (intervallo: da 2 a 6) e il 28% delle pazienti era stata sottoposta ad almeno tre trattamenti chemioterapici a base di platino. Il 32% delle pazienti aveva ottenuto una risposta completa (CR) alla terapia più recente. L'intervallo di sopravvivenza libera da progressione dopo ilpenultimo ciclo con terapia a base di platino era 6-12 mesi nel 39% delle pazienti e > 12 mesi nel 61% delle pazienti. Una terapia antecedente con bevacizumab era riferita dal 22% delle pazienti che ha assunto rucaparib e dal 23% delle pazienti che assunto placebo. I dati demografici, le caratteristiche della malattia e la storia di terapia al baseline erano generalmente ben bilanciati tra il braccio di rucaparib e quello del placebo.

Nessuna delle pazienti era stata sottoposta in precedenza a terapia con PARP-inibitore. Di conseguenza, l'efficacia di Rubraca nelle pazienti sottoposte precedentemente a terapia con PARP-inibitore nel programma di mantenimento non è stata studiata e non può essere estrapolata dai dati disponibili.

I campioni di tessuto tumorale di tutte le pazienti (N=564) sono stati analizzati in maniera centralizzata per determinare uno stato di positività HRD (definito dalla presenza di una mutazione deleteria dei geni BRCA [tBRCA] o alta perdita di eterozigosi). I campioni ematici del 94% (186/196) delle pazienti con tBRCA sono stati valutati tramite un test germinale BRCA (gBRCA). In base ai risultati, il 70% (130/186) delle pazienti con tBRCA presentava una mutazione gBRCA e il 30% (56/186) una mutazione somatica di BRCA.

ARIEL3 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nelle pazienti randomizzate a rucaparib rispetto al placebo nella popolazione ITT e nei sottogruppi HRD e tBRCA. La valutazione IRR per la popolazione ITT supportava l'endpoint primario. Al momento dell'analisi della PFS, i dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi (22% degli eventi). I risultati di efficacia sono riassunti in Tabella 4 e Figura 1.

Tabella 4. Risultati di efficacia di ARIEL3

Parametro	Valutazione dello sperimentatore		IRR

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Rucaparib	Placebo		Rucaparib	Placebo
Popolazione ITT [a]					
N. pazienti	375	189		375	189
N. eventi PFS (%)	234 (62%)	167 (88%)		165 (44%)	133 (70%)
PFS, mediana in mesi (95% IC)	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 (95% IC)	0,36 (0,30, 0,45)			0,35 (0,28, 0,45)	
p-value [b]	< 0,0001			< 0,0001	
Gruppo HRD [c]					
N. pazienti	236	118		236	118
N. eventi PFS (%)	134 (57%)	101 (86%)		90 (38%)	74 (63%)
PFS, mediana in mesi (95% IC)	13,6 (10,9, 16,2)	5,4 (5,1, 5,6)		22,9 (16,2, NR)	5,5 (5,1, 7,4)
HR (95% IC)	0,32 (0,24, 0,42)			0,34 (0,24, 0,47)	
p-value [b]	< 0,0001			< 0,0001	
Gruppo tBRCA [d]					
N. pazienti	130	66		130	66
N. eventi PFS (%)	67 (52%)	56 (85%)		42 (32%)	42 (64%)
PFS, mediana in mesi (95% IC)	16,6 (13,4, 22,9)	5.4 (3,4, 6,7)		26,8 (19,2, NR)	5,4 (4,9, 8,1)
HR (95% IC)	0,23 (0,16, 0,34)			0,20 (0,13, 0,32)	
p-value [b]	< 0,0001			< 0,0001	
Gruppo non-BRCA LOH+					
N. pazienti	106	52		106	52
N. eventi PFS (%)	67 (63%)	45 (87%)		48 (45%)	32 (62%)
PFS, mediana in mesi (95% IC)	9,7 (7,9, 13,1)	5.4 (4,1, 5,7)		11,1 (8,2, NR)	5,6 (2,9, 8,2)
HR (95% IC)	0,44 (0,29, 0,66)			0,554 (0,35, 0,89)	
p-value [b]	< 0,0001			0,0135	
Gruppo non-BRCA LOH-					
N. pazienti	107	54		107	54
N. eventi PFS (%)	81 (73%)	50 (93%)		63 (59%)	46 (85%)
PFS, mediana in mesi (95% IC)	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 (95% IC)	0,58 (0,40, 0,85)			0,47 (0,31, 0,71)	
p-value [b]	0,0049			0,0003	

a. Tutte le pazienti randomizzate.
b. p-value a due code
c. Il deficit di ricombinazione omologa comprende tutte le pazienti con una mutazione deleteria o somatica dei geni BRCA oppure non-tBRCA con perdita elevata di eterozigosi in seguito a determinazione del saggio dello studio.
d. Il tBRCA comprende tutte le pazienti con una mutazione deleteria o somatica dei geni BRCA in seguito a determinazione dello studio.

NR: Non raggiunto

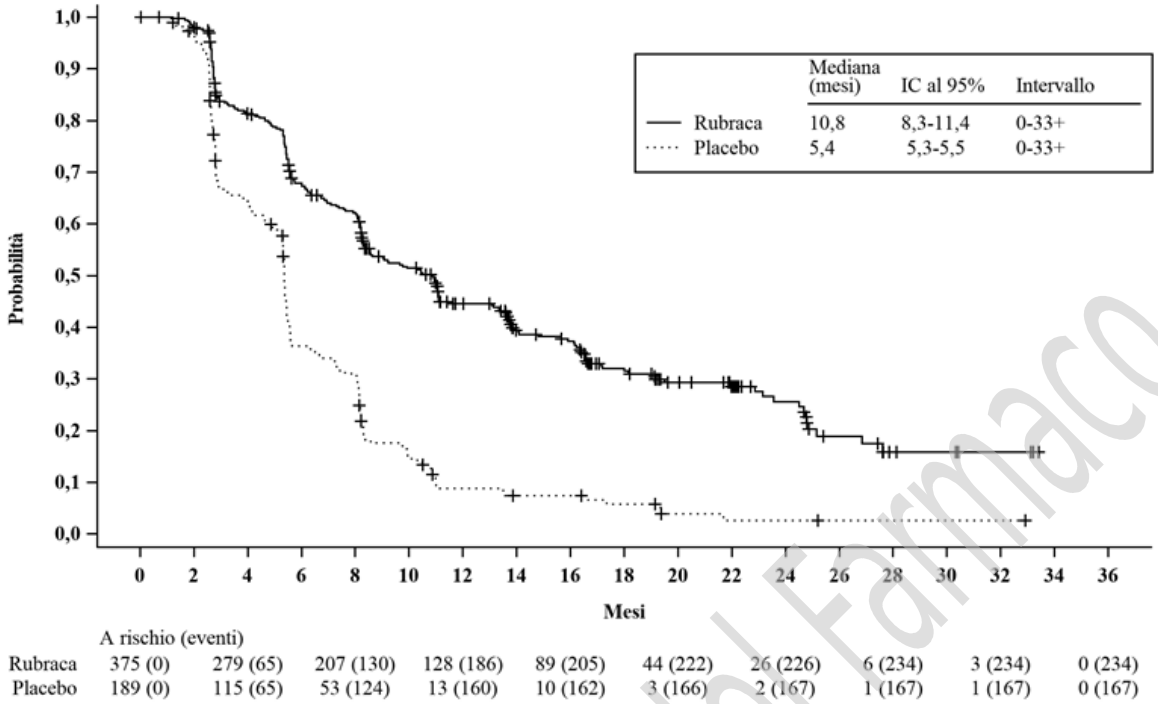
IC: Intervallo di confidenza

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier del PFS in ARIEL3 in base alla valutazione dello sperimentatore: popolazione ITT



Nella popolazione ITT, il 38% delle pazienti (141/375) nel gruppo di rucaparib e il 35% delle pazienti (66/189) nel gruppo del placebo presentavano una malattia misurabile al baseline. In un'analisi esplorativa di questo sottogruppo è stata osservata una risposta nel 18% (95% IC 12% – 26%) delle pazienti (n=26) che assumevano rucaparib rispetto all'8% (95% IC 3% – 17%) delle pazienti (n=5) nel gruppo del placebo (p-value a due code = 0,0069), tra cui 10 pazienti (7%) nel gruppo di rucaparib che avevano ottenuto una remissione completa.

Per quanto riguarda la popolazione tBRCA, il 31% delle pazienti (40/130) nel gruppo di rucaparib e il 35% delle pazienti (23/66) nel gruppo del placebo presentavano una malattia misurabile a baseline. In un'analisi esplorativa è stata osservata una risposta nel 38% (95% IC 23% – 54%) delle pazienti (n=15) che assumevano rucaparib rispetto al 9% (95% IC 1% – 28%) delle pazienti (n=2) nel gruppo del placebo (p-value a due code = 0,0055), tra cui 7 pazienti (18%) nel gruppo di rucaparib che avevano ottenuto una remissione completa.

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).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

In seguito alla somministrazione di un'unica dose orale di [^{14}C]-rucaparib nelle pazienti con tumori solidi, rucaparib in forma inalterata ha determinato il 64,0% della radioattività presente in circolo nel plasma. La maggior parte del metabolismo di rucaparib è stato attribuito a reazioni di ossidazione, N-demetilazione, N-metilazione, glucoronidazione e N-formilazione. Il metabolita dominante è stato M324, un prodotto di deaminazione ossidativa di rucaparib, responsabile del 18,6% della radioattività plasmatica. *In vitro*, M324 contro PARP-1, PARP-2 e PARP3 è stato almeno 30 volte meno potente rispetto a rucaparib. Sono stati rilevati metaboliti minori equivalenti ad una percentuale pari al 13,8% della radioattività nel plasma. Rucaparib ha determinato il 44,9% e il 94,9% della radioattività ritrovata rispettivamente nelle urine e nelle feci; mentre M324 ha determinato rispettivamente il 50,0% e il 5,1% della radioattività di urine e feci.

Eliminazione

La clearance variava da 13,9 a 18,4 L/ora, dopo una dose singola endovenosa di rucaparib da 12-40 mg. In seguito alla somministrazione nelle pazienti di un'unica dose orale di [^{14}C]-rucaparib 600 mg, è stato recuperato complessivamente l'89,3% della radioattività, con un recupero medio del 71,9% nelle feci e del 17,4% nelle urine nelle 288 ore conseguenti alla somministrazione. Il 90% del recupero fecale osservato è stato eseguito nelle 168 ore conseguenti alla somministrazione. L'emivita media ($t_{1/2}$) di rucaparib è stata di 25,9 ore.

Interazioni farmacologiche

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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. *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
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 ≤ 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. In uno studio per la valutazione della farmacocinetica di rucaparib nell'insufficienza epatica, nelle pazienti con patologia moderata (N=8, criteri National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; bilirubina totale > 1,5 - ≤ 3 volte il LSN) si è osservato un incremento del 45% nell'AUC di rucaparib in seguito a un'unica dose di 600 mg rispetto alle pazienti con funzione epatica normale (N=8). Il C^{max} o il T^{max} sono risultati simili tra i gruppi. Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica severa (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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 µM, 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 embriofetale 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

Rubraca compresse rivestite con film da 200 mg

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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)

Rubraca compresse rivestite con film da 250 mg

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

Rubraca 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

4 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 Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House –Aeroporto di Dublino
Swords
Contea di Dublino
K67 P6K2

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Irlanda

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

Data della prima autorizzazione: 24 maggio 2018
Data del rinnovo più recente: 04 marzo 2022

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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.

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).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- **Obbligo di completare le attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione al commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
PAES: Al fine di esaminare ulteriormente l'efficacia della terapia di mantenimento con rucaparib nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario in recidiva in risposta (completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare l'analisi finale della sopravvivenza complessiva globale (OS) e le analisi aggiornate di PFS2, intervallo libero da chemioterapia e tempo all'inizio del successivo trattamento antitumorale dello studio CO-338-014 di fase 3, randomizzato, in doppio cieco	31 dicembre 2022

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/12/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).