

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rubraca 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rubraca 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Rubraca 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rubraca 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 200 mg rucaparib.

Rubraca 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 250 mg rucaparib.

Rubraca 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 300 mg rucaparib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Rubraca 200 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κυανό, 11 mm, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με «C2».

Rubraca 250 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό, 11 × 15 mm, ρομβοειδές επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με «C25».

Rubraca 300 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κίτρινο, 8 × 16 mm, ωοειδές επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με «C3».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rubraca ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο (σταδίων III και IV κατά FIGO) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτοναϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνη.

Το Rubraca ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνη υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτοναϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Rubraca θα πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών ιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Rubraca είναι 600 mg που λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 1.200 mg.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν τη θεραπεία συντήρησης με Rubraca το αργότερο εντός 8 εβδομάδων από την πραγματοποίηση της τελευταίας δόσης του σχήματος θεραπείας που περιείχε πλατίνη.

Διάρκεια της θεραπείας

Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών:

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία μέχρι την επιδείνωση της νόσου, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή την ολοκλήρωση 2 ετών θεραπείας.

Θεραπεία συντήρησης του ευαίσθητου στην πλατίνη υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών:

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία μέχρι την επιδείνωση της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν ένας ασθενής κάνει έμετο μετά τη λήψη του Rubraca, ο ασθενής δεν θα πρέπει να επαναλάβει τη δόση και θα πρέπει να λάβει την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Απώλεια δόσεων

Σε περίπτωση απώλειας δόσης, ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει να παίρνει το Rubraca, λαμβάνοντας την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Προσαρμογή των δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αντιμετωπιστούν μέσω διακοπών της δόσης ή/και μείωσης της δόσης για μέτριες έως σοβαρές ενέργειες (δηλ. CTCAE βαθμού 3 ή 4) όπως ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοπενία.

Οι αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή/και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)) εμφανίζονται νωρίς στη θεραπεία και είναι γενικά παροδικές. Οι αυξήσεις βαθμού 1 έως 3 στις AST/ALT μπορούν να αντιμετωπιστούν χωρίς αλλαγή στη δόση της rucaparib ή με τροποποίηση της θεραπείας (διακοπή ή/και μείωση της δόσης). Οι ενέργειες βαθμού 4 απαιτούν τροποποίηση της θεραπείας (βλ. Πίνακα 2).

Άλλες μέτριες έως σοβαρές μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία και έμετος μπορούν να αντιμετωπιστούν με διακοπή της δόσης ή/και με μείωση, εάν δεν ελέγχονται επαρκώς με κατάλληλη συμπτωματική αντιμετώπιση.

Πίνακας 1. Συνιστώμενες προσαρμογές δόσης

Μείωση της δόσης	Δόση
Δόση έναρξης	600 mg δύο φορές την ημέρα (δύο δισκία 300 mg δύο φορές την ημέρα)
Πρώτη μείωση της δόσης	500 mg δύο φορές την ημέρα (δύο δισκία 250 mg δύο φορές την ημέρα)
Δεύτερη μείωση της δόσης	400 mg δύο φορές την ημέρα (δύο δισκία 200 mg δύο φορές την ημέρα)
Τρίτη μείωση της δόσης	300 mg δύο φορές την ημέρα (ένα δισκίο 300 mg δύο φορές την ημέρα)

Πίνακας 2. Αντιμετώπιση αυξήσεων AST/ ALT που προκύπτουν από τη θεραπεία

Βαθμός αύξησης των AST/ALT	Αντιμετώπιση
Βαθμού 3 χωρίς άλλα σημεία ηπατικής δυσλειτουργίας	Παρακολούθηση με δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (LFT) κάθε εβδομάδα, μέχρι την υποχώρηση σε βαθμό ≤ 2 Συνέχιση του rucaparib, υπό την προϋπόθεση ότι η χολερυθρίνη είναι $< \text{ULN}$ και η αλκαλική φωσφατάση είναι $< 3 \times \text{ULN}$ Προσωρινή διακοπή της θεραπείας εάν τα επίπεδα AST/ALT δεν υποχωρήσουν εντός 2 εβδομάδων σε βαθμό ≤ 2 , κατόπιν συνέχιση του rucaparib στην ίδια ή σε μειωμένη δόση
Βαθμού 4	Προσωρινή διακοπή του rucaparib μέχρι την επιστροφή των τιμών σε βαθμό ≤ 2 , κατόπιν συνέχιση του rucaparib με μείωση της δόσης και παρακολούθηση με LFT κάθε εβδομάδα, για 3 εβδομάδες

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή στη δόση έναρξης για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.2). Δεν μπορεί να αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων πιο ηλικιωμένων ασθενών (ηλικίας ≥ 65 ετών). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με ηπατική βλάβη μέτριας μορφής θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή ως προς την ηπατική λειτουργία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (δηλαδή ολική χολερυθρίνη > 3 φορές ULN, επομένως το rucaparib δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} μικρότερο από 30 mL/min), επομένως το rucaparib δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Το rucaparib μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ως προς τη νεφρική λειτουργία και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rubraca σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Rubraca προορίζεται για από του στόματος χρήση και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται με απόσταση περίπου 12 ωρών μεταξύ τους. Βλ. παράγραφο 5.2.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rucaparib, μπορεί να παρατηρηθούν συμβάντα μυελοκαταστολής (αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία) και συνήθως παρατηρούνται αρχικά έπειτα από 8 έως 10 εβδομάδες θεραπείας με rucaparib. Αυτές οι ενέργειες είναι διαχειρίσιμες με τη συνήθη ιατρική θεραπεία ή/και προσαρμογή της δόσης για τις πιο σοβαρές περιπτώσεις. Απαιτείται πλήρης γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rubraca και κάθε μήνα στη συνέχεια. Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξεκινήσουν τη θεραπεία με Rubraca μέχρι να έχουν ανακάμψει από αιματολογικές τοξικότητες που προκλήθηκαν από προηγούμενη χημειοθεραπεία ($\leq$ CTCAE βαθμού 1). Θα πρέπει να εφαρμοστούν υποστηρικτική περίθαλψη και οι θεσμικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση χαμηλού αριθμού αιμοσφαιρίων, για τη θεραπεία της αναιμίας και της ουδετεροπενίας. Το Rubraca θα πρέπει να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση του σύμφωνα με τον Πίνακα 1 (βλ. Παράγραφο 4.2) και οι αιματολογικές εξετάσεις να παρακολουθούνται κάθε εβδομάδα μέχρι την ανάρρωση. Εάν τα επίπεδα δεν έχουν επιστρέψει σε βαθμό CTCAE 1 ή καλύτερο έπειτα από 4 εβδομάδες, ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε αιματολόγο για περαιτέρω εξετάσεις.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελοειδής λευχαιμία

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΜΔΣ/ΟΜΛ), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρα κατάληξη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν rucaparib. Η διάρκεια της θεραπείας με rucaparib σε ασθενείς που ανέπτυξαν ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμάνθηκε από < 2 μήνες έως περίπου 6 έτη.

Εάν υπάρχουν υπόνοιες για ΜΔΣ/ΟΜΛ, ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε αιματολόγο για περαιτέρω εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης ανάλυσης μυελού των οστών και αιμοληψίας για κυτταρογενετικές εξετάσεις. Εάν, έπειτα από έρευνα για παρατεταμένη αιματολογική τοξικότητα, επιβεβαιωθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ, θα πρέπει να διακοπεί το Rubraca.

Φωτοευαισθησία

Έχει παρατηρηθεί φωτοευαισθησία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rucaparib. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν να βρίσκονται σε άμεσο ηλιακό φως επειδή μπορεί να καούν πιο εύκολα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με rucaparib. Όταν βρίσκονται σε εξωτερικούς χώρους, οι ασθενείς πρέπει να φορούν καπέλο και προστατευτικό ρουχισμό και να χρησιμοποιούν αντιηλιακό και lip balm για τα χείλη με συντελεστή προστασίας από τον ήλιο (SPF) 50 ή μεγαλύτερο.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Γαστρεντερική τοξικότητα (ναυτία και έμετος) αναφέρεται συχνά με το rucaparib, είναι γενικά χαμηλού βαθμού (CTCAE βαθμού 1 ή 2) και μπορεί να αντιμετωπιστεί με μείωση της δόσης (ανατρέξτε στον πίνακα 1) ή με διακοπή. Αντιεμετικά όπως ανταγωνιστές 5-HT₃, δεξαμεθαζόνη, απρεπιτάντη και φουμαρικό απρεπιτάντη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία για τη ναυτία/έμετο και μπορούν επίσης να εξετασθούν για προφυλακτική (δηλ. προληπτική) χρήση πριν από την έναρξη του Rubraca. Είναι σημαντική η προληπτική διαχείριση αυτών των συμβάντων για την αποτροπή παρατεταμένων ή πιο σοβαρών συμβάντων ναυτίας/εμέτου που ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιπλοκές, όπως αφυδάτωση ή νοσηλεία.

Εντερική απόφραξη

Περιστατικά εντερικής απόφραξης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν θεραπεία με rucaparib σε κλινικές δοκιμές. Το 3,5% των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν θεραπεία με rucaparib παρουσίασαν ένα σοβαρό συμβάν εντερικής απόφραξης, με θανατηφόρο έκβαση σε 1 ασθενή που έλαβε θεραπεία με rucaparib (λιγότερο από το 0,1%). Η

υποκείμενη νόσος ενδέχεται να παίζει κάποιον ρόλο στην ανάπτυξη εντερικής απόφραξης σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης εντερικής απόφραξης, θα πρέπει να πραγματοποιείται έγκαιρη διαγνωστική αξιολόγηση και ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Εμβρυϊκή τοξικότητα

Το Rubraca μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα, με βάση τον μηχανισμό δράσης του και τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα. Σε μία μελέτη αναπαραγωγής σε ζώα, η χορήγηση του rucaparib σε κυοφορούντες αρουραίους κατά την περίοδο της οργανογέννησης οδήγησε σε εμβρυϊκή τοξικότητα σε εκθέσεις κάτω από αυτά σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση 600 mg δις ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση/αντισύλληψη

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για ένα βρέφος. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να ενημερώνονται για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του Rubraca (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστάται ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη θεραπείας σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα.

Έκδοχα

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμάκων στο rucaparib

Τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό του rucaparib δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Με βάση δεδομένα *in vitro*, το CYP2D6 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP1A2 και CYP3A4, ήταν σε θέση να μεταβολίσουν το rucaparib. Παρότι ο μεταβολισμός του rucaparib *in vitro* με τη μεσολάβηση του CYP3A4 ήταν αργός, δεν μπορεί να αποκλειστεί μία σημαντική συνεισφορά του CYP3A4 *in vivo*. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή για ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολών ή επαγωγέων CYP3A4.

In vitro, το rucaparib αποδείχθηκε ότι είναι υπόστρωμα των P-gp και BCRP. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση των αναστολέων του P-gp και BCRP στη ΦΚ του rucaparib. Συνιστάται να δίδεται προσοχή όταν το rucaparib συγχρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του P-gp.

Επίδραση του rucaparib σε άλλα φάρμακα

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων σε ασθενείς με καρκίνο, οι επιδράσεις της σταθερής κατάστασης rucaparib σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως στα CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP και P-gp αξιολογήθηκαν με μεμονωμένες από του στόματος δόσεις ευαίσθητων ανιχνευτών (καφεΐνη, S-βαρφαρίνη, ομεπραζόλη, μιδαζολάμη, ροσουβαστατίνη και διγοξίνη, αντίστοιχα). Η επίδραση του rucaparib στη φαρμακοκινητική του συνδυασμένου από του στόματος αντισυλληπτικού (αιθυθυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) αξιολογήθηκε επίσης. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το rucaparib είναι μέτριος αναστολέας του CYP1A2 και ήπιος αναστολέας του CYP2C9, του CYP2C19 και του CYP3A. Το rucaparib επίσης περιορίζει οριακά το P-gp και αναστέλει ασθενώς το BCRP στο έντερο.

Υποστρώματα CYP1A2

Το Rucaparib δεν επέδειξε καμία επίδραση στη C_{max} καφεΐνης, ενώ παράλληλα αύξησε την AUC_{inf} της καφεΐνης κατά 2,55 φορές (90% CI: 2,12, 3,08). Κατά τη συγχρηγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP1A2, ιδιαίτερα φαρμάκων που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ.

τισανιδίνη, θεοφυλλίνη), μπορεί να εξετασθούν προσαρμογές της δόσης με βάση την κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

Υποσρώματα CYP2C9

Το Rucaparib αύξησε τη C_{max} της S-βαρφαρίνης κατά 1,05 φορές (90% CI: 0,99 έως 1,12) και την $AUC_{0-96 h}$ 1,49 φορές (90% CI: 1,40 ως 1,58), αντίστοιχα. Κατά τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποσρώματα του CYP2C9 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη), μπορεί να εξετασθούν προσαρμογές της δόσης, εάν υπάρχει κλινική ένδειξη. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή και περαιτέρω παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (INR) κατά τη συγχορήγηση της βαρφαρίνης και παρακολούθηση του θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκου με τη φαινυτοΐνη θα πρέπει να εξεταστεί, εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με το rucaparib.

Υποσρώματα CYP2C19

Το Rucaparib αύξησε τη C_{max} της ομεπραζόλης κατά 1,09 φορές (90% CI: 0,93 έως 1,27) και την AUC_{inf} κατά 1,55 φορές (90% CI: 1,32 έως 1,83). Ο κίνδυνος για ένα κλινικά σοβαρό αποτέλεσμα ταυτόχρονης χορήγησης αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPI) ενδέχεται να είναι μικρός (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποσρώματα του CYP2C19.

Υποσρώματα CYP3A

Το Rucaparib αύξησε τη C_{max} της μιδαζολάμης κατά 1,13 φορές (90% CI: 0,95 έως 1,36) και την AUC_{inf} κατά 1,38 φορές (90% CI: 1,13 έως 1,69). Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποσρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αλφεντανίλη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φεντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους, τερφεναδίνη). Μπορούν να εξετασθούν πιθανές προσαρμογές της δόσης, εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις με βάση τις παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Το rucaparib αύξησε τη C_{max} της αιθυλνοιστραδιόλης κατά 1,09 φορές (90% CI: 0,94 έως 1,27) και την AUC_{last} κατά 1,43 φορές (90% CI: 1,15 έως 1,77). Το rucaparib αύξησε τη C_{max} της λεβονοργεστρέλης κατά 1,19 φορές (90% CI: 1,00 έως 1,42) και την AUC_{last} κατά 1,56 φορές (90% CI: 1,33 έως 1,83). Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης για τα συγχορηγούμενα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Υποσρώματα BCRP

Το rucaparib αύξησε τη C_{max} της ροσουβαστατίνης κατά 1,29 φορές (90% CI: 1,07 έως 1,55) και την AUC_{inf} κατά 1,35 φορές (90% CI: 1,17 έως 1,57). Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης για τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποσρώματα BCR.

Υποσρώματα p-gp

Το Rucaparib δεν επέδειξε καμία επίδραση στη C_{max} της διγοξίνης, ενώ αύξησε οριακά την $AUC_{0-72 h}$ κατά 1,20 φορές (90% CI: 1,12 έως 1,29). Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποσρώματα P-gp.

Η αλληλεπίδραση του rucaparib με άλλα ένζυμα και μεταφορείς αξιολογήθηκε *in vitro*. Το rucaparib είναι ασθενής αναστολέας των υποσρωμάτων CYP2C8, CYP2D6 και UGT1A1. Το rucaparib ρυθμίζει το μειωμένο CYP2B6 σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα σε κλινικά σχετικές εκθέσεις. Το rucaparib είναι ισχυρός αναστολέας των MATE1 και MATE2-K, μέτριος αναστολέας του OCT1 και ασθενής αναστολέας του OCT2. Καθώς η παρεμπόδιση αυτών των μεταφορέων θα μπορούσε να μειώσει τη νεφρική αποβολή της μετορμίνης και να μειώσει την πρόσληψη μετορμίνης στο ήπαρ, συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση μετορμίνης με rucaparib. Η κλινική σχετικότητα της αναστολής του UGT1A1 από το rucaparib δεν είναι εμφανής. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το rucaparib συγχορηγείται με υποσρώματα UGT1A1 (δηλ. irinotecan) σε ασθενείς με UGT1A1*28 (πτωχός μεταβολίτης) λόγω μίας πιθανής αύξησης στην έκθεση του SN-38 (του ενεργού μεταβολίτη ιρινοτεκάνης) και σχετιζόμενων τοξικότητων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες όσο λαμβάνουν rucaparib. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του rucaparib (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του rucaparib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τον μηχανισμό δράσης και τα προκλινικά δεδομένα, το rucaparib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Το Rubraca δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και εάν για την κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτείται θεραπεία με rucaparib. Συνιστάται ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη θεραπείας σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν μελέτες σε ζώα σχετικά με την απέκκριση του rucaparib στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν το rucaparib/ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Rubraca δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Εξαιτίας του κινδύνου για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το rucaparib σε βρέφη που θηλάζουν, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη θεραπεία με Rubraca και για 2 εβδομάδες μετά την τελική δόση (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του rucaparib στην ανθρώπινη γονιμότητα. Με βάση τις μελέτες σε ζώα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση στη γονιμότητα που σχετίζεται με τη χρήση του rucaparib (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης του, το rucaparib μπορεί να επηρεάσει την ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rubraca έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων για ασθενείς που αναφέρουν κόπωση, ναυτία ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rubraca (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του rucaparib βασίζεται σε δεδομένα από 1.594 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές με καρκίνο των ωοθηκών που έλαβαν μονοθεραπεία με rucaparib. Οι ασθενείς εκτέθηκαν στο rucaparib για διάμεσο χρονικό διάστημα 7,4 μηνών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ποσοστό $\geq 20\%$ των ασθενών που έλαβαν rucaparib ήταν ναυτία, κόπωση/εξασθένιση, έμετος, αναιμία, κοιλιακό άλγος, δυσγευσία, αύξηση ALT, αύξηση AST, μειωμένη όρεξη, διάρροια, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιες έως μέτριες (βαθμού 1 ή 2).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες $\geq$ Βαθμού 3 που εμφανίστηκαν σε ποσοστό $> 5\%$ των ασθενών ήταν αναιμία (25%), αυξήσεις της ALT (10%), ουδετεροπενία (10%), κόπωση/εξασθένιση (9%) και

θρομβοπενία (7%). Η μόνη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε σε ποσοστό > 2% των ασθενών ήταν η αναιμία (5%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν συνήθως στη μείωση ή διακοπή της δόσης ήταν αναιμία (23%), κόπωση/εξασθένιση (15%), ναυτία (14%), θρομβοπενία (14%), ουδετεροπενία (10%) και αυξήσεις AST/ALT (10%). Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή εμφανίστηκαν σε ποσοστό 15% των ασθενών· με τις συχνότερα αναφερόμενες να είναι η θρομβοπενία, η ναυτία, η αναιμία και η κόπωση/εξασθένιση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καταγράφεται σύμφωνα με την Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA (SOC) στο προτιμώμενο επίπεδο όρου. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων ορίστηκε ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3. Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων με βάση την Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	
	Συχνότητα όλων των βαθμών CTCAE	Συχνότητα των CTCAE βαθμού 3 και άνω
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία ^α	Συχνές Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία ^α
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Αναιμία ^β , θρομβοπενία ^β , ουδετεροπενία ^β , λευκοπενία ^β Συχνές Λεμφοπενία ^β , Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές Αναιμία ^β , Ουδετεροπενία ^β Συχνές Θρομβοπενία ^β , Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λευκοπενία ^β , Λεμφοπενία ^β
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές Υπερευαισθησία ^γ	Όχι συχνές Υπερευαισθησία ^γ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές Μειωμένη όρεξη, αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^β , Υπερχοληστερολαιμία ^β Συχνές Αφυδάτωση	Συχνές Μειωμένη όρεξη, Αφυδάτωση, Υπερχοληστερολαιμία ^β Όχι συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Δυσγευσία, Ζάλη	Όχι συχνές Δυσγευσία, Ζάλη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές Δύσπνοια	Όχι συχνές Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές Ναυτία, Έμετος, Διάρροια, Δυσπεψία, Κοιλιακό άλγος Συχνές Εντερική απόφραξη ^δ , Στοματίτιδα	Συχνές Ναυτία, Έμετος, Διάρροια, Κοιλιακό άλγος, Εντερική απόφραξη ^δ Όχι συχνές Δυσπεψία, Στοματίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάμης Συχνές Αυξημένες τρανσαμινάσες ^β	Συχνές Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της ασπαρτάμης Όχι συχνές Αυξημένες τρανσαμινάσες ^β
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Εξάνθημα Συχνές Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, ερύθημα	Όχι συχνές Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Κόπωση ^ε , Πυρεξία	Συχνές Κόπωση ^ε Όχι συχνές Πυρεξία

^α Το ποσοστό ΜΔΣ/ΜΔΣ βασίζεται σε συνολικό πληθυσμό 3.025 ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει μία δόση rucaparib από του στόματος.

^β Περιλαμβάνει τα εργαστηριακά ευρήματα

^γ Τα συχνότερα παρατηρούμενα συμβάντα περιλαμβάνουν την υπερευαισθησία, την υπερευαισθησία στα φάρμακα και το πρήξιμο/οίδημα του προσώπου και των ματιών

^δ Περιλαμβάνει την εντερική απόφραξη, την απόφραξη του παχέος εντέρου και την απόφραξη του λεπτού εντέρου

^ε Περιλαμβάνει την κόπωση, την εξασθένιση και τον λήθαργο

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογική τοξικότητα

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των CTCAE βαθμών αναιμίας, θρομβοπενίας και ουδετεροπενίας αναφέρθηκαν σε ποσοστό 46%, 26% και 21% των ασθενών αντίστοιχα. Η αναιμία και η θρομβοπενία οδήγησαν σε διακοπή στο 2% και 1% των ασθενών, αντίστοιχα. Ανεπιθύμητες ενέργειες CTCAE βαθμού 3 ή υψηλότερου εμφανίστηκαν σε ποσοστό 25% (αναιμία), 10% (ουδετεροπενία) και 7% (θρομβοπενία) ασθενών. Ο χρόνος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών μυελοκαταστολής βαθμού 3 ή υψηλότερου γενικώς επήλθε αργότερα στη θεραπεία (έπειτα από 2 ή περισσότερους μήνες). Για τον μετριασμό και τη διαχείριση του κινδύνου, βλ. παράγραφο 4.4.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Το ΜΔΣ/η ΟΜΛ είναι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν συμβαίνουν συχνά (0,5%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και στη διάρκεια των 28 ημερών της παρακολούθησης ασφάλειας και συχνά (1,1%) για όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας παρακολούθησης ασφάλειας (το ποσοστό υπολογίζεται με βάση τον πληθυσμό της συνολικής ασφάλειας 3.025 ασθενών που είχαν εκτεθεί σε τουλάχιστον μία δόση rucaparib από του στόματος σε όλες τις κλινικές μελέτες). Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 ARIEL3 και ATHENA-MONO, η επίπτωση ΜΔΣ/ΟΜΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς που ελάμβαναν rucaparib ήταν 1,6% και 0,5%, αντίστοιχα. Παρότι δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, έχουν αναφερθεί έξι περιπτώσεις σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης ασφάλειας. Όλοι οι ασθενείς είχαν δυνητικούς παράγοντες που συνέβαλαν στην ανάπτυξη του ΜΔΣ/ΟΜΛ. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας που περιείχαν πλατίνη ή/και άλλους παράγοντες καταστροφής του DNA. Για τον μετριασμό και τη διαχείριση του κινδύνου, βλ. παράγραφο 4.4.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Έμετος και ναυτία αναφέρθηκαν στο 37% και 68% των ασθενών, αντίστοιχα, και ήταν γενικά χαμηλού βαθμού (CTCAE βαθμού 1 έως 2). Κοιλιακό άλγος (συνδυασμένοι όροι κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας) αναφέρθηκε στο 39% των ασθενών που έλαβαν rucaparib, αλλά ήταν επίσης πολύ συχνό (34%) στους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, που κατά πάσα πιθανότητα σχετιζόταν με την υποκείμενη νόσο. Για τον μετριασμό και τη διαχείριση του κινδύνου, βλ. παράγραφο 4.4.

Φωτοευαισθησία

Η φωτοευαισθησία αναφέρθηκε στο 10% των ασθενών ως χαμηλού βαθμού δερματικές ενέργειες (CTCAE βαθμού 1 ή 2), ενώ στο 0,2% των ασθενών ως ενέργεια CTCAE βαθμού ≥ 3 . Για τον μετριασμό και τη διαχείριση του κινδύνου, βλ. παράγραφο 4.4.

Αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες ορού (AST/ALT)

Συμβάντα που σχετίζονταν με αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) παρατηρήθηκαν στο 39% (όλων των βαθμών) και 10% (CTCAE βαθμού ≥ 3) των ασθενών. Αυτά τα συμβάντα παρουσιάστηκαν κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με το rucaparib, ήταν αναστρέψιμα και σπάνια συνδέονται με αυξήσεις της χολερυθρίνης. Αυξημένη ALT παρατηρήθηκε στο 37% (όλων των βαθμών) και στο 10% ($\geq$ CTCAE βαθμού 3) των ασθενών· αυξημένη AST στο 33% (όλων των βαθμών) και στο 3% ($\geq$ CTCAE βαθμού 3) των ασθενών και αυξημένες ALT και AST στο 31% (όλων των βαθμών) και στο 3% ($\geq$ CTCAE βαθμού 3) των ασθενών. Κανένα συμβάν δεν εκπλήρωσε τα κριτήρια του νόμου του Hy για φαρμακοεπαγόμενη ηπατική κάκωση. Οι αυξήσεις των AST/ALT μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπιστούν με προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή/και με μείωση της δόσης, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2). Οι περισσότεροι ασθενείς θα μπορούσαν να συνεχίσουν το rucaparib με ή χωρίς τροποποίηση της θεραπείας, χωρίς επανεμφάνιση ανωμαλιών $\geq$ βαθμού 3 LFT.

Αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού

Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού, κυρίως ήπιες έως μέτριες (CTCAE βαθμού 1 ή 2), παρατηρήθηκαν στο 17% των ασθενών κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με rucaparib· 0,6% των ασθενών ανέφεραν ενέργεια CTCAE βαθμού 3. Οι αυξήσεις στην κρεατινίνη κατά τη θεραπεία με rucaparib μπορεί να οφείλονται στην αναστολή των νεφρικών μεταφορέων MATE1 και MATE2-K (βλέπε παράγραφο 4.5). Αυτές οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού ήταν κλινικά ασυμπτωματικές.

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών, οι συχνότητες ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών αυξήθηκαν: η αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα (33%), η ζάλη (19%), ο κνησμός (16%) και η εξασθένιση της μνήμης (4%) ήταν υψηλότερες σε σχέση με τους ασθενείς < 75 ετών (16%, 14%, 11% και 1%, αντίστοιχα).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr 30-59 mL/min), οι συχνότητες ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών βαρύτητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερης ήταν αυξημένες: Η αναιμία (34%), η ουδετεροπενία (13%), η θρομβοπενία (12%), η κόπωση/εξασθένιση (12%) και οι συνδυασμένες αυξήσεις των AST/ALT (12%) ήταν υψηλότερες από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLCr > 90 mL/min) (23%, 8%, 5%, 7% και 7%, αντίστοιχα).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του rucaparib σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με το Rucara και δεν έχουν αποδειχθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υποψιαζόμενης υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθήσουν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και θα πρέπει να παράσχουν συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01XK03

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το rucaparib είναι αναστολέας των ενζύμων πολυ(ADP-ριβόζο) πολυμεράσης (PARP), συμπεριλαμβανομένων των PARP-1, PARP-2 και PARP-3, τα οποία παίζουν ρόλο στην επισκευή του DNA. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι η κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από το rucaparib συνεπάγεται αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας PARP και παγίδευση των συμπλόκων PARP-DNA με αποτέλεσμα αυξημένη βλάβη στο DNA, απόπτωση και κυτταρικό θάνατο.

Το Rucaparib έχει καταδείξει ότι διαθέτει *in vitro* και *in vivo* αντineοπλασματική δραστηριότητα σε BRCA μεταλλαγμένες κυτταρικές σειρές μέσω ενός μηχανισμού γνωστού ως συνθετική θνησιμότητα, όπου απαιτείται η απώλεια δύο οδών επισκευής DNA για να επέλθει κυτταρικός θάνατος. Αυξημένη κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από το rucaparib και αντineοπλασματική δραστηριότητα παρατηρήθηκαν σε κυτταρικές σειρές όγκων με ανεπάρκεια BRCA1/2 και άλλων γονιδίων επισκευής του DNA. Το rucaparib έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την ανάπτυξη του όγκου σε μοντέλα ξενομοσχευμάτων ανθρώπινου καρκίνου σε ποντικούς, με ή χωρίς ανεπάρκειες του BRCA.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Πρώτης γραμμής θεραπεία συντήρησης του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών

Η αποτελεσματικότητα του rucaparib αξιολογήθηκε στην ATHENA, μια διπλά τυφλή πολυκεντρική δοκιμή φάσης 3, στην οποία εντάχθηκαν 538 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών (EOC), των σαλπίγγων (FTC) ή πρωτεύοντα περιτοναϊκό καρκίνο (PPC) οι οποίοι παρουσίαζαν ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνη και στη χειρουργική επέμβαση. Ως ανταπόκριση ορίστηκε η μη ύπαρξη στοιχείων εξέλιξης της νόσου ακτινολογικά ή μέσω της αύξησης του CA-125 (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Διεθνούς Δικτύου Ομάδων Γυναικολογικού Καρκίνου (GCIg)) ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής· και είτε η απουσία στοιχείων μετρήσιμης νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1, εάν υπήρχε πλήρης εκτομή μετά τη χειρουργική επέμβαση, είτε ανταπόκριση (πλήρης ή μερική) εάν υπήρχε μετρήσιμη νόσος μετά τη χειρουργική επέμβαση και πριν από τη χημειοθεραπεία, είτε ανταπόκριση του CA-125 κατά GCIg εάν υπήρχε μη μετρήσιμη νόσος στην ίδια κατάσταση.

Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει από 4 έως 8 κύκλους θεραπείας με διπλέτα πλατίνης (συμπεριλαμβανομένων ≥ 4 κύκλων συνδυασμού πλατίνης/ταξάνης). Η θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη επιτρεπόταν κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, αλλά όχι κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με rucaparib. Όλοι οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εντός 8 εβδομάδων από την πρώτη ημέρα του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (4:1) για να λάβουν δισκία rucaparib 600 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα (n=427) ή εικονικό φάρμακο (n=111). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την επιδείνωση της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως 2 έτη. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει της κατάστασης της νόσου μετά τη χημειοθεραπεία (υπολειμματική νόσος έναντι μη υπολειμματικής νόσου), των χρονικών σημείων χειρουργικής επέμβασης (πρωτογενής χειρουργική επέμβαση έναντι ενδιάμεσης ογκομειωτικής) και της κατάστασης βιολογικών δεικτών. Η κατάσταση βιολογικών

δεικτών προσδιορίστηκε με τη χρήση της δοκιμής ανεπάρκειας ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD), όπου θετικός για τον βιολογικό δείκτη ήταν ένας όγκος με HRD οριζόμενος από την παρουσία μιας παθογόνου μετάλλαξης BRCA του όγκου (tBRCA) ή tBRCA άγριου τύπου (tBRCAwt) / υψηλή γονιδιωματική απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH^{high}), και αρνητικός για τον βιολογικό δείκτη ήταν ένας όγκος χωρίς HRD, οριζόμενος από tBRCAwt / χαμηλή γονιδιωματική LOH (LOH^{low}).

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς επιδείνωση βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή (ipnPFS), όπως εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST), έκδοσης 1.1. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) κατά RECIST έκδοσης 1.1. Οι δοκιμασίες ipnPFS, OS και ORR πραγματοποιήθηκαν ιεραρχικά: πρώτα στην ομάδα HRD και στη συνέχεια στον πληθυσμό ITT. Ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το δεύτερο συμβάν εξέλιξης της νόσου ή τον θάνατο (PFS2), ήταν ένα πρόσθετο μέτρο έκβασης.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με rucaparib ήταν τα 61 έτη (εύρος: 30 έως 83) και τα 62 έτη (εύρος: 31 έως 80) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η κατάσταση απόδοσης σύμφωνα με την Ανατολική Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας (ECOG) ήταν 0 στο 69% των ασθενών που έλαβαν rucaparib και στο 68% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους 538 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο rucaparib ή στο εικονικό φάρμακο, το 75% είχε νόσο σταδίου III κατά FIGO και το 25% είχε νόσο σταδίου IV, ενώ το 16% είχε πλήρη ανταπόκριση στην πιο πρόσφατη αγωγή με βάση την πλατίνη. Από τους 538 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο rucaparib ή στο εικονικό φάρμακο, 78% είχαν EOC, 13% είχαν FTC και 9% είχαν PPC, οι περισσότεροι ασθενείς (> 90%) είχαν όγκους με ορώδη ιστολογικό τύπο. Στον πληθυσμό ITT, οι ασθενείς έλαβαν έναν διάμεσο αριθμό 6 κύκλων χημειοθεραπείας με διπλέτα πλατίνης και το 17,8% των ασθενών είχαν λάβει μπεβασιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής. Πρωτογενής ογκομειωτική χειρουργική επέμβαση είχε πραγματοποιηθεί στο 48,1% των ασθενών, ενώ το 51,9% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ενδιάμεση ογκομειωτική χειρουργική επέμβαση.

Συνολικά, το 43% είχαν HRD (21% είχαν παθογόνο μετάλλαξη tBRCA και το 22% είχαν tBRCA^{wt} / LOH^{high}), το 44% ήταν αρνητικοί για HRD (tBRCA^{wt} / LOH^{low}) και το 12% είχαν άγνωστη κατάσταση HRD.

Η ATHENA κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της ipnPFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο rucaparib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην ομάδα HRD και στον πληθυσμό ITT. Τα αποτελέσματα για την ipnPFS με και χωρίς λογοκρισία για νέα αντικαρκινική θεραπεία και χαμένες επισκέψεις ήταν συνεπή. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 1 και την Εικόνα 2.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας – ATHENA (αξιολόγηση από τον ερευνητή)

	<u>Ομάδα HRD^α</u>		<u>Πληθυσμός ITT^β</u>	
	<u>Rubraca</u> <u>(n = 185)</u>	<u>Εικονικό</u> <u>φάρμακο</u> <u>(n = 49)</u>	<u>Rubraca</u> <u>(n = 427)</u>	<u>Εικονικό</u> <u>φάρμακο</u> <u>(n = 111)</u>
<u>Συμβάντα PFS^γ, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>Διάμεση PFS σε μήνες</u> <u>(95% CI)</u>	28,7 (23,0, ΔΕ)	11,3 (9,1, 22,1)	20,2 (15,2, 24,7)	9,2 (8,3, 12,2)
<u>Λόγος κινδύνου (95%</u> <u>CI)</u>	0,47 (0,31, 0,72)		0,52 (0,40, 0,68)	
<u>Τιμή p^δ</u>	0,0005		< 0,0001	
<u>Συμβάντα OS^ε, n (%)</u>	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
<u>Διάμεση OS σε μήνες</u>	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	46,2
<u>Λόγος κινδύνου (95%</u> <u>CI)</u>	0,84 (0,44, 1,58)		0,83 (0,58, 1,17)	
<u>Τιμή p^δ</u>	0,5811		0,2804	

α Περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με παθολόγο μετάλλαξη tBRCA (N=115) ή tBRCAwt / LOHhigh (N=119).

β Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς.

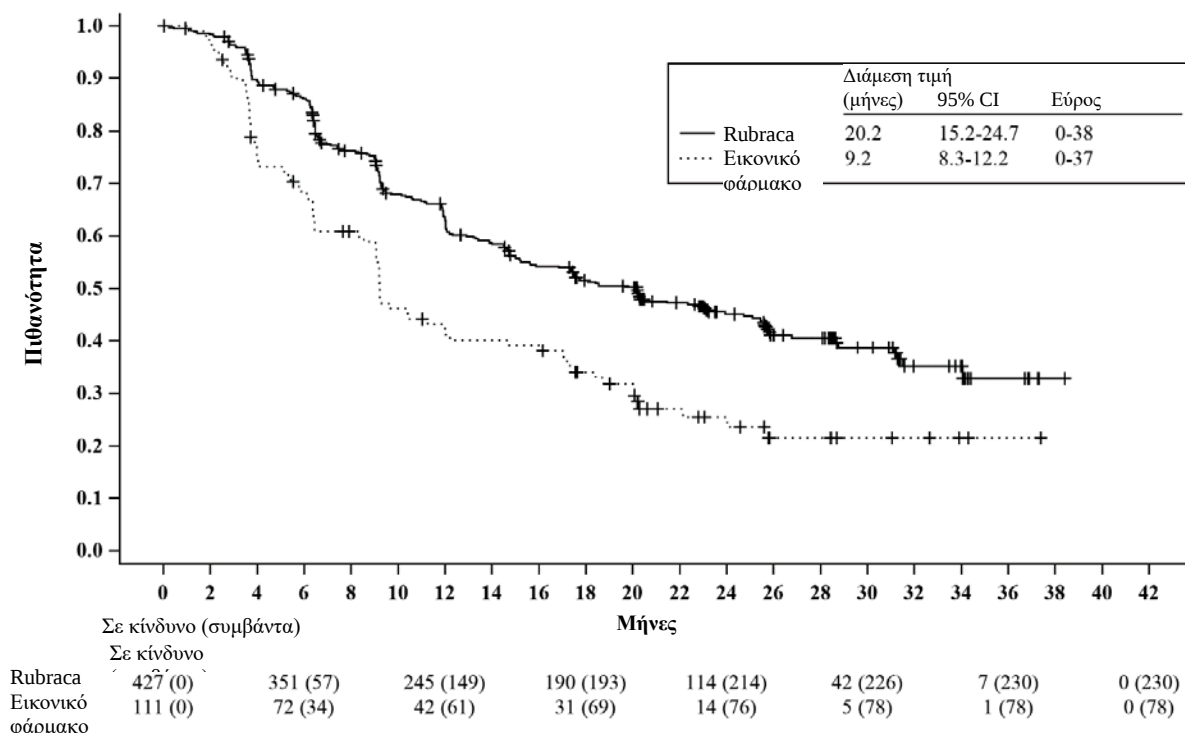
γ Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 26 μήνες τόσο για το σκέλος rucaparib όσο και για το σκέλος εικονικού φαρμάκου.

δ Τιμή p με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία logrank.

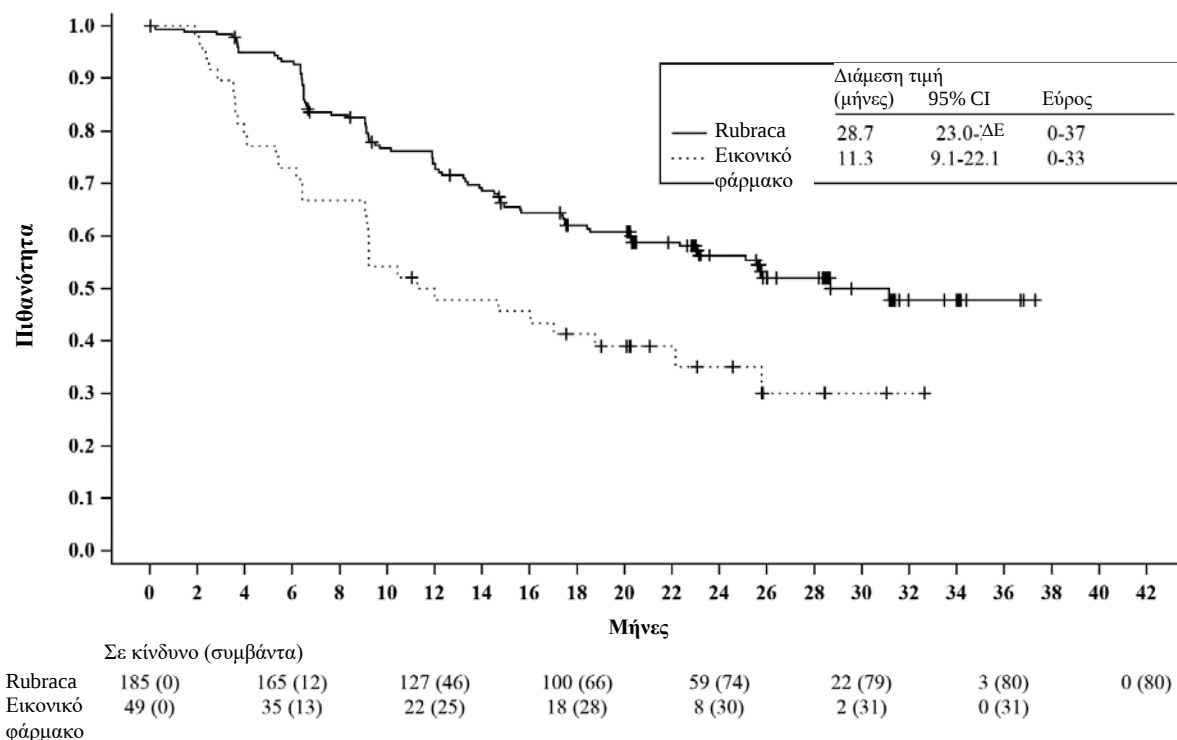
ε Κατά τον χρόνο της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης, τα δεδομένα OS δεν ήταν ώριμα (35% των ασθενών είχαν αποβιώσει)· ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 37 μήνες τόσο για το σκέλος rucaparib όσο και για το σκέλος εικονικού φαρμάκου.

ΔΕ: Δεν επιτεύχθηκε.

Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς επιδείνωση στην ATHENA όπως αξιολογείται από τον ερευνητή: Πληθυσμός ITT



Εικόνα 2. Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς επιδείνωση στην ATHENA όπως αξιολογείται από τον ερευνητή: Πληθυσμός HRD



Ανάλυση υποομάδων (PFS, αξιολόγηση των ερευνητών)

Εντός του πληθυσμού HRD, παρατηρήθηκε λόγος κινδύνου 0,40 (95% CI [0,21, 0,75]) στην υποομάδα ασθενών με μετάλλαξη tBRCA (n=115). Στην υποομάδα μη tBRCA LOH^{high} (n=119), λόγος κινδύνου 0,58 (95% CI [0,33, 1,01]). Στην υποομάδα HRD-αρνητικών (n=238), παρατηρήθηκε λόγος κινδύνου 0,65 (95% CI [0,45, 0,95]).

Θεραπεία συντήρησης υποτροπιάζοντα καρκίνου των ωοθηκών

Η αποτελεσματικότητα του rucaparib διερευνήθηκε στην ARIEL3, μία διπλά τυφλή, πολυκεντρική κλινική δοκιμή στην οποία 564 ασθενείς με υποτροπιάζοντα ΕΚΟ, ΚΣ ή ΠΠΚ οι οποίοι παρουσίαζαν ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη τυχαιοποιήθηκαν (2:1) στη λήψη δισκίων Rubraca 600 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα (n=375) ή εικονικού φαρμάκου (n=189). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την επιδείνωση της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Όλοι οι ασθενείς είχαν παρουσιάσει ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) στην πιο πρόσφατη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη και το καρκινικό αντιγόνο τους 125 (CA-125) ήταν χαμηλότερο από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (upper limit of normal, ULN). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν εντός 8 εβδομάδων από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας με πλατίνη και δεν επιτράπηκε καμία ενδιάμεση θεραπεία συντήρησης. Οι ασθενείς δεν θα μπορούσαν να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με rucaparib ή άλλη θεραπεία με αναστολέα PARP. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει της καλύτερης ανταπόκρισης στην τελευταία θεραπεία με πλατίνη (πλήρης ή μερική), του χρόνου έως την επιδείνωση μετά την προτελευταία θεραπεία με πλατίνη (6 έως ≤ 12 μήνες και > 12 μήνες) και της κατάστασης βιολογικών δεικτών του όγκου (tBRCA, ανεπάρκεια ομόλογου ανασυνδυασμού μη BRCA [non-BRCA homologous recombination deficiency, nbHRD] και αρνητικοί βιολογικοί δείκτες).

Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας ήταν η invPFS, όπως εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοσης 1.1 (v1.1). Η PFS που αξιολογήθηκε από τυφλοποιημένο ανεξάρτητο ακτινολογικό έλεγχο (independent radiology review, IRR) ήταν μια βασική δευτερεύουσα έκβαση αποτελεσματικότητας. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS).

Η μέση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 36 έως 85 έτη), οι περισσότεροι ασθενείς ήταν Λευκοί (80%), ενώ όλοι είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG 0 ή 1. Ο πρωτοπαθής όγκος στους περισσότερους ασθενείς ήταν ο όγκος των ωοθηκών (84%). Οι περισσότεροι ασθενείς (95%) είχαν ορώδη ιστολογία και 4% των ασθενών ανέφερε ενδομητριοειδή ιστολογία. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνη (εύρος: 2 έως 6) και 28% των ασθενών είχε λάβει τουλάχιστον τρεις προηγούμενες χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνη. Συνολικά, το 32% των ασθενών βρίσκονταν σε πλήρη ανταπόκριση (CR) με την πιο πρόσφατη θεραπεία τους. Το διάστημα επιβίωσης χωρίς επιδείνωση έως την προτελευταία θεραπεία με πλατίνη ήταν 6-12 μήνες στο 39% των ασθενών και > 12 μήνες στο 61%. Προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη αναφέρθηκε στο 22% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν rucaparib και στο 23% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου και το ιστορικό προηγούμενων θεραπειών ήταν γενικά καλά ισορροπημένο μεταξύ του σκέλους rucaparib και του σκέλους εικονικού φαρμάκου.

Κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα PARP. Οπότε, η αποτελεσματικότητα του Rubraca σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα PARP στο πλαίσιο συντήρησης, δεν έχει διερευνηθεί και δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Εξετάστηκαν δείγματα ιστών του όγκου για όλους τους ασθενείς (N=564) κεντρικά για τον προσδιορισμό της θετικής κατάστασης για HRD (όπως ορίζεται από την παρουσία μιας παθογόνου μετάλλαξης BRCA όγκου [tumour BRCA, tBRCA] ή από υψηλή απώλεια της ετεροζυγωτίας στο γονιδίωμα). Αξιολογήθηκαν δείγματα αίματος για το 94% (186/196) των ασθενών με tBRCA, με χρήση κεντρικής εξέτασης αίματος BRCA βλαστικής σειράς (germline BRCA, gBRCA). Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, το 70% (130/186) των ασθενών με tBRCA είχε μετάλλαξη gBRCA και το 30% (56/186) είχε σωματική μετάλλαξη BRCA.

Η μελέτη ARIEL3 εκπλήρωσε το κύριο καταληκτικό σημείο της και κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην innPFS για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε rucaparib σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, στον πληθυσμό ITT και στις ομάδες HRD και tBRCA. Η αξιολόγηση IRR για τον πληθυσμό ITT υποστήριξε το κύριο τελικό σημείο. Τα αποτελέσματα PFS συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και στην Εικόνα 3.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ARIEL3 (Περίληψη της έκβασης κύριου στόχου: PFS)

Παράμετρος	Αξιολόγηση από τον ερευνητή			IRR	
	Rucaparib	Εικονικό φάρμακο		Rucaparib	Εικονικό φάρμακο
Πληθυσμός ITT ^α					
Ασθενείς, n	375	189		375	189
Συμβάντα PFS, n (%)	234 (62%)	167 (88%)		165 (44%)	133 (70%)
PFS, διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	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% CI)	0,36 (0,30, 0,45)			0,35 (0,28, 0,45)	
Τιμή p ^β	< 0,0001			< 0,0001	
Ομάδα HRD ^γ					
Ασθενείς, n	236	118		236	118
Συμβάντα PFS, n (%)	134 (57%)	101 (86%)		90 (38%)	74 (63%)
PFS, διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	13,6 (10,9, 16,2)	5,4 (5,1, 5,6)		22,9 (16,2, ΔΕ)	5,5 (5,1, 7,4)
HR (95% CI)	0,32 (0,24, 0,42)			0,34 (0,24, 0,47)	

Τιμή p ^β	< 0,0001			< 0,0001	
Ομάδα tBRCA^δ					
Ασθενείς, n	130	66		130	66
Συμβάντα PFS, n (%)	67 (52%)	56 (85%)		42 (32%)	42 (64%)
PFS, διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	16,6 (13,4, 22,9)	5,4 (3,4, 6,7)		26,8 (19,2, ΔΕ)	5,4 (4,9, 8,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,16, 0,34)			0,20 (0,13, 0,32)	
Τιμή p ^β	< 0,0001			< 0,0001	
Ομάδα μη BRCA LOH+ (Με απώλεια της ετεροζυγωτίας)					
Ασθενείς, n	106	52		106	52
Συμβάντα PFS, n (%)	67 (63%)	45 (87%)		48 (45%)	32 (62%)
PFS, διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	9,7 (7,9, 13,1)	5,4 (4,1, 5,7)		11,1 (8,2, ΔΕ)	5,6 (2,9, 8,2)
HR (95% CI)	0,44 (0,29, 0,66)			0,554 (0,35, 0,89)	
Τιμή p ^β	< 0,0001			0,0135	
Ομάδα μη BRCA LOH- (Χωρίς απώλεια της ετεροζυγωτίας)					
Ασθενείς, n	107	54		107	54
Συμβάντα PFS, n (%)	81 (73%)	50 (93%)		63 (59%)	46 (85%)
PFS, διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	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% CI)	0,58 (0,40, 0,85)			0,47 (0,31, 0,71)	
Τιμή p ^β	0,0049			0,0003	

α. Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς.

β. Αμφίπλευρη τιμή p

γ. Η HRD περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με παθογόνο βλαστική ή σωματική μετάλλαξη BRCA ή μη tBRCA με υψηλή απώλεια της ετεροζυγωτίας στο γονιδίωμα, όπως προσδιορίζεται από τον προσδιορισμό της κλινικής δοκιμής (CTA).

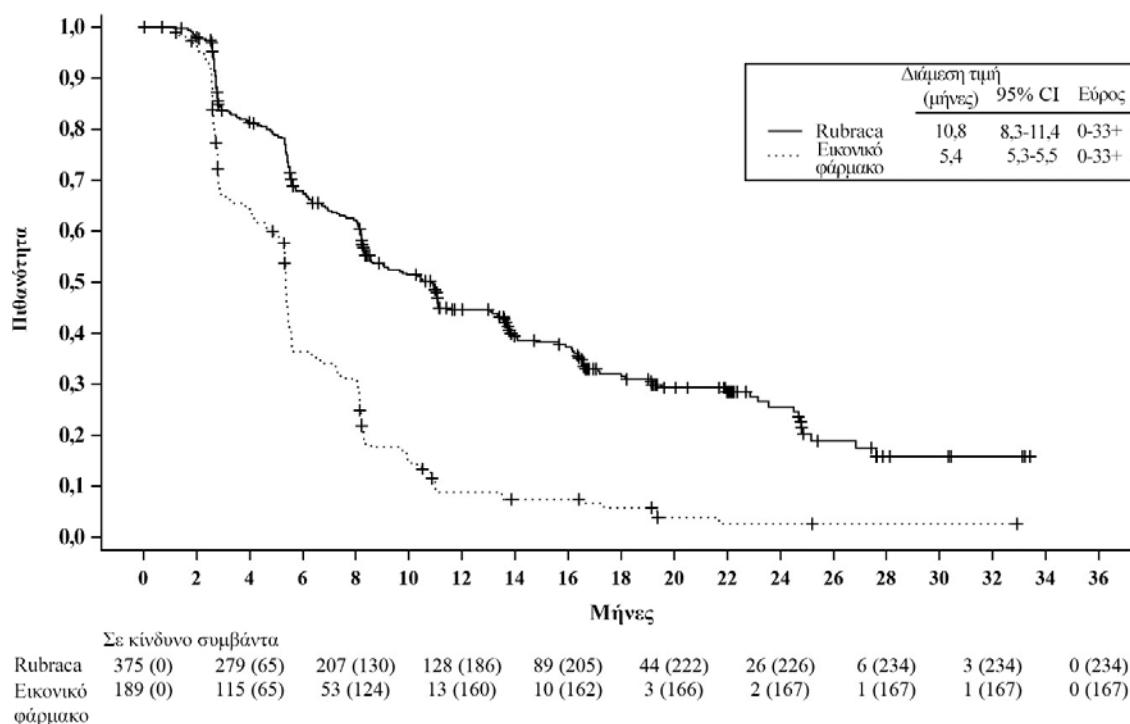
δ. Η tBRCA περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με παθογόνο βλαστική ή σωματική μετάλλαξη BRCA, όπως προσδιορίζεται από τον CTA.

HR: Λόγος κινδύνου. Μια τιμή < 1 ευνοεί το rucaparib.

ΔΕ: Δεν επιτεύχθηκε

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης

Εικόνα 3. Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς επιδείνωση στη μελέτη ARIEL3, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή: Πληθυσμός ITT



Στην τελική ανάλυση OS (70% ωριμότητα) ο λόγος κινδύνου (HR) ήταν 1,00 (95% CI: 0,81, 1,22· διάμεση τιμή 36 μήνες για το rucaparib έναντι 43,2 μηνών για το εικονικό φάρμακο) για τον πληθυσμό ITT. Για τις υποομάδες HRD και tBRCA οι αναφερόμενες τιμές HR ήταν 1,01 (95% CI: 0,77, 1,32· διάμεση τιμή 40,5 μήνες για το rucaparib έναντι 47,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο) και 0,83 (95% CI: 0,58, 1,19· διάμεση τιμή 45,9 μήνες για το rucaparib έναντι 47,8 μηνών για το εικονικό φάρμακο), αντίστοιχα. Σε μια διερευνητική ανάλυση υποομάδας ασθενών χωρίς μετάλλαξη tBRCA (μη εμφολευμένη, υποπληθυσμοί μη tBRCA [LOH+, LOH-, LOH άγνωστο]), ο HR για OS ήταν 1,084 (95% CI: 0,841, 1,396· διάμεση τιμή 32,2 μήνες για το rucaparib έναντι 38,3 μηνών για το εικονικό φάρμακο). Η παρακολούθηση της διάμεσης επιβίωσης για όλους τους ασθενείς ήταν 77 μήνες (6,4 έτη) με εύρος από 2 ημέρες έως 93 μήνες (7,6 έτη).

Κατά τον χρόνο της τελικής ανάλυσης, 89% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου είχαν λάβει τουλάχιστον μία επακόλουθη θεραπεία, εκ των οποίων 46% έλαβαν αναστολέα PARP. Στο σκέλος του rucaparib, 78% των ασθενών είχαν λάβει τουλάχιστον μία επακόλουθη θεραπεία.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η ανάλυση παράτασης συγκέντρωσης-QTcF διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από 54 ασθενείς με συμπαγή όγκο, στον οποίο χορηγήθηκε συνεχές rucaparib σε δόσεις από 40 mg μία φορά ημερησίως έως 840 mg δύο φορές ημερησίως (1,4 φορές η εγκεκριμένη συνιστώμενη δόση). Στην προβλεπόμενη μέση σταθερή κατάσταση C_{max} , έπειτα από χορήγηση 600 mg rucaparib δύο φορές την ημέρα, η προβλεπόμενη αύξηση του QTcF από την αρχική τιμή ήταν 11,5 msec (90% CI: 8,77 έως 14,2 msec). Συνεπώς ο κίνδυνος για κλινικά σημαντική αύξηση του QTcF από την αρχική τιμή (δηλ. > 20 msec) είναι σχετικά χαμηλός.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rubraca σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο ωοθηκών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι εκθέσεις πλάσματος του rucaparib, μετρούμενες με τη $C_{\max}$ και την AUC, ήταν περίπου ανάλογες της δόσης σε εκτιμώμενες δόσεις (40 έως 500 mg ημερησίως, 240 έως 840 mg δύο φορές την ημέρα). Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε έπειτα από χορήγηση δόσεων για 1 εβδομάδα. Έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης δις ημερησίως, η συσσώρευση με βάση την AUC κυμάνθηκε από 3,5 έως 6,2 φορές.

Απορρόφηση

Σε ασθενείς με καρκίνο έπειτα από χορήγηση 600 mg rucaparib δύο φορές ημερησίως, ο μέσος όρος σταθερής κατάστασης $C_{\max}$ ήταν 1940 ng/mL και η AUC_{0-12h} ήταν 16900 h·ng/mL με $T_{\max}$ 1,9 ώρες. Η μέση απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μετά την εφάπαξ από του στόματος δόση από 12 έως 120 mg rucaparib ήταν 36%. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος στα 600 mg δεν έχει προσδιοριστεί. Σε ασθενείς με καρκίνο και έπειτα από γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, η $C_{\max}$ αυξήθηκε κατά 20%, η AUC_{0-24h} αυξήθηκε κατά 38% και το $T_{\max}$ καθυστέρησε 2,5 ώρες, σε σύγκριση με τη δοσολογία υπό συνθήκες νηστείας. Η επίδραση της τροφής στην ΦΚ δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό γεγονός. Το Rubraca μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η *in vitro* δέσμευση πρωτεΐνης του rucaparib είναι 70,2% στο ανθρώπινο πλάσμα σε θεραπευτικά επίπεδα συγκέντρωσης. Το rucaparib κατανέμεται κατά προτίμηση στα ερυθρά αιμοσφαίρια με αναλογία συγκέντρωσης αίματος προς πλάσμα 1,83. Σε ασθενείς με καρκίνο, το rucaparib είχε όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης 113 L έως 262 L έπειτα από μία μόνο ενδοφλέβια δόση από 12 mg έως 40 mg rucaparib.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, το rucaparib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP1A2 και CYP3A4. Σε μία πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές ΦΚ μεταξύ ασθενών με διαφορετικούς φαινοτύπους CYP2D6 (συμπεριλαμβανομένων των πτωχών μεταβολιτών, n=9, ενδιάμεσοι μεταβολίτες, n=71, κανονικοί μεταβολίτες, n=76, και εξαιρετικά ταχείς μεταβολίτες, n=4) ή ασθενών με διαφορετικούς φαινοτύπους των CYP1A2 (συμπεριλαμβανομένων των κανονικών μεταβολιτών n=28, υπερεπαγωγέων n=136). Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της περιορισμένης αναπαράστασης κάποιων φαινοτύπων της υποομάδας.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης [^{14}C]- rucaparib σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, το αμετάβλητο rucaparib ευθυνόταν για ποσοστό 64,0% της ραδιενέργειας στο πλάσμα. Η οξείδωση, η N-απομεθυλίωση, η N-μεθυλίωση, η γλυκουρονιδίωση και η N-φορμυλίωση αποτελούσαν τις κύριες μεταβολικές οδούς για το rucaparib. Ο μεταβολίτης που απαντάται σε μεγαλύτερη αφθονία ήταν ο M324, ένα οξειδωτικό προϊόν απαμίνωσης του rucaparib, και ευθυνόταν για ποσοστό 18,6% της ραδιενέργειας στο πλάσμα. *In vitro*, ο M324 ήταν τουλάχιστον 30 φορές λιγότερο ισχυρός από το rucaparib έναντι των PARP-1, PARP-2 και PARP-3. Άλλοι ελάσσονες μεταβολίτες ευθύνονταν για ποσοστό 13,8% της ραδιενέργειας στο πλάσμα. Το rucaparib ευθυνόταν για ποσοστό 44,9% και 94,9% της ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα, ενώ ο M324 ευθυνόταν για ποσοστό 50,0% και 5,1% της ραδιενέργειας στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα.

Αποβολή

Η κάθαρση κυμάνθηκε από 13,9 έως 18,4 L/ώρα, έπειτα από μία μονήρη ενδοφλέβια δόση rucaparib 12 mg έως 40 mg. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης [^{14}C]- rucaparib 600 mg σε ασθενείς, η συνολική μέση ανάκτηση της ραδιενέργειας ήταν 89,3%, με μέση ανάκτηση 71,9% στα κόπρανα και 17,4% στα ούρα έως 288 ώρες μετά τη δόση. Ενενήντα τοις εκατό της παρατηρούμενης ανάκτησης στα κόπρανα επιτεύχθηκε εντός 168 ωρών μετά τη δόση. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) του rucaparib ήταν 25,9 ώρες.

Αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων

In vitro, το rucaparib αποδείχθηκε ότι είναι υπόστρωμα των P-gp και BCRP, αλλά όχι υπόστρωμα μεταφορέων νεφρικής πρόσληψης OAT1, OAT3 και OCT2 ή ηπατικών μεταφορέων OATP1B1 και OATP1B3. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η επίδραση των αναστολέων του P-gp και BCRP στη ΦΚ του rucaparib.

In vitro, το rucaparib ανέστειλε αναστρέψιμα τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 και CYP3A και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP2C8, CYP2D6 και UGT1A1. Το rucaparib ήταν επαγωγέας για το CYP1A2 και το μείωσε τα CYP2B6 και CYP3A4 σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα σε κλινικά σχετικές εκθέσεις.

In vitro, το rucaparib είναι ισχυρός αναστολέας των MATE1 και MATE2-K, μέτριος αναστολέας του OCT1 και ασθενής αναστολέας του OCT2. Σε κλινικές εκθέσεις, το rucaparib δεν ανέστειλε την αντλία εξόδου χολικών αλάτων (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 και OAT3. Η αναστολή του MRP4 μέσω του rucaparib δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς σε κλινικές εκθέσεις. Δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση με MRP2 ή MRP3 δεν παρατηρήθηκε *in vitro* στην κλινική έκθεση του rucaparib, ωστόσο παρατηρήθηκαν ήπια διασπαστική ενεργοποίηση και αναστολή του MRP2 καθώς και εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή του MRP3 σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από την παρατηρούμενη C_{max} του rucaparib. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης MRP2 και MRP3 στο έντερο δεν είναι γνωστή. *In vitro*, το rucaparib είναι αναστολέας των μεταφορέων εκροής BCRP και P-gp. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική παρεμπόδιση του P-gp *in vivo* (παράγραφος 4.5).

Η πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ υποστήριξε ότι η ταυτόχρονη χρήση των PPI είναι απίθανο να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ του rucaparib. Δεν μπορεί να εξαχθεί σίγουρο συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της συγχωρήγησης του rucaparib και των PPI διότι το επίπεδο δόσης και η ώρα της χορήγησης δεν έχουν τεκμηριωθεί λεπτομερώς για τους PPI.

Φαρμακοκινητική σε συγκεκριμένους πληθυσμούς

Ηλικία, φυλή και σωματικό βάρος

Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ, δεν εντοπίστηκαν κλινικά σημαντικές σχέσεις μεταξύ της προβλεπόμενης έκθεσης σε σταθερή κατάσταση και της ηλικίας, της φυλής και του σωματικού βάρους του ασθενούς. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην πληθυσμιακή μελέτη ΦΚ ήταν ηλικίας 21 έως 86 ετών (58% < 65 ετών, 31% 65-74 ετών και 11% > 75 έτη), το 82% ήταν καυκάσιοι και είχαν σωματικό βάρος μεταξύ 41 και 171 kg (73% είχε βάρος σώματος > 60 kg).

Ηπατική δυσλειτουργία

Διεξήχθη πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ για την αξιολόγηση της επίδρασης της ηπατικής ανεπάρκειας στην κάθαρση του rucaparib σε ασθενείς που λάμβαναν rucaparib 600 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ 34 ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST > ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1,0 έως 1,5 φορές ULN και οποιαδήποτε AST) και 337 ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε μια μελέτη που αξιολογεί τη φαρμακοκινητική του rucaparib σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (N=8, κριτήρια Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου – Ομάδα εργασίας για τη δυσλειτουργία οργάνων, ολική χολερυθρίνη > 1,5 - $\leq$ 3 φορές ULN) είχαν 45% υψηλότερη AUC του rucaparib μετά από εφάπαξ δόση 600 mg συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (N=8). Τα C_{max} ή T_{max} ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων. Δεν διατίθενται δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για το rucaparib σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Διεξήχθη πληθυσμιακή ανάλυση ΦΚ για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής ανεπάρκειας στην κάθαρση του rucaparib σε ασθενείς που λάμβαναν rucaparib 600 mg δύο φορές την ημέρα. Ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (N = 149, CL_{Cr} μεταξύ 60 και 89 mL/min, όπως υπολογίζεται με τη μέθοδο Cockcroft-Gault) και ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N = 76, CL_{Cr} μεταξύ 30 και 59 mL/min) επέδειξαν περίπου 15% και 33% υψηλότερη AUC σταθερής

κατάστασης, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (N = 147, CL_{Cr} μεγαλύτερη ή ίση με 90 mL/min). Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του rucaparib σε ασθενείς με CL_{Cr} μικρότερο από 30 mL/min ή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι άγνωστα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικολογία

Τα ευρήματα σε μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με χορήγηση από του στόματος rucaparib ήταν γενικά συνεπή με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 3 μηνών σε αρουραίους και σκύλους, το γαστρεντερικό, αιμοποιητικό και λεμφοποιητικό σύστημα αποτέλεσαν τα όργανα στόχους. Αυτά τα ευρήματα εμφανίστηκαν σε εκθέσεις χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη συνιστώμενη δόση και ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης δόσης. *In vitro*, το IC₅₀ του rucaparib κατά του ανθρώπινου γονιδίου σχετικού με ether-a-go-go (hERG) ήταν 22,6 μM, που είναι περίπου 13 φορές περισσότερο από τη C_{max} σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του rucaparib στους αρουραίους και σκύλους επέφερε καρδιακές επιπτώσεις με υψηλή C_{max} (5,4 έως 7,3 φορές υψηλότερη από τους ασθενείς), αλλά όχι χαμηλότερη C_{max} (1,3 έως 3,8 φορές υψηλότερη από τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές επιπτώσεις με από του στόματος χορήγηση του rucaparib σε μελέτες τοξικολογίας με επαναλαμβανόμενη δόση και C_{max} του rucaparib συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς. Παρότι δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές επιπτώσεις μετά από την από του στόματος χορήγηση δόσης, με βάση τα ευρήματα στις ενδοφλέβιες μελέτες και τα περιθώρια ασφαλείας, δεν μπορεί να αποκλειστούν οι καρδιακές επιπτώσεις όταν το rucaparib δίδεται από του στόματος.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με το rucaparib.

Γονοτοξικότητα

Το rucaparib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε ανάλυση βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (Ames). Το rucaparib προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην *in vitro* δοκιμασία ανθρώπινων λεμφοκυτταρικών χρωμοσωμικών εκτροπών.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, το rucaparib συσχετίστηκε με απώλεια μετά την εμφύτευση σε εκθέσεις περίπου 0,04 φορές υψηλότερες από την AUC σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το rucaparib. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών σε γενικές τοξικολογικές μελέτες 3 μηνών σε αρουραίους και σκύλους με έκθεση 0,09 έως 0,3 φορές την AUC σε ανθρώπους, στη συνιστώμενη δόση. Δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος με βάση τα περιθώρια ασφαλείας που παρατηρήθηκαν. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης του, το rucaparib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να βλάψει τη γονιμότητα σε ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (Τύπος Α)
Πυρίτιο άνυδρου κολλοειδούς
Στεατικό μαγνήσιο

Rubraca 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 4000 (E1521)
Τάλκη (E553b)
Κυανό FCF (E133)
Ινδικοκαρμίνη (E132)

Rubraca 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 4000 (E1521)
Τάλκη (E553b)

Rubraca 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Μακρογόλη 4000 (E1521)
Τάλκη (E553b)
Οξειδίο σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE), με πώμα πολυπροπυλενίου (PP) με σφράγιση επαγωγής, που περιέχει 60 δισκία. Κάθε χαρτοκιβώτιο περιέχει μία φιάλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Μαΐου 2018
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων [http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με το tucaparib ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο (σταδίων III και IV κατά FIGO) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτοναϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνη, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την τελική ανάλυση της OS της τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης 3, CO-338-087.	30 Ιουνίου 2027

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rubraca 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rucaparib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 200 mg rucaparib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1250/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rubraca 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rubraca 200 mg δισκία
rucaparib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 200 mg rucaparib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1250/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rubraca 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rucaparib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 250 mg rucaparib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1250/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rubraca 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rubraca 250 mg δισκία
rucaparib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 250 mg rucaparib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1250/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rubraca 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
rucaparib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 300 mg rucaparib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1250/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rubraca 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rubraca 300 mg δισκία
rucaparib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει rucaparib camsylate που αντιστοιχεί σε 300 mg rucaparib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vienna
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1250/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Rubraca 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rubraca 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Rubraca 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

rucaparib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Rubraca και ποια η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rubraca
3. Πώς να πάρετε το Rubraca
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rubraca
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rubraca και ποια η χρήση του

Τι είναι το Rubraca και πως λειτουργεί

Το Rubraca περιέχει τη δραστική ουσία rucaparib. Το Rubraca είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, γνωστό επίσης ως αναστολέας «PARP (πολυ ADP-ριβόζο-πολυμεράση)».

Οι ασθενείς με αλλαγές (μεταλλάξεις) στα γονίδια που ονομάζονται BRCA διατρέχουν τον κίνδυνο να αναπτύξουν διάφορους τύπους καρκίνου. Το Rubraca αναστέλλει ένα ένζυμο που επισκευάζει κατεστραμμένο DNA στα καρκινικά κύτταρα, οδηγώντας στον θάνατό τους.

Ποια είναι η χρήση του Rubraca

Το Rubraca χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου των ωοθηκών. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία συντήρησης αμέσως μετά από έναν κύκλο χημειοθεραπείας που έχει προκαλέσει συρρίκνωση του όγκου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rubraca

Μην πάρετε το Rubraca

- σε περίπτωση αλλεργίας στο rucaparib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που θηλάζετε

Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Rubraca.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Rubraca.

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός ή ο νοσηλεύτής σας θα διενεργήσει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας:

- πριν από τη θεραπεία με Rubraca
- κάθε μήνα στη διάρκεια της θεραπείας με Rubraca

Αυτό συμβαίνει επειδή το Rubraca μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα:

- ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες. Τα σημεία και τα συμπτώματα του χαμηλού αριθμού αιμοσφαιρίων περιλαμβάνουν πυρετό, λοίμωξη, μώλωπες ή αιμορραγία.
- ο χαμηλός αριθμός αιμοκυττάρων μπορεί να είναι ένα σημάδι ενός σοβαρού προβλήματος μυελού των οστών - όπως το «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή η «οξεία μυελογενής λευχαιμία» (ΟΜΛ). Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τον μυελό των οστών σας για να ελέγξει αν υπάρχει οποιοδήποτε πρόβλημα.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να διενεργεί εβδομαδιαίες εξετάσεις εάν έχετε χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μπορεί να σταματήσουν τη θεραπεία με το Rubraca μέχρι να βελτιωθούν οι αριθμοί των αιμοσφαιρίων σας.

Προσέξτε στο άμεσο ηλιακό φως

Μπορεί να καείτε από τον ήλιο πιο εύκολα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rubraca. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει:

- να προφυλαχθείτε από το άμεσο ηλιακό φως και μην χρησιμοποιείτε ξαπλώστρες ενώ παίρνετε Rubraca
- να φοράτε ρούχα που καλύπτουν το κεφάλι, τα χέρια και τα πόδια σας
- να χρησιμοποιείτε αντηλιακό και lip balm για τα χείλη με παράγοντα προστασίας από τον ήλιο (SPF) 50 ή υψηλότερο.

Συμπτώματα που πρέπει να γνωρίζετε

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε ότι θα κάνετε εμετό (ναυτία), έχετε κάνει εμετό (έμετο) ή έχετε παρουσιάσει διάρροια ή κοιλιακό άλγος. Αυτά μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα ότι το Rubraca επηρεάζει το στομάχι ή τα έντερα σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Rubraca δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Rubraca

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Rubraca μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας του Rubraca.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αντιπηκτικά φάρμακα που βοηθούν την ελεύθερη ροή του αίματος, όπως η βαρφαρίνη
- αντιεπιληπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κρίσεων (επιληπτικές κρίσεις) και της επιληψίας - όπως η φαινυτοΐνη
- φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα - όπως η ροσουβαστατίνη
- φάρμακα για την αντιμετώπιση προβλημάτων στομάχου - όπως η σιζαπρίδη, η ομεπραζόλη
- φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα - όπως η κυκλοσπορίνη, το σιρόλιμους ή το τακρόλιμους
- φάρμακα για τη θεραπεία ημικρανιών και πονοκεφάλων - όπως η διυδροεργοταμίνη ή εργοταμίνη
- φάρμακα για τη θεραπεία του σοβαρού πόνου - όπως η αλφεντανίλη ή η φαιντανύλη

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ανεξέλεγκτης κίνησης ή ψυχικών διαταραχών - όπως το πιμοζίδη
- φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και για τη θεραπεία του διαβήτη - όπως η μετφορμίνη
- φάρμακα για τη θεραπεία ακανόνιστων καρδιακών παλμών - όπως η διγοξίνη ή η κινιδίνη
- φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργικών αντιδράσεων - όπως η αστεμιζόλη ή η τερφεναδίνη
- φάρμακα που προκαλούν νύστα ή υπνηλία - όπως η μιδαζολάμη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη χαλάρωση των μυών - όπως η τισανιδίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος - όπως η θεοφυλλίνη

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

- Το Rubraca δεν συνιστάται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό συμβαίνει επειδή μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.
- Για τις γυναίκες που είναι ικανές να τεκνοποιήσουν, συνιστάται ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη θεραπείας με Rubraca.

Θηλασμός

- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rubraca και για δύο εβδομάδες αφότου λάβετε την τελευταία δόση. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι γνωστό εάν το rucaparib περνά στο μητρικό γάλα.

Αντισύλληψη

- Οι γυναίκες που είναι σε θέση να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικό τρόπο αντισύλληψης:
 - κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rubraca και
 - για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Rubraca.
 Αυτό συμβαίνει επειδή το rucaparib μπορεί να επηρεάσει το αγέννητο βρέφος.
- Συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Rubraca μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα. Προσέξτε ιδιαίτερα εάν αισθάνεστε κουρασμένοι ή αισθανθείτε ότι θα κάνετε εμετό (ναυτία).

Το Rubraca περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Rubraca

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο να πάρετε

- Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα. Αυτό σημαίνει ότι παίρνετε συνολικά 1.200 mg κάθε μέρα. Εάν έχετε κάποιες παρενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει χαμηλότερη δόση ή να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία σας.
- Το Rubraca διατίθεται σε δισκία των 200 mg, 250 mg ή 300 mg.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Πάρτε τα δισκία μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ, σε απόσταση περίπου 12 ωρών.
- Μπορείτε να πάρετε τα δισκία με ή χωρίς φαγητό.
- Εάν κάνετε εμετό (έμετο) μετά τη λήψη του Rubraca, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση σας στην κανονική της ώρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rubraca από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από ό,τι πρέπει, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική βοήθεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rubraca

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, παραλείψτε τη χαμένη δόση. Έπειτα πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rubraca

- Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Rubraca κάθε μέρα - όσο ο γιατρός σας το συνταγογραφεί για εσάς.
- Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες - ίσως χρειαστείτε επείγουσα ιατρική φροντίδα:

Πολύ συχνές (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- δύσπνοια, κόπωση, ωχροό δέρμα ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός - αυτές μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- αιμορραγία ή μώλωπες για μεγαλύτερο διάστημα από το συνηθισμένο εάν τραυματιστείτε - αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- πυρετός ή λοίμωξη - αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- ναυτία
- αίσθηση κόπωσης
- αίσθηση αδιαθεσίας (έμετος)
- πόνος στο στομάχι
- αλλαγές στη γεύση των τροφίμων
- μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις - αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων
- απώλεια όρεξης
- διάρροια
- μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις - αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στο αίμα
- δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθηση ζάλης
- ηλιακό έγκαυμα

- καούρα
- υψηλά επίπεδα χοληστερόλης
- εξάνθημα

Συχνές (μπορούν να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- αφυδάτωση
- κνησμός
- αλλεργική αντίδραση (π.χ. πρήξιμο του προσώπου και των ματιών)
- ερυθρότητα, πρήξιμο και πόνο στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των ποδιών
- ερυθρές κηλίδες στο δέρμα
- απόφραξη στο παχύ ή στο λεπτό έντερο
- σοβαρό πρόβλημα στον μυελό των οστών, όπως «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (MDS) ή «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (AML) (βλ. παράγραφο 2)
- στοματικά έλκη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rubraca

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στη χάρτινη συσκευασία μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rubraca

- Η δραστική ουσία είναι το rucaparib.

Rubraca 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει camsylate του rucaparib που αντιστοιχεί σε 200 mg rucaparib.

Rubraca 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει camsylate του rucaparib που αντιστοιχεί σε 250 mg rucaparib.

Rubraca 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει camsylate του rucaparib που αντιστοιχεί σε 300 mg rucaparib.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Περιεχόμενο δισκίου: Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχο γλυκολικό άμυλο (Τύπος Α), άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και στεατικό μαγνήσιο.
 - Επικάλυψη δισκίων:
Rubraca 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
 Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), μακρογόλη 4000 (E1521), τάλκη (E553b), κυανό FCF (E133) και ινδικοκαρμίνη (E132).

Rubraca 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
 Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), διοξείδιο τιτανίου (E171), μακρογόλη 4000 (E1521) και τάλκη (E553b).

Rubraca 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
 Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), διοξείδιο τιτανίου (E171), μακρογόλη 4000 (E1521), τάλκη (E553b) και οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Rubraca και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rubraca 200 mg είναι μπλε, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χάραξη «C2» στη μία πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rubraca 250 mg είναι λευκά, σε σχήμα ρόμβου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χάραξη «C25» στη μία πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Rubraca 300 mg είναι κίτρινα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χάραξη «C3» στη μία πλευρά.

Το Rubraca διατίθεται σε πλαστικές φιάλες. Κάθε φιάλη περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

pharmaand GmbH
 Taborstrasse 1
 1020 Vienna
 Αυστρία

Παρασκευαστής

Almac Pharma Services Limited
 Seagoe Industrial Estate,
 Portadown,
 Craigavon,
 BT63 5UA
 Ηνωμένο Βασίλειο

ή

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Tel: +32 (0)80070484

Italia

Tel: +39 800194716

Deutschland

Tel: +49 (0)8005892665

Nederland

Tel: +31 (0)8000227859

España

Tel: +34 913756230

Österreich

Tel: +43 (0)800005924

France

Tél: +33 (0)149116680

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +44 (0)800 0093361

Ireland

Tel: +353 1800800704

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

Tel: +353 16950030

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.