

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rubraca 200 mg филмирани таблетки  
Rubraca 250 mg филмирани таблетки  
Rubraca 300 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rubraca 200 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 200 mg рукапариб (rucaparib).

Rubraca 250 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 250 mg рукапариб (rucaparib).

Rubraca 300 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 300 mg рукапариб (rucaparib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Rubraca 200 mg филмирана таблетка

Синя, кръгла филмирана таблетка с диаметър 11 mm, с вдлъбнато релефно означение “C2”.

Rubraca 250 mg филмирана таблетка

Бяла, филмирана таблетка с форма на ромб, с размери 11 x 15 mm, с вдлъбнат релефен надпис “C25”.

Rubraca 300 mg филмирана таблетка

Жълта, овална филмирана таблетка с размери 8 x 16 mm, с вдлъбнат релефен надпис “C3”.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Rubraca е показан като монотерапия за поддържащо лечение при възрастни пациенти с чувствителен на платина рецидивиращ високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален карцином, при които има отговор (пълен или частичен) на химиотерапия, базирана на платина.

Rubraca е показан като монотерапия при възрастни пациенти с чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ, с мутации в BRCA (герминативни и/или соматични), високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален карцином, лекуван с два или повече линии на химиотерапия, базирана на платина, и които не са способни да понесат по-нататъшна химиотерапия, базирана на платина.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с рукапариб трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

### Откриване на мутация в BRCA

Не се изисква тестване на BRCA преди използването на Rubraca за поддържащо лечение при възрастни пациенти с рецидивиращ високостепенен епителен овариален карцином (ЕОК), карцином на фалопиевата тръба (КФТ) или първичен перитонеален карцином (ППК), при които има пълен или частичен отговор на химиотерапия, базирана на платина.

Преди приема на Rubraca за лечение на рецидивиращ или прогресиращ ЕОК, КФТ или ППК пациентите трябва да имат потвърждение за вредни герминативни или соматични мутации в гена на рака на гърдата 1 (BRCA1) или гена на рак на гърдата 2 (BRCA2), с използване на валидиран тест.

### Дозировка

Препоръчителната доза е 600 mg рукапариб, приемана два пъти дневно, еквивалентна на обща дневна доза от 1 200 mg, до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

За поддържащото лечение, пациентите трябва да започнат поддържащо лечение с Rubraca не по-късно от 8 седмици след завършване на последната доза от схемата, съдържаща платина.

Ако пациентът повърне след прием на Rubraca, дозата не трябва да се приема отново, а трябва да приеме следващата доза по график.

### *Пропуснати дози*

Ако се пропусне доза, пациентът трябва да възобнови приема на Rubraca със следващата доза по график.

### *Коригиране на дозата във връзка с нежелани реакции*

Нежеланите реакции могат да се овладеят чрез прекъсване на приема и/или намаляване на дозата при умерени до тежки реакции (т.е. степен 3 или 4 съгласно Общите критерии за терминология за нежелани събития [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE]), като неутропения, анемия и тромбоцитопения.

Завишени стойности на чернодробните трансаминази (аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ)) се появяват рано в лечението и като цяло са преходни. Завишените стойности на АСАТ/АЛАТ от 1-3 степен могат да се овладеят без промяна в дозата на рукапариб или с промяна на лечението (прекъсване и/или намаляване на дозата). Реакции от 4-та степен изискват промяна на лечението (вж. таблица 2).

Други умерени до тежки нехематологични нежелани реакции, като гадене и повръщане, могат да се овладеят чрез прекъсване на приема и/или с намаляване на дозата, ако не бъдат овладени с подходящо симптоматично лечение.

**Таблица 1. Препоръчителни корекции на дозата**

Намаляване на дозата	Доза
Начална доза	600 mg два пъти дневно (две таблетки от 300 mg два пъти дневно)
Първо намаляване на дозата	500 mg два пъти дневно (две таблетки от 250 mg два пъти дневно)
Второ намаляване на дозата	400 mg два пъти дневно (две таблетки от 200 mg два пъти дневно)
Трето намаляване на дозата	300 mg два пъти дневно (една таблетка от 300 mg два пъти дневно)

**Таблица 2. Овладяване на повишени стойности на АСАТ/АЛАТ, възникнали по време на лечението**

Степен на повишение на стойностите на АСАТ/АЛАТ	Овладяване
Степен 3 без други признаци на нарушена чернодробна функция	<p>Проследяване на стойностите на функционалните чернодробни показатели седмично до понижаването им до степен <math>\leq 2</math></p> <p>Продължава се прилагането на рукапариб, при положение че билирубинът е <math>&lt; \text{ГГМ}</math> и алкалната фосфатаза е <math>&lt; 3 \times \text{ГГН}</math></p> <p>Прекъсва се лечението, ако до 2 седмици нивата на АСАТ/АЛАТ не се понижат до степен <math>\leq 2</math>, а след това се възобновява приемът на същата или намалена доза рукапариб</p>
Степен 4	<p>Прекъсва се приемът на рукапариб, докато стойностите не се върнат до степен <math>\leq 2</math>; след това се възобновява прилагането му с намалена доза и се проследяват стойностите на функционалните чернодробни показатели седмично в продължение на 3 седмици</p>

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) не се препоръчва корекция на началната доза (вж. точки 4.8 и 5.2). Не може да се изключи по-голяма чувствителност към нежелани реакции при някои пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години). Има ограничени клинични данни при пациенти на възраст 75 години или повече.

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане не се изисква корекция на началната доза (вж. точка 5.2). Пациенти с умерено чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на чернодробната функция и за нежелани реакции. Липсват клинични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (т.е. с нива на общ билирубин  $> 3$  пъти ГГН), затова рукапариб не се препоръчва за използване от пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не се изисква корекция на началната доза (вж. точка 5.2). Няма клинични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLcr по-малък от 30 ml/min), затова рукапариб не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Рукапариб може да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане, само ако потенциалната полза превишава риска. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане трябва да се проследява внимателно бъбречната им функция и да се следи за нежелани реакции.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Rubraca при деца или юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Rubraca се прилага перорално и може да се приема със или без храна. Дозите трябва да приемат през интервал от около 12 часа. Вижте точка 5.2.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Не е проучена ефикасността на Rubraca за лечение на рецидивиращ или прогресиращ ЕОК, КФТ или ППК при пациенти, които са били лекувани преди това с инхибитор на PARP. Поради това не се препоръчва употребата при тази популация пациенти.

### Хематологична токсичност

По време на лечението с рукапариб може да се наблюдават случаи на миелосупресия (анемия, неутропения, тромбоцитопения), като обикновено се наблюдават след 8-10 седмици лечение с рукапариб. Тези реакции могат да се овладеят с рутинно лекарствено лечение и/или корекция на дозата при по-тежките случаи. Препоръчва се изследване на пълната кръвна картина преди започване на лечението с Rubraca, а след това - всеки месец. Пациентите не трябва да започват лечение с Rubraca, докато не се възстановят от хематологична токсичност, причинени от предходна химиотерапия ( $\leq$  степен 1 по СТСАЕ).

За овладяване на ниския брой кръвни клетки трябва да се прилагат поддържаща терапия и практиките на лечебното заведение за лечение на анемия и неутропения. Трябва да се прекъсне приема на Rubraca или да се намали дозата по Таблица 1 (вж. точка 4.2) и да се проследява броят на кръвните клетки всяка седмица до възстановяване. Ако след 4 седмици нивата не се възстановят до степен 1 по СТСАЕ или по-добре, пациентите трябва да се насочат към хематолог за допълнителни изследвания.

### Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия

Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия (МДС/ОМЛ), включително случаи с летален изход, са съобщавани при пациенти, които са приемали рукапариб. Продължителността на терапията с рукапариб при пациенти, развили МДС/ОМЛ, варира от по-малко от 1 месец до около 28 месеца.

Ако се подозира развитие на МДС/ОМЛ, пациентът трябва да се насочи към хематолог за допълнителни изследвания, включително анализ на костен мозък и даване на кръвна проба за цитогенетично изследване. Ако МДС/ОМЛ се потвърди след изследването за продължителна хематологична токсичност, приемът на Rubraca трябва да се прекрати.

### Фоточувствителност

При пациенти, лекувани с рукапариб, е наблюдавана фоточувствителност. Пациентите трябва да избягват да се излагат директно на слънце, защото може да изгорят по-лесно, докато се лекуват с рукапариб; когато са на открито, пациентите трябва да носят шапка и предпазващи дрехи и да използват крем и балсам за устни със слънцезащитен фактор (sun protection factor, SPF) 50 или по-висок.

### Стомашно-чревна токсичност

При рукапариб често се съобщават прояви на стомашно-чревна токсичност (гадене и повръщане), като в повечето случаи те са от ниска степен по СТСАЕ - 1 или 2 и могат да се овладеят с намаляване на дозата (вж. таблица 1) или с прекъсване на приема. Антиеметици като антагонисти на 5-НТЗ, дексаметазон, апрепитант и фосапрепитант може да се използват за лечение на гадене/повръщане, а също така може да се имат предвид за профилактика (т. е. превантивно), преди да започне прием на Rubraca. Важно е тези събития да се овладяват активно, за да се избегнат продължителни или по-тежки случаи на гадене/повръщане, които имат потенциала да доведат до усложнения като дехидратация или до хоспитализация.

### Ембриофетална токсичност

Въз основа на механизма си на действие и находките от проучвания при животни, Rubraca може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. В репродуктивни проучвания при животни приложението на рукапариб на бременни плъхове в периода на органогенезата е довело до ембриофетална токсичност при експозиции, по-ниски от тези при пациентите, получаващи препоръчителната доза при хора от 600 mg два пъти дневно (вж. точка 5.3.).

### Бременност/контрацепция

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса. Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 6 месеца след последната доза Rubraca (вж. точка 4.6). При жените с репродуктивен потенциал се препоръчва тест за бременност преди започване на лечението.

### Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефект на други лекарствени продукти върху рукапариб

Не са идентифицирани ензими, отговорни за метаболизма на рукапариб. Въз основа на *in vitro* данни, CYP2D6 и в по-малка степен CYP1A2 и CYP3A4 могат да метаболизират рукапариб. Макар че *in vitro* метаболизмът на рукапариб, медиран от CYP3A4, е бавен, не може да се изключи значим принос на CYP3A4 *in vivo*. Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на силни инхибитори или индуктори на CYP3A4.

*In vitro* е доказано, че рукапариб е субстрат на P-gp и BCRP. Не може да се изключи ефект на инхибиторите на P-gp и BCRP върху ФК на рукапариб. Препоръчва се повишено внимание, когато рукапариб се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са силни инхибитори на P-gp.

### Ефекти на рукапариб върху други лекарствени продукти

В проучвания за лекарствени взаимодействия при пациенти с карцином ефектите на рукапариб в стационарно състояние при 600 mg два пъти дневно върху CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP и P-gp са оценени с единични перорални дози на чувствителни субстрати сонди (съответно кофеин, S-варфарин, омепразол, мидазолам, розувастатин и дигоксин). Оценен е също и ефектът на рукапариб върху фармакокинетиката на комбинирания перорален контрацептив (етинилестрадиол и левоноргестрел). Данните предполагат, че рукапариб е умерен инхибитор на CYP1A2 и слаб инхибитор на CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A. Освен това

рукапариб инхибира в незначителна степен P-гр и инхибира слабо BCRP в червата.

#### *Субстрати на CYP1A2*

Рукапариб не показва ефект върху  $C_{max}$  като умерено увеличава  $AUC_{inf}$  на кофеина с 2,55 пъти (90% ДИ: 2,12, 3,08). Когато се прилагат едновременно лекарствени продукти, метабелизирани чрез CYP1A2, особено лекарства с тесен терапевтичен индекс (напр. тизанидин, теофилин), може да се обмислят корекции на дозата, базирани на подходящо клинично проследяване.

#### *Субстрати на CYP2C9*

Рукапариб увеличава съответно  $C_{max}$  на S-варфарин 1,05 пъти (90% ДИ: 0,99 до 1,12) и  $AUC_{0-96ч}$  1,49 пъти (90% ДИ: 1,40 до 1,58). Когато едновременно се прилагат лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C9 с тесен терапевтичен индекс (напр. варфарин, фенитоин), може да се обмислят корекции на дозата, ако е клинично показано. Необходимо е повишено внимание и обмисляне на допълнително проследяване на международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) при едновременно приложение на варфарин и терапевтичен лекарствен мониторинг на фенитоин при съпътстващо приложение с рукапариб.

#### *Субстрати на CYP2C19*

Рукапариб увеличава  $C_{max}$  на омепразол 1,09 пъти (90% ДИ: 0,93 до 1,27) и  $AUC_{inf}$  1,55 пъти (90% ДИ: 1,32 до 1,83). Рискът от клинично значим ефект на едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа (ИПП) вероятно е малък (вж. точка 5.2). Не се приема за необходимо коригиране на дозата при едновременното приложение на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2C19.

#### *Субстрати на CYP3A*

Рукапариб увеличава  $C_{max}$  на мидазолам, 1,3 пъти (90% ДИ: 0,95 до 1,36) и  $AUC_{inf}$  1,38 пъти (90% ДИ: 1,13 до 1,69). Препоръчва се повишено внимание, когато едновременно се прилагат лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил, астемизол, цизаприд, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус, терфенадин). Може да се обмислят корекции на дозата, ако е клинично показано въз основа на наблюдаваните нежелани реакции.

#### *Перорални контрацептиви*

Рукапариб увеличава  $C_{max}$  на етинилестрадиол 1,09 пъти (90% ДИ: 0,94 до 1,27) и  $AUC_{last}$  1,43 пъти (90% ДИ: 1,15 до 1,77). Рукапариб увеличава  $C_{max}$  на левоноргестрел 1,19 пъти (90% ДИ: 1,00 до 1,42) и  $AUC_{last}$  1,56 пъти (90% ДИ: 1,33 до 1,83). Не се препоръчва коригиране на дозата при едновременното приложение на перорални контрацептиви.

#### *Субстрати на BCRP*

Рукапариб увеличава  $C_{max}$  на розувастатин 1,29 пъти (90% ДИ: 1,07 до 1,55) и  $AUC_{inf}$  1,35 пъти (90% ДИ: 1,17 до 1,57). Не се препоръчва коригиране на дозата при едновременното приложение на лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP.

#### *Субстрати на P-гр*

Рукапариб не показва ефект върху  $C_{max}$  на дигоксин като незначително увеличава  $AUC_{0-72ч}$  1,20 пъти (90% ДИ: 1,12 до 1,29). Не се препоръчва коригиране на дозата при едновременното приложение на лекарствени продукти, които са субстрати на P-гр.

Взаимодействията на рукапариб с други ензими и транспортери е оценено *in vitro*. Рукапариб е слаб инхибитор на CYP2C8, CYP2D6 и UGT1A1. Рукапариб потиска CYP2B6 в човешки хепатоцити при клинично релевантни експозиции. Рукапариб е потенциален инхибитор на MATE1 и MATE2-K, умерен инхибитор на OCT1 и слаб инхибитор на OCT2. Тъй като инхибирането на тези транспортери може да намали бъбречното елиминиране на метформин и да намали чернодробния ъптейк на метформин, препоръчва се повишено внимание при едновременното прилагане на метформин с рукапариб. Клиничната значимост на инхибирането на UGT1A1\*28 от рукапариб не е ясна. Едновременното приложение със субстрати на UGT1A1 (т. е. иринотекан) на пациенти с UGT1A1\*28 (бавни метабелизатори) трябва да става с повишено внимание, тъй като е възможна увеличена експозиция на SN-38 (активният

метаболит на иринотекан) и свързана с това токсичност.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато получават рукапариб. Пациентите трябва да се съветват да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 6 месеца след последната доза рукапариб (вж. точка 4.5).

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на рукапариб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на механизма на действие и на предклиничните данни рукапариб може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Rubraca не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с рукапариб. На жените с репродуктивен потенциал се препоръчва тест за бременност преди започване на лечението.

##### Кърмене

Няма проучвания при животни за екскретиране на рукапариб в кърмата. Не е известно дали рукапариб/неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Rubraca не трябва да се използва в периода на кърмене.

Поради потенциалните сериозни нежелани реакции на рукапариб при кърмачета, кърменето е противопоказано по време на лечението с Rubraca и в продължение на 2 седмици след последната доза (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на рукапариб върху фертилитета при хора. Въз основа на проучванията при животни не може да се изключи влияние върху фертилитета, свързано с употребата на рукапариб (вж. точка 5.3). Освен това, с оглед на механизма на действие, рукапариб може да повлияе на фертилитета при хора.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Rubraca повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. На пациентите, които съобщават умора, гадене или замаяност, се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини по време на лечение с Rubraca (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на рукапариб се основава на данни от 937 пациенти с овариален карцином в клинични изпитвания, лекувани с монотерапия с рукапариб.

Нежеланите реакции, появили се при  $\geq 20\%$  от пациентите, получаващи рукапариб, са гадене, умора/астения, повръщане, анемия, болка в корема, дисгеузия, повишение на АЛАТ, повишение на АСАТ, понижен апетит, диария, тромбоцитопения и повишение на креатинина. Повечето нежелани реакции са леки до умерени (степен 1 или 2).

Нежеланите реакции  $\geq$  степен 3, появили се при  $> 5\%$  от пациентите, са анемия (23%), повишение на АЛАТ (10%), умора/астения (10%), неутропения (8%), тромбоцитопения (6%) и



гадене (5%). Единствената сериозна нежелана реакция, появила се при > 2% от пациентите, е анемия (5%).

Нежеланите реакции, които най-често водят до намаляване на дозата или прекъсване на приема са анемия (20%), умора/астения (18%), гадене (16%), тромбоцитопения (15%) и повишение на АСАТ/АЛАТ (10%). Нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на приема, са се появили при 10% от пациентите, като най-чести сред тези нежелани реакции са тромбоцитопения, гадене, анемия и умора/астения.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Честота на нежеланите реакции е описана по системно-органични класове (СОК) по MedDRA на ниво предпочитан термин. Честотата на нежеланите реакции се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3. Табличен списък на нежеланите реакции по системно-органични класове по MedDRA**

Системно-органичен клас по MedDRA	Нежелани реакции	
	Честота на всички степени по СТСАЕ	Честота на степен 3 и по-висока по СТСАЕ
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<b>Чести</b> Миелодиспластичен синдром /остра миелоидна левкемия <sup>a</sup>	<b>Чести</b> Миелодиспластичен синдром /остра миелоидна левкемия <sup>a</sup>
Нарушения на кръвта и лимфната система	<b>Много чести</b> Анемия <sup>b</sup> , тромбоцитопения <sup>b</sup> , неутропения <sup>b</sup> <b>Чести</b> Левкопения <sup>b</sup> , лимфопения <sup>b</sup> , фебрилна неутропения	<b>Много чести</b> Анемия <sup>b</sup> <b>Чести</b> Тромбоцитопения <sup>b</sup> , неутропения <sup>b</sup> , фебрилна неутропения, левкопения <sup>b</sup> <b>Нечести</b> Лимфопения <sup>b</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	<b>Много чести</b> Намален апетит, повишен креатинин в кръвта <sup>b</sup> <b>Чести</b> Хиперхолестеролемия <sup>b</sup> , дехидратация	<b>Чести</b> Намален апетит, дехидратация <b>Нечести</b> Повишен креатинин в кръвта <sup>b</sup> , хиперхолестеролемия <sup>b</sup>
Нарушения на нервната система	<b>Много чести</b> Дисгеузия, замаяност	<b>Нечести</b> Дисгеузия, замаяност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<b>Чести</b> Диспнея	<b>Нечести</b> Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	<b>Много чести</b> Гадене, повръщане, диария, диспепсия, болка в корема	<b>Чести</b> Гадене, повръщане, диария, болка в корема <b>Нечести</b> Диспепсия
Хепатобилиарни нарушения	<b>Много чести</b> Повишена аланин аминотрансфераза,	<b>Чести</b> Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза <b>Нечести</b>

	повишена аспартат аминотрансфераза <b>Чести</b> Повишени трансаминази <sup>б</sup>	Повишени трансаминази <sup>б</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<b>Много чести</b> Реакция на фоточувствителност, обрив <b>Чести</b> Макуло-папулозен обрив, синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия, еритем	<b>Нечести</b> Реакция на фоточувствителност, обрив, макуло-папулозен обрив, синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<b>Много чести</b> Умора <sup>в</sup> , пирексия	<b>Чести</b> Умора <sup>в</sup> <b>Нечести</b> Пирексия

<sup>а</sup> Честотата на МДС/ОМЛ се базира на общата популация от пациенти – 1 321, които са получили една доза рукапариб перорално.

<sup>б</sup> Включва лабораторни находки

<sup>в</sup> Включва умора, астения и летаргия

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### *Хематологична токсичност*

Хематологичните нежелани реакции анемия, тромбоцитопения и неутропения, от всички степени по СТСАЕ, се съобщават съответно при 42%, 26% и 16% от пациентите.

Тромбоцитопения и анемия водят до прекратяване на приема при 1,8% и 2,1% от пациентите. Нежелани реакции степен 3 или по-висока по СТСАЕ се появяват при 23% (анемия), 8% (неутропения) и 6% (тромбоцитопения) от пациентите. Началото на нежеланите реакции, свързани с миелосупресия степен 3 или по-висока настъпва общо взето на по-късен етап от лечението (след 2 или повече месеца). За намаляване на риска и овладяване, вижте точка 4.4.

##### *Миелодиспластичен синдром/остра миелоидна левкемия*

МДС/ОМЛ са сериозни нежелани реакции, които се появяват нечесто (0,5%) при пациенти на лечение и по време на 28-дневния период на проследяване за безопасност и често (1,3%) за всички пациенти, включително по време на дългосрочното проследяване за безопасност (честота се изчислява на базата на общата популация за безопасност от 1 321 пациенти с експозиция най-малко на една доза рукапариб перорално във всички клинични проучвания). В основното проучване на Фаза 3 (ARIEL3), честотата на МДС/ОМЛ по време на лечението при пациенти, получавали рукапариб, е 0,8%. Въпреки че не са съобщени случаи по време на лечението при пациенти, които са получавали плацебо, един случай се съобщава при пациент, лекуван с плацебо по време на дългосрочното проследяване на безопасността. При всички пациенти има потенциални фактори, допринасящи за развитието на МДС/ОМЛ; във всички случаи пациентите преди това са получавали химиотерапия, съдържаща платина, и/или други средства, увреждащи ДНК. За намаляване на риска и овладяване, вижте Точка 4.4.

##### *Стомашно-чревни токсичности*

Повръщане и гадене се съобщават съответно при 42% и 77% от пациентите и като цяло са от ниска степен (степен 1 до 3 по СТСАЕ). При 40,1% от пациентите, лекувани с рукапариб, се съобщава за коремна болка (комбинирана коремна болка, коремна болка в долната част, коремна болка в горната част), но също така е много честа (33%) при пациентите на плацебо, най-вероятно свързани с основното заболяване. За намаляване на риска и овладяване, вижте точка 4.4.

##### *Фоточувствителност*

Фоточувствителност се съобщава при 13% от пациентите като кожни реакции от ниска степен

(степен 1 или 2 по СТСАЕ) и от 2 (0,2%) пациенти като реакция  $\geq$  степен 3 по СТСАЕ. За намаляване на риска и овладяване, вижте точка 4.4.

#### *Повишение на серумните аминотрансферази (АСАТ/АЛАТ)*

Събития, свързани с повишаване на нивата на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) и аспартат аминотрансферазата (АСАТ), се наблюдават при 38% (всички степени) и 11% ( $\geq$  степен 3 по СТСАЕ) от пациентите. Тези събития се появяват в рамките на първите няколко седмици от лечението с рукапариб и са обратими, и рядко са свързани с повишение на билирубина. Наблюдавано е повишение на АЛАТ при 34,8% (всички степени) и 9,9% ( $\geq$  степен 3 по СТСАЕ) от пациентите, повишение на АСАТ при 31,4% (всички степени) и 2,8% ( $\geq$  степен 3 по СТСАЕ) и повишение на АЛАТ и АСАТ при 28,6 % (всички степени) и 2,1% ( $\geq$  степен 3 по СТСАЕ) от пациентите. Нито едно от събитията не отговаря на критериите по закона на Ну за индуцирано от лекарство чернодробно увреждане. Може да е необходимо повишението на АЛАТ и АСАТ да се овладее чрез прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата както е описано в таблица 2 (вж. точка 4.2). Повечето пациенти могат да продължат да приемат рукапариб със или без промяна на лечението, без повторна поява на отклоненията във функционалните чернодробни показатели степен  $\geq$  3.

#### *Повишение на серумния креатинин*

Повишаване на креатинина, предимно леко до умерено (степен 1 или 2 по СТСАЕ), се наблюдава при 20% от пациентите в рамките на първите няколко седмици от лечението с рукапариб. Четири (0,4%) пациенти съобщават реакция степен 3 по СТСАЕ. Повишението на креатинина при лечение с рукапариб може да се дължи на инхибиране на бъбречните транспортери МАТЕ1 и МАТЕ2-К (вж. точка 4.5). Това повишение на серумния креатинин е асимптоматично.

#### *Старческа възраст*

При пациенти на възраст над  $\geq$  75 години честотата на някои нежелани реакции се увеличава: повишен креатинин в кръвта (32%), замаяност (20%), сърбеж (15%) и нарушение на паметта (4%) са с по-висока честота, отколкото при пациенти < 75 години (съответно 18%, 15%, 9% и 1%).

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CLCr 30-59 ml/min) честотата на някои нежелани реакции се увеличава: анемия степен 3 или 4 (31%), тромбоцитопения степен 3 или 4 (12%) и умора/астения степен 3 (15%) са с по-висока честота, отколкото при пациенти с леко бъбречно увреждане (CLCr > 59-80 ml/min) или с нормална бъбречна функция (CLCr > 80 ml/min) (21%, 5% и 8%).

#### Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на рукапариб при педиатрични пациенти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Няма специфично лечение в случай на предозиране на Rubraca не са установени симптоми на предозиране. В случай на подозирано предозиране лекарите трябва да предприемат общи поддържащи мерки и да лекуват симптоматично.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XK03

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Рукапариб е инхибитор на поли(ADP-рибоза) полимераза (PARP) ензимите, включително PARP-1, PARP-2 и PARP-3, които играят роля при репарацията на ДНК. *In vitro* проучванията показват, че индуцираната от рукапариб цитотоксичност включва инхибиране на ензимната активност на PARP и захващането на комплексите PARP-DNA, което води до увреждане на ДНК, апоптоза и клетъчна смърт.

Установено е че рукапариб има *in vitro* и *in vivo* антитуморно действие при BRCA мутантни клетъчни линии чрез механизъм, известен като "синтетичен леталитет", при който за клетъчна смърт се изисква загуба на два пътя за репарация на ДНК. При туморни клетъчни линии с дефицит на BRCA1/2 и други ДНК-репариращи гени се наблюдава повишение на индуцираната от рукапариб цитотоксичност и антитуморно действие. Установено е, че рукапариб намалява туморния растеж при ксенотрансплантирани модели на човешки карцином в мишки със или без дефицит на BRCA.

#### Клинична ефикасност

##### Поддържащо лечение на рецидивиращ овариален карцином

Ефикасността на рукапариб е изследвана в двойнослепо, многоцентрово клинично изпитване ARIEL3, при което 564 пациенти с рецидивиращ ЕОК, КФТ или ППК, които са отговорили на базирана на платина химиотерапия, са рандомизирани (2:1) да приемат перорално 600 mg таблетки Rubraca два пъти дневно (n=375) или плацебо (n=189). Лечението е продължило до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. При всички пациенти има отговор (пълен или частичен) на най-скорошната им химиотерапия, базирана на платина, като техният туморен антиген 125 (CA-125) е бил под горната граница на нормата (ГН). Пациентите са рандомизирани в рамките на 8 седмици от завършването на базираната на платина химиотерапия, като междувременно не им е позволявано поддържащо лечение. Не е допускано пациентите да са получавали преди това терапия с рукапариб или друг инхибитор на PARP. Рандомизацията е стратифицирана според най-добрия отговор (пълен или частичен) на последната базирана на платина терапия, времето до прогресия след предпоследната базирана на платина терапия (6 до ≤ 12 месеца и > 12 месеца) и статуса на туморните биомаркери (tBRCA, дефицит на хомоложна рекомбинация без BRCA [nbHRD] и биомаркер-отрицателни).

Измерител на първичния на резултат за ефикасност е оценената от изследователя преживяемост без прогресия (ПБП) съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) версия 1.1 (v1.1). Основен вторичен измерител на резултата за ефикасност е ПБП, оценена чрез заслепен независим преглед образното изследване (IRR).

Средната възраст на пациентите е 61 години (диапазон: от 36 до 85); повечето от тях са бели (80%), като всички имат функционален статус по Източна кооперативна онкологична група (ECOG) 0 или 1. Първичният тумор при повечето пациенти е овариален (84%); повечето пациенти (95%) са имали серозна хистология, а 4% от пациентите са съобщили ендометриоидна хистология. Всички пациенти са получили поне две предходни химиотерапии, базирани на платина (диапазон: от 2 до 6), като 28% от пациентите са получили поне три предходни химиотерапии, базирани на платина. При общо 32% от пациентите е имало пълен отговор (ПО) на най-скорошната им терапия. Периодът без прогресия до предпоследната базирана на платина терапия е 6-12 месеца при 39% от пациентите и > 12 месеца при 61%. За предходна

терапия с бевацизумаб се съобщава при 22% от пациентите, получили рукапариб, и при 23% от пациентите, получили плацебо. Демографските характеристики, характеристиките на заболяването на изходно ниво и анамнезите за предходни лечения като цяло са добре балансирани между рамото на рукапариб и това на плацебо.

Нито един пациент не е получавал предходно лечение с инхибитор на PARP. Поради това ефикасността на Rubraca при пациенти, които са лекувани преди това с инхибитор на PARP в поддържащото лечение, не е изследвана и не може да бъде екстраполирана от наличните данни.

Проби от туморна тъкан от всички пациенти (N=564) са тествани централно, за да се установи положителен статус на дефицит на хомоложна рекомбинация (HRD) (определен според наличието на вредна мутация на BRCA в тумора [tBRCA] или голяма геномна загуба на хетерозиготност /loss of heterozygosity, LOH/). Направена е оценка на кръвни проби от 94% (186/196) от пациентите с tBRCA, като е използван централен кръвен тест за герминативни BRCA (gBRCA) мутации. Въз основа на тези резултати е установено, че 70% (130/186) от пациентите с tBRCA имат gBRCA мутация, а 30% (56/186) имат соматична BRCA мутация.

ARIEL3 демонстрира статистически значимо подобрение на ПБП при пациентите, рандомизирани на рукапариб, в сравнение с тези на плацебо в ИТТ популацията, както и при подгрупите с HRD и tBRCA. Първичната крайна точка се потвърждава от оценката чрез независимия преглед на образното изследване за ИТТ популацията. Към момента на анализа на ПБП, данните за ОП не са пълни (22% от случаите). Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 4 и фигура 1.

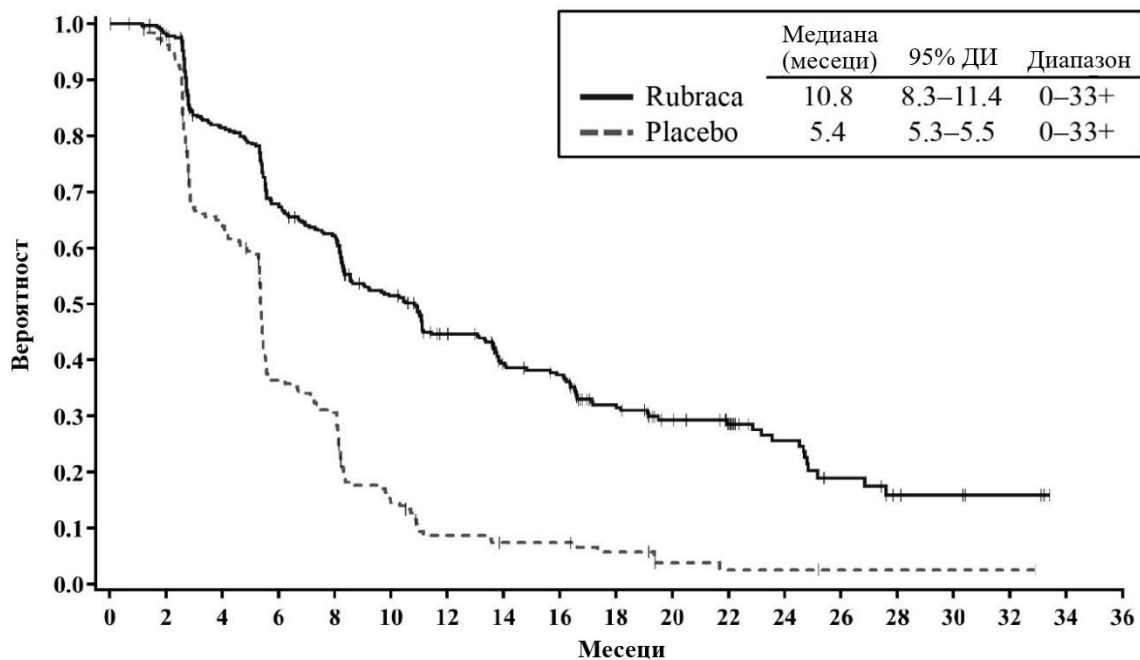
**Таблица 4. Резултати за ефикасност от ARIEL3**

Параметър	Оценка на изследователя		Независим преглед на образното изследване	
	Рукапариб	Плацебо	Рукапариб	Плацебо
<b>ИТТ популация<sup>a</sup></b>				
Пациенти, n	375	189	375	189
Случаи на ПБП, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
Медиана на ПБП, в месеци (95% ДИ)	10,8 (8,3, 11,4)	5,4 (5,3-5,5)	13,7 (11,0, 19,1)	5,4 (5,1, 5,5)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
p-стойност <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>HRD група<sup>b</sup></b>				
Пациенти, n	236	118	236	118
Случаи на ПБП, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
Медиана на ПБП, в месеци (95% ДИ)	13,6 (10,9, 16,2)	5,4 (5,1, 5,6)	22,9 (16,2, NA)	5,5 (5,1, 7,4)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-стойност <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>tBRCA група<sup>r</sup></b>				
Пациенти, n	130	66	130	66
Случаи на ПБП, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
Медиана на ПБП, в месеци (95% ДИ)	16,6 (13,4, 22,9)	5,4 (3,4, 6,7)	26,8 (19,2, NA)	5,4 (4,9, 8,1)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p-стойност <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>nonBRCA LOH+ група</b>				
Пациенти, n	106	52	106	52
Случаи на ПБП, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)

Медиана на ПБП, в месеци (95% ДИ)	9,7 (7,9, 13,1)	5,4 (4,1, 5,7)	11,1 (8,2, NA)	5,6 (2,9, 8,2)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
р-стойност <sup>б</sup>	< 0,0001		0,0135	
<b>nonBRCA LOH- група</b>				
Пациенти, n	107	54	107	54
Случаи на ПБП, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
Медиана на ПБП, в месеци (95% ДИ)	6,7 (5,4, 9,1)	5,4 (5,3, 7,4)	8,2 (5,6, 10,1)	5,3 (2,8, 5,5)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
р-стойност <sup>б</sup>	0,0049		0,0003	

- а. Всички рандомизирани пациенти.  
б. Двустранна р-стойност  
в. HRD включва всички пациенти с вредна герминативна или соматична мутация на BRCA или без tBRCA, но с голяма геномна загуба на хетерозиготност, установени чрез тест в клиничното изпитване.  
г. tBRCA включва всички пациенти с вредна герминативна или соматична мутация на BRCA, установена чрез тест в клиничното изпитване.

**Фигура 1. Криви на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия в проучването ARIEL3 съгласно оценката на изследователя: ITT популация**



В риск (случай)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Rubraca	375 (0)	279 (65)	207 (130)	128 (186)	89 (205)	44 (222)	26 (226)	6 (234)	3 (234)	0 (234)									
Placebo	189 (0)	115 (65)	53 (124)	13 (160)	10 (162)	3 (166)	2 (167)	1 (167)	1 (167)	0 (167)									

При ITT популацията 38% от пациентите (141/375) в групата, приемала рукапариб, и 35% от пациентите (66/189) в групата, приемала плацебо, са имали измеримо заболяване на изходно ниво. В експлораторен анализ в тази подгрупа е отбелязан отговор при 18% (95% ДИ 12% – 26%) от пациентите (n=26), приемали рукапариб, в сравнение с 8% (95% ДИ 12% – 26%) от пациентите (n=5) при групата, приемала плацебо (двустранна р-стойност = 0,0069), включително 10 пациенти (7%) в групата, приемала рукапариб, които са постигнали пълна ремисия.

При популацията с tBRCA 31% от пациентите (40/130) в групата, приемала рукапариб, и 35% от пациентите (23/66) в групата, приемала плацебо, са имали измеримо заболяване на изходно

ниво. В експлораторен анализ в тази подгрупа е отбелязан отговор при 38% (95% ДИ 23% – 54%) при пациентите (n=15), приемали рукапариб, в сравнение с 9% (95% ДИ 23% – 54%) при пациентите (n=2), приемали плацебо (двустранна р-стойност = 0,0055), включително 7 (18%) пациенти в групата, приемала рукапариб, които са постигнали пълна ремисия.

#### Лечение на овариален карцином с BRCA мутация след 2 или повече химиотерапии

Ефикасността на рукапариб е изследвана при 106 пациенти в 2 многоцентрови открити клинични проучвания с едно рамо, Проучване 10 и ARIEL2, при пациенти с BRCA-мутантен епителен овариален карцином в напреднал стадий, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален карцином, които са имали прогресия след 2 или повече предходни химиотерапии (популация за първична ефикасност). Туморната хистология е високостепенен серозен тип при 91,5% от пациентите, ендометриоиден тип при 2,8% и смесена хистология при 4,7%. Нито един пациент на е получавал предходна употреба на инхибитори на PARP. BRCA-статусът, основан на локален тест, е известен за някои пациенти към момента на включване. Централното тестване на BRCA е извършено ретроспективно след включването на пациентите. Всичките 106 пациенти получават рукапариб 600 mg два пъти дневно. Пациенти, хоспитализирани за обструкция на червата през последните 3 месеца, са изключени.

Измерителят на първичния резултат за ефикасност и при двете проучвания е степента на обективен отговор, оценена от изследователя съгласно RECIST версия 1.1. Направен е също анализ на преживяемостта без прогресия (ПБП).

Популационните характеристики в Проучване 10 при 42 пациенти са: медиана на възрастта 57 години (от 42 до 84), бели (83%), функционален статус по ECOG 0 (62%) или 1 (38%), високостепенен овариален карцином (100%), 3 или повече предходни линии на химиотерапия (36%), медиана на времето от диагностицирането на овариалния карцином 43 месеца [диапазон: 6 -178], медиана на периода без прогресия от последното лечение с платина 8,0 месеца [диапазон: 6,0 – 116,4].

Популационните характеристики в Проучване ARIEL2 при 64 пациенти са: медиана на възрастта 60 години (от 33 до 80), бели (75%), функционален статус по ECOG 0 (61%) или 1 (39%), високостепенен овариален карцином (100%), 3 или повече предходни линии на химиотерапия (78%), медиана на времето от диагностицирането на овариалния карцином 53 месеца [диапазон: 22 -197], медиана на периода без прогресия от последното лечение с платина 7,6 месеца [диапазон: 0,7 – 26,5].

По-голямата част от първичната популация за ефикасност са чувствителни на платина (n=79, 74,5%); останалите пациенти са резистентни на платина (n=20, 18,9%) или рефрактерни на платина (n = 7, 6,6%). Включени са пациенти с герминативни (g)BRCA (n=88, 83,0%) или соматични (s)BRCA мутации (n=18, 17,0%).

В подгрупата от 79 пациенти, чувствителни на платина, периодът без прогресия след последната доза платина е  $\geq 6$ -12 месеца при 55 (69,6%) пациенти и  $> 12$  месеца при 24 (30,4%) пациенти. Пациентите, чувствителни на платина, са получили 2 (n=47, 59,5%), 3 (n=28, 35,4%) или  $> 3$  (n=4, 1,1%) предходни линии на химиотерапия, базирана на платина. Делът на чувствителните на платина пациенти с мутации на gBRCA и sBRCA гена е сравним с първичната популация за ефикасност при съответно n=66 (83,5%) и n=13 (16,5%).

Резултатите за ефикасност от всички лекувани пациенти са обобщени в таблица 5.

**Таблица 5. Обобщение на първичните находки за ефикасност при пациенти с овариален карцином с BRCA мутация, които са получавали рукапариб 600 mg два пъти дневно и две или повече предходни схеми на химиотерапия въз основа на оценката на отговорите от изследователя**

	<b>Първична ефикасност N=106</b>	<b>Чувствителни на платина N=79</b>
Честота на обективен отговор (Objective response rate, ORR) N % (95% ДИ)	58 54,7 (44,8, 64,4)	51 64,6 (53,0, 75,0)
Пълен отговор %	8,5	10,1
Частичен отговор %	46,2	54,4
Медиана на продължителност на отговора <sup>a</sup> - дни (95% ДИ)	288 (202-392)	294 (224-393)
Медиана на преживяемост без прогресия - дни (95% ДИ)	289 (226-337)	332 (255-391)
Цензуриране N (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Медиана на обща преживяемост - месеци (95% ДИ)	NA (21,7-NA)	NA (NA-NA)
Цензуриране N (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

<sup>a</sup> Медиана на продължителност на отговора се определя от пациентите, които имат обективен отговор на тумора според указанията на RECIST, след лечението с рукапариб.

NA: недостигнати

ДИ: доверителен интервал

Четири (5,1%) от 79 пациенти, чувствителни на платина, общо имат прогресивно заболяване като най-добър отговор. ORR е подобна при пациентите с овариален карцином с герминативна BRCA мутация и със соматична BRCA мутация, и при пациентите с BRCA1 или BRCA2 мутация.

ORR, според независим преглед на образното изследване при популацията, чувствителна на платина, е 42/79, 53,2% (95% ДИ [41,6-64,5]).

При резистентната на платина популация (N=20), ORR, според преглед на изследователя, е 35,0% (95% ДИ [15,4, 59,2]), със степен на пълен отговор 5,0% и степен на частичен отговор 30,0%. Медианата на преживяемостта без прогресия е 282 дни (95% ДИ [218-335]), а медианата на общата преживяемост е 18,8 месеца (95% ДИ [12,9 - NA]).

При рефрактерната на платина популация (N=7) няма респонденти. Медианата на преживяемостта без прогресия е 162 дни (95% ДИ [51-223]). Медианата на общата преживяемост не е достигната при тази популация.

#### Сърдечна електрофизиология

Направен е анализ на връзката концентрация-удължаване на QTcF интервала, като са използвани данни от 54 пациенти със солиден тумор, на които непрекъснато е прилаган рукапариб с дози, вариращи от 40 mg веднъж дневно до 840 mg два пъти дневно (1,4 пъти одобрената препоръчителна доза). При прогнозираната медиана на C<sub>max</sub> в стационарно състояние след 600 mg рукапариб два пъти дневно, предвиденото удължаване на QTcF интервала от изходно ниво е 11,5 msec (90% ДИ:8,77 до 14,2 msec). Поради това рискът от клинично значимо удължаване на QTcF от изходно ниво (т.е. > 20 msec) е нисък.



## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rubraca във всички подгрупи на педиатричната популация при овариален карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие.“ Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Плазмените експозиции на рукапариб, измерени чрез  $C_{max}$  и AUC, са приблизително пропорционални на дозата при оценените дози (40 до 500 mg дневно, 240 до 840 mg два пъти дневно). Стационарно състояние се постига след 1 седмица на приложение. След многократно приложение два пъти дневно, кумулирането, въз основа на AUC, варира от 3,5 до 6,2 пъти.

### Абсорбция

При пациенти с карцином след приложение на рукапариб 600 mg, приеман два пъти дневно, средната  $C_{max}$  в стационарно състояние е 1 940 ng/ml,  $AUC_{0-12ч}$  е 16 900 h·ng/ml с  $T_{max}$  1,9 часа. Средната абсолютна перорална бионаличност след единична перорална доза от 12 до 120 mg рукапариб е 36%. Абсолютната перорална бионаличност при 600 mg не е определена. При пациенти с карцином след храна с високо съдържание на мазнини  $C_{max}$  се увеличава с 20%,  $AUC_{0-24ч}$  се увеличава с 38%, а  $T_{max}$  се удължава с 2,5 часа в сравнение с приложение на гладно. Ефектът на храната върху ФК не се приема за клинично значим. Rubraca може да се прилага със или без храна.

### Разпределение

*In vitro* свързването на рукапариб с протеини е 70,2% в човешка плазма при терапевтични концентрации. Рукапариб преференциално се разпределя в червените кръвни клетки, със съотношение кръв/плазма 1,83. При пациенти с карцином рукапариб има обем на разпределение в стационарно състояние 113 l до 262 l след единична интравенозна доза от 12 mg до 40 mg рукапариб.

### Биотрансформация

*In vitro* рукапариб се метаболизира основно чрез CYP2D6 и в по-малка степен чрез CYP1A2 и CYP3A4. При популационен ФК анализ не се наблюдават клинично значими ФК разлики между пациентите с различен CYP2D6 фенотип (включително бавни метаболитори, n=9; умерени метаболитори, n=71; нормални метаболитори, n=76 и ултрабързи метаболитори, n=4) или пациентите с различен CYP1A2 фенотип (включително ултрабързи метаболитори, n=28; хипериндуктори, n=136). Резултатите следва да се тълкуват внимателно поради ограниченото представяне на някои подгрупи фенотип.

След приложение на единична перорална доза [ $^{14}C$ ]-рукапариб при пациенти със солидни тумори непромененият рукапариб е 64,0% от радиоактивността в плазмата. Основните метаболитни пътища за рукапариб са окисление, N-деметиране, N-метиране, глюкурониране и N-формиране. Метаболитът в най-големи количества е M324, който е продукт на окислителното дезаминиране на рукапариб и представлява 18,6% от радиоактивността в плазмата. *In vitro* M324 е поне 30 пъти по-малко активен от рукапариб срещу PARP-1, PARP-2 и PARP-3. Други второстепенни метаболити представляват 13,8% от радиоактивността в плазмата. Рукапариб представлява съответно 44,9% и 94,9% от радиоактивността в урината и изпражненията, докато M324 е съответно 50,0% и 5,1% от радиоактивността в урината и изпражненията.

## Елиминиране

Клирънсът варира от 13,9 до 18,4 l/час, след единична интравенозна доза рукапариб от 12 mg до 40 mg. След приложение на единична перорална доза от 600 mg [<sup>14</sup>C]-рукапариб на пациентите, до 288 часа след прилагане на дозата общото средно отделяне на радиоактивност е 89,3%, като средното отделяне е 71,9% в изпражненията и 17,4% в урината. Деветдесет процента от наблюдаваното отделяне в изпражненията е постигнато в рамките на 168 часа след прилагане на дозата. Средният полуживот ( $t_{1/2}$ ) на рукапариб е 25,9 часа.

## Взаимодействия на лекарствения продукт

*In vitro* е доказано, че е субстрат на *of* P-*gp* и BCRP, но не е субстрат на транспортерите на бъбречния ъптейк OAT1, OAT3 и OCT2 или на чернодробните транспортери OATP1B1 и OATP1B3. Не може да се изключи ефект на инхибиторите на P-*gp* и BCRP върху ФК на рукапариб.

*In vitro* рукапариб обратимо инхибира CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A и в по-малка степен CYP2C8, CYP2D6 и UGT1A1. Рукапариб индуцира CYP1A2 и потиска CYP2B6 и CYP3A4 в човешки хепатоцити при клинично релевантни експозиции.

*In vitro* рукапариб е потенциален инхибитор на MATE1 и MATE2-K, умерен инхибитор на OCT1 и слаб инхибитор на OCT2. При клинични експозиции рукапариб не инхибира експортната помпа за жлъчни соли (bile salt export pump, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OAT3. При клинични експозиции не може напълно да се изключи инхибирането на MRP4. Не се наблюдава взаимодействие с MRP2 или MRP3 *in vitro* при клинична експозиция на рукапариб, но се наблюдава леко двуфазно активиране и инхибиране на MRP2 и зависещо от концентрацията инхибиране на MRP3 при концентрации, по-високи от  $C_{max}$  на рукапариб в плазмата. Не е известно клиничното значение на взаимодействието с MRP2 и MRP3 в червата. *In vitro* рукапариб е инхибитор на BCRP и ефлуксияния транспортер P-*gp*. Не е наблюдавано значимо инхибиране на P-*gp* *in vivo* (точка 4.5).

Популационен ФК анализ предполага, че съпътстващата употреба на ИПП най-вероятно няма да има клинично значимо влияние върху ФК на рукапариб. Не може да се направи категорично заключение относно ефекта от едновременното приложение на рукапариб и ИПП, тъй като дозовото ниво и времето на приложение не са документирани подробно за ИПП.

## Фармакокинетика при специални популации

### *Възраст, раса и телесно тегло*

Въз основа на популационен ФК анализ не са установени клинично значими връзки между прогнозираната експозиция в стационарно състояние и възрастта, расата и телесното тегло на пациентите. Пациентите, включени в популационното ФК проучване са на възраст от 21 до 86 години (58% < 65 години, 31% 65-74 години и 11% > 75 години), 82% са бели и имат телесно тегло от 41 до 171 kg (73% имат телесно тегло > 60 kg).

### *Чернодробно увреждане*

Направен е популационен ФК анализ, за да се оцени ефектът на чернодробното увреждане върху клирънса на рукапариб при пациенти, получавали рукапариб 600 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани значими разлики измежду 34 пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq$  ГГН и АСАТ > ГГН или общ билирубин > 1,0 до 1,5 пъти ГГН и всяка стойност на АСАТ) и 337 пациенти с нормална чернодробна функция. В проучване, оценяващо фармакокинетиката на рукапариб при пациенти с чернодробно увреждане, пациентите с умерено чернодробно увреждане (N=8, Национален онкологичен институт - критерии на Работната група по органна дисфункция (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group criteria); общ билирубин > 1,5 -  $\leq$  3 пъти ГГН) са имали 45% по-голяма AUC на рукапариб след единична доза от 600 mg в сравнение с пациенти с нормална чернодробна

функция (N=8).  $C_{\max}$  или  $T_{\max}$  са били сходни между групите. Липсват данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. Точка 4.2).

#### Бъбречно увреждане

Не са провеждани формални проучвания на рукапариб при пациенти с бъбречно увреждане. Направен е популационен ФК анализ, за да се оцени ефекта на бъбречното увреждане върху клирънса на рукапариб при пациенти, получавали рукапариб 600 mg два пъти дневно. Пациенти с леко бъбречно увреждане (N=149; CL<sub>cr</sub> между 60 и 89 ml/min, изчислено по метода на Cockcroft-Gault) и такива с умерено до тежко бъбречно увреждане (N=76; CL<sub>cr</sub> между 30 и 59 ml/min) показват приблизително съответно 15% и 33% по-голяма AUC в стационарно състояние в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (N=147; CL<sub>cr</sub> повече или равно на 90 ml/min). Фармакокинетичните характеристики на рукапариб при пациенти със CL<sub>cr</sub> по-малко от 30 ml/min или пациенти на диализа са неизвестни (вж. Точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Обща токсикология

Находките в неклиничните токсикологични проучвания, проведени с перорален рукапариб, като цяло съответстват на нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните проучвания. В проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 3 месеца при плъхове и кучета целевите органи са стомашно-чревната, хематопоеичната и лимфопоеичната система. Тези находки се появяват при експозиции под наблюдаваните при пациенти, лекувани с препоръчителната доза, и са до голяма степен обратими в рамките на 4 седмици от спиране на приложението.

*In vitro* IC<sub>50</sub> на рукапариб спрямо човешки hERG (ether-à-go-go related gene) калиеви канали е 22,6 µM, което е приблизително 13 пъти по-високо от  $C_{\max}$  при пациенти на препоръчителните дози.

Интравенозно приложение на рукапариб при плъхове и кучета индуцира ефекти върху сърцето при висока  $C_{\max}$  (5,4 до 7,3 пъти по-висока, отколкото при пациенти), но не индуцира такива ефекти при по-ниска  $C_{\max}$  (1,3 до 3,8 пъти по-висока, отколкото при пациенти). Не се наблюдават ефекти върху сърцето при перорално приложение на рукапариб в токсикологични проучвания при многократно прилагане при  $C_{\max}$  на рукапариб, сравнима с тази, наблюдавана при пациенти. Макар че не са наблюдавани ефекти върху сърцето след перорално приложение въз основа на находките от проучвания с интравенозно приложение и границите на безопасност, ефекти върху сърцето при пациенти не могат да се изключат, когато рукапариб се прилага перорално.

#### Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с рукапариб.

#### Генотоксичност

Рукапариб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames). Рукапариб индуцира структурни хромозомни аберации в *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити.

#### Репродуктивна токсичност

В проучване за ембриофеталното развитие при плъхове рукапариб се свързва с постимплантационна загуба при експозиции, приблизително 0,04 пъти AUC при хора при препоръчителната доза.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с рукапариб. Не са наблюдавани ефекти върху

фертилитета при мъжки и женски животни в 3-месечни общи токсикологични проучвания при плъхове и кучета при експозиции от 0,09 до 0,3 пъти АUC при хора при препоръчителната доза. Въз основа на границите на безопасност не може да се изключи потенциален риск. Освен това, с оглед на механизма на действие, рукапариб може да има потенциал за нарушаване на фертилитета при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

#### Rubraca 200 mg филмирани таблетки

##### *Обвивка на таблетката*

Поли(винилов алкохол) (E1203)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Талк (553b)  
Брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133)  
Индигокармин алуминиев лак (E132)

#### Rubraca 250 mg филмирани таблетки

##### *Обвивка на таблетката*

Поли(винилов алкохол) (E1203)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Талк (553b)

#### Rubraca 300 mg филмирани таблетки

##### *Обвивка на таблетката*

Поли(винилов алкохол) (E1203)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Талк (553b)  
Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилка с полипропиленова (PP) запушалка с индукционно запечатване, съдържаща 60 таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24 май 2018 г.  
Дата на последно подновяване: 17 април 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И>ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И>ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services Ltd  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Обединено кралство

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички последващи актуализации, публикуван на европейския веб портал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба>**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
РАЕС: С цел да се проучи допълнително ефикасността на поддържащото лечение с рукапариб при пациенти с рецидивиращ високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален карцином, при които има отговор (пълен или частичен) на базираната на платина химиотерапия, ПРУ трябва да подаде окончателен анализ на ОП и актуализирани анализи на ПБП2, период без химиотерапия и време до започване на последващо противораково лечение на рандомизирано, двойносляпо проучване СО-338-014 фаза 3.	31 декември 2022 г.

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, (4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За да се потвърди допълнително безопасността и ефикасността на рукапариб при лечение на чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ тумор, дължащ се на (герминативни и/или соматични) BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален карцином, ПРУ трябва да подаде резултатите от многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване фаза 3 СО-338-043 (ARIEL4), оценяващо ефикасността и безопасността на рукапариб спрямо химиотерапия за лечение на рецидивиращ овариален карцином.	Срок: второ тримесечие на 2023 г.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rubraca 200 mg филмирани таблетки  
рукапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 200 mg рукапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1250/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rubrica 200 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Rubraca 200 mg таблетки  
рукапариб

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 200 mg рукапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1250/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rubraca 250 mg филмирани таблетки  
рукапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 250 mg рукапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Clovis Oncology Ireland Ltd.

Regus Dublin Airport  
Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1250/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rubraca 250 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Rubraca 250 mg таблетки  
рукапариб

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 250 mg рукапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport  
Skybridge House - Dublin Airport  
Swords

County Dublin  
K67 P6K2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1250/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rubraca 300 mg филмирани таблетки  
рукапариб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 300 mg рукапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1250/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rubrica 300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Rubraca 300 mg таблетки  
рукапариб

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Всяка таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 300 mg рукапариб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1250/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

**Rubraca 200 mg филмирани таблетки**  
**Rubraca 250 mg филмирани таблетки**  
**Rubraca 300 mg филмирани таблетки**  
рукапариб (rucaparib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rubraca и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rubraca
3. Как да приемате Rubraca
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rubraca
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Rubraca и за какво се използва

##### Какво представлява Rubraca и как действа

Rubraca съдържа активното вещество рукапариб. Rubraca е противораково лекарство, известно още като „инхибитор на поли аденозин дифосфат-рибоза полимераза”.

Пациентите с промени (мутации) в гени, наречени BRCA са с риск от развитие на различни видове рак. Rubraca блокира ензим, който възстановява увредената ДНК в раковите клетки, което води до тяхната смърт.

##### За какво се използва Rubraca

Rubraca се използва за лечение на вид рак на яйчниците. Той се използва след като рактът се е повлиял от предходни химиотерапевтични лечения.

Rubraca може да се използва за поддържащо лечение веднага след проведена химиотерапия, която е довела до намаляване на тумора.

Rubraca също може да се използва, ако след прилагане на химиотерапия, рактът е напреднал и имате аномалия в гена BRCA.

Ако приемате Rubraca поради напредване на рака, трябва да Ви се направи клинично изследване, за да се установи аномалия в гена BRCA.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rubraca**

### **Не приемайте Rubraca**

- ако сте алергични към рукапариб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако кърмите

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Rubraca.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете или докато приемате Rubraca.

### **Кръвни изследвания**

Вашият лекар или медицинска сестра ще направи кръвни изследвания, за да провери броя на кръвните Ви клетки:

- преди лечението с Rubraca
- всеки месец по време на лечението с Rubraca

Това се прави, защото Rubraca може да доведе до понижаване на броя на:

- червените кръвни клетки, белите кръвни клетки или тромбоцитите. За повече информация вижте точка 4. Признаците и симптомите на нисък брой кръвни клетки включват висока температура, инфекция, кръвонасядане или кървене.
- ниският брой кръвни клетки може да е признак за сериозен проблем с костния мозък - като „миелодиспластичен синдром” (МДС) или „остра миелоидна левкемия” (ОМЛ). Вашият лекар може да изследва костния Ви мозък, за да провери за някакви проблеми.

Вашият лекар може да прави и седмични изследвания, ако имате нисък брой кръвни клетки за дълъг период от време. Той може да спре лечението с Rubraca, докато броят на кръвните Ви клетки се повиши.

### **Внимавайте при излагане на директна слънчева светлина**

По време на лечението с Rubraca може да изгорите по-лесно. Това означава, че:

- трябва да избягвате директна слънчева светлина и солариум, докато приемате Rubraca;
- трябва да носите дрехи, които покриват главата, ръцете и краката Ви;
- трябва да използвате крем и балсам за устни с слънцезащитен фактор (SPF) 50 или по-висок.

### **Симптоми, за които трябва да знаете**

Говорете с Вашия лекар, ако Ви се гади, повръщате или имате диария. Това може да са признаци и симптоми, че Rubraca е засегнал стомаха Ви.

### **Деца и юноши**

Деца под 18-годишна възраст не трябва да приемат Rubraca. Това лекарство не е проучвано в тази възрастова група.

### **Други лекарства и Rubraca**

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Rubraca може да повлияе на начина, по който действат някои лекарства. Освен това някои други лекарства може да повлияят на начина, по който действа Rubraca .

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства:

- антикоагуланти, които разреждат кръвта, като варфарин

- антиконвулсанти, използвани за лечение на припадъци (пристъпи) и епилепсия, като фентоин
- лекарства за понижаване на нивата на холестерола в кръвта, като розувастатин
- лекарства за лечение на стомашни проблеми, като цизаприд, омепразол
- лекарства, които потискат имунната система, като циклоспорин, сиролимус или такролимус
- лекарства за лечение на мигрени и главоболия, като дихидроерготамин или ерготамин
- лекарства за лечение на силна болка, като алфентанил или фентанил
- лекарства, използвани за лечение на неконтролирани движения или психични разстройства, като пимозид
- лекарства за понижаване нивата на кръвната захар и лечение на диабет, като метформин
- лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм, като дигоксин или хинидин
- лекарства за лечение на алергични реакции, като астемизол или терфенадин
- успокоителни лекарства, като мидазолам
- лекарства, използвани за отпускане на мускулите, като тизанидин
- лекарства, използвани за лечение на астма, като теофилин

### **Бременност, кърмене и контрацепция**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

- Rubraca не се препоръчва по време на бременност, защото лекарството може да увреди плода.
- За жени, които са в състояние да забременеят, преди началото на лечението с Rubraca се препоръчва тест за бременност.

#### Кърмене

- Недейте да кърмите по време на лечение с Rubraca и в продължение на две седмици след приема на последната доза, защото не е известно дали рукапариб преминава в кърмата.

#### Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективни противозачатъчни средства (контрацепция):
  - по време на лечение с Rubraca и
  - за 6 месеца след приема на последната доза Rubraca.

Това се налага, защото рукапариб може да засегне плода.

- Поговорете с Вашия лекар или фармацевт за най-ефективните методи на контрацепция.

### **Шофиране и работа с машини**

Rubraca може да повлияе на способността Ви да шофирате и да използвате инструменти и машини. Внимавайте, ако се чувствате изморени или Ви се гади.

### **Информация за други съставки в това лекарство**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### 3. Как да приемате Rubraca

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Колко да приемате

- Обичайната препоръчителна доза е 600 mg два пъти дневно. Това означава, че всеки ден Вие приемате общо 1 200 mg. Ако имате някакви нежелани реакции, Вашият лекар може да препоръча по-ниска доза или временно спиране на лечението.
- Rubraca се предлага под формата на таблетки от 200 mg, 250 mg или 300 mg.

#### Прием на това лекарство

- Приемайте таблетките веднъж сутрин и веднъж вечер, през около 12 часа.
- Може да приемате таблетките със или без храна.
- Ако повърнете след приема на Rubraca, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата си доза в обичайното за Вас време.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Rubraca

Ако сте приели повече таблетки, отколкото трябва, веднага кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

#### Ако сте пропуснали да приемете Rubraca

- Ако забравите да вземете доза, пропуснете тази доза. Вземете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### Ако сте спрели приема на Rubraca

- Важно е да приемате Rubraca всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е предписал Вашият лекар.
- Не спирайте приема на това лекарство, без преди това да кажете на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Кажете на Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции - може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- недостиг на въздух, умора, бледа кожа или сърцебиене - това може да са признаци на нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- кръвонасядане или кървене по-дълго от обичайното време, ако се нараните - това може да са признаци на нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения)
- висока температура или инфекция - това може да са признаци на нисък брой бели кръвни клетки (неутропения)

Другите нежелани реакции включват:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- гадене

- умора
- повръщане
- болка в стомаха
- промяна на вкуса на храната
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания - увеличение на нивата на чернодробните ензими
- загуба на апетит
- диария
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания - увеличение на нивата на креатинин в кръвта
- задух
- замаяност
- слънчево изгаряне
- киселини в стомаха
- обрив

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 човека):

- високи нива на холестерол
- нарушено храносмилане
- обезводняване
- сърбеж

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- зачервяване, подуване и болка в дланите и/или ходилата
- червени петна по кожата

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Rubraca**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Rubraca**

- Активно(и) вещество(а): рукапариб

Rubraca 200 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 200 mg рукапариб.

Rubraca 250 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 250 mg рукапариб.

Rubraca 300 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа рукапариб камсилат, съответстващ на 300 mg рукапариб.

- Други съставки:

- Състав на таблетката: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип А), колоиден безводен силициев диоксид и магнезиев стеарат.

- Обвивка на таблетката:

Rubraca (Rubraca) 200 mg филмирани таблетки:

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 4000 (E1521), талк (E553b), брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133) и индигокармин алуминиев лак (E132).

Rubraca (Rubraca) 250 mg филмирани таблетки:

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 4000 (E1521) и талк (E553b).

Rubraca (Rubraca) 300 mg филмирани таблетки:

Поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 4000 (E1521), талк (E553b) и жълт железен оксид (E172).

#### **Как изглежда Rubraca и какво съдържа опаковката**

- Rubraca 200 mg филмирани таблетки са сини, кръгли филмирани таблетки с означение „С2” от едната страна.
- Rubraca 250 mg филмирани таблетки са бели, филмирани таблетки, с форма на ромб, с означение „С25”, от едната страна.
- Rubraca 300 mg филмирани таблетки са жълти, овални филмирани таблетки с означение „С3” от едната страна.

Rubraca се доставя в пластмасови бутилки. Всяка бутилка съдържа 60 филмирани таблетки.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate,  
Portadown,  
Craigavon,  
BT63 5UA  
Обединено кралство

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Italia**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**España**

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

**Österreich**

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

**France**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ireland**

Clovis Oncology Ireland Limited  
Tel: +353 1800804285

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

Clovis Oncology Ireland Limited  
Тел: +353 16950030

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие.“ Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.