

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rubraca 200 mg potahované tablety

Rubraca 250 mg potahované tablety

Rubraca 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rubraca 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 200 mg odpovídající rucaparibi camsilas.

Rubraca 250 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 250 mg odpovídající rucaparibi camsilas.

Rubraca 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 300 mg odpovídající rucaparibi camsilas.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Rubraca 200 mg potahovaná tableta

Modrá kulatá potahovaná tableta o velikosti 11 mm označená „C2”.

Rubraca 250 mg potahovaná tableta

Bílá potahovaná tableta ve tvaru kosočtverce o velikosti 11 x 15 mm označená „C25”.

Rubraca 300 mg potahovaná tableta

Žlutá oválná potahovaná tableta o velikosti 8 x 16 mm označená „C3”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rubraca je indikován jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím epitelovým karcinomem ovaríí, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně, citlivým na platinu, které vykazují odpověď (úplnou nebo částečnou) na chemoterapii na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba rukaparibem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka do progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity je 600 mg rukaparibu dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 200 mg.

Pacientky mají zahájit udržovací léčbu přípravkem Rubraca nejpozději 8 týdnů po podání poslední dávky léčebného režimu na bázi platiny.

Pokud pacientka po užití přípravku Rubraca zvrací, nemá znovu užít dávku a má užít až další naplánovanou dávku.

Vynechané dávky

Pokud je dávka vynechána, má pacientka znovu začít užívat přípravek Rubraca s další naplánovanou dávkou.

Úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky mohou být léčeny přerušением dávkování anebo snížením dávky u středně těžkých až těžkých reakcí (tj. stupeň 3 nebo 4 dle terminologických kritérií nežádoucích účinků CTCAE), jako je neutropenie, anemie a trombocytopenie.

Zvýšení jaterních transamináz (aspartátaminotransferáza (AST) anebo alaninaminotransferáza (ALT)) nastává na začátku léčby a obecně je přechodné. Zvýšení AST/ALT stupně 1–3 lze léčit bez změny dávky rukaparibu nebo úpravou léčby (přerušением anebo snížením dávkování). Reakce stupně 4 vyžadují úpravu léčby (viz tabulka 2).

Další středně těžké až těžké nehematologické nežádoucí účinky, jako je nauzea a zvracení, lze léčit přerušением dávkování anebo snížením dávky, pokud nejsou odpovídajícím způsobem kontrolovány pomocí vhodné symptomatické léčby.

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky

Snížení dávky	Dávka
Úvodní dávka	600 mg dvakrát denně (dvě 300mg tablety dvakrát denně)
První snížení dávky	500 mg dvakrát denně (dvě 250mg tablety dvakrát denně)
Druhé snížení dávky	400 mg dvakrát denně (dvě 200mg tablety dvakrát denně)
Třetí snížení dávky	300 mg dvakrát denně (jedna 300mg tableta dvakrát denně)

Tabulka 2. Léčba zvýšené hladiny AST/ALT vznikající při léčbě

Stupeň zvýšení hladiny AST/ALT	Léčba
Stupeň 3 bez jiných známek poruchy funkce jater	Sledujte funkci jater každý týden až do dosažení stupně ≤ 2 . Pokračujte v léčbě rukaparibem za předpokladu, že je hladina bilirubinu $< \text{HHN}$ a alkalické fosfatázy $< 3 \times \text{HHN}$. Přerušete léčbu, pokud hladina AST/ALT neklesne během 2 týdnů na stupeň ≤ 2 , poté opět zahajte léčbu rukaparibem při stejné nebo snížené dávce.
Stupeň 4	Přerušete podávání rukaparibu, dokud se hodnoty nevrátí na stupeň ≤ 2 , poté opět zahajte léčbu rukaparibem při snížené dávce a sledujte funkci jater každý týden po dobu 3 týdnů.

Zvláštní populace

Starší pacientky

U starších pacientek (≥ 65 let) není doporučena žádná úprava úvodní dávky (viz body 4.8 a 5.2).

Vyšší citlivost některých starších pacientek (ve věku ≥ 65 let) na nežádoucí příhody nelze vyloučit. U pacientek ve věku 75 let a starších jsou k dispozici omezené údaje.

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava úvodní dávky (viz bod 5.2). U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba pečlivě sledovat funkci jater a výskyt nežádoucích účinků. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater (tj. hladina celkového bilirubinu > 3 násobek HHN) nejsou k dispozici žádné údaje, a proto se rukaparib u pacientek s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava úvodní dávky (viz bod 5.2). U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr nižší než 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje, a proto se rukaparib u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje. Rukaparib může být použit u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin pouze v případě, že možný přínos převáží riziko. Pacientky se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin mají být pečlivě sledovány s ohledem na funkci ledvin a nežádoucí účinky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rubraca u dětí nebo dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Rubraca je určen k perorálnímu podání a může se užívat nezávisle na jídle. Dávky se mají užívat přibližně s odstupem 12 hodin. Viz bod 5.2.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

Během léčby rukaparibem může být pozorována myelosuprese (anemie, neutropenie, trombocytopenie) a v typickém případě se nejprve objevuje po 8–10 týdnech léčby rukaparibem. Tyto reakce lze léčit běžnou léčbou anebo u závažnějších případů úpravou dávky. Před zahájením léčby přípravkem Rubraca a následně každý měsíc se doporučuje provést kompletní krevní obraz; pacientky nemají zahájit léčbu přípravkem Rubraca, dokud se nezotaví z hematologických toxicit způsobených předchozí chemoterapií (\leq stupně 1 dle CTCAE). Pro léčbu nízkého počtu krevních buněk by měla být zahájena podpůrná léčba a dodržovány postupy zdravotnického zařízení pro léčbu anemie a neutropenie. Léčba přípravkem Rubraca se má přerušit nebo se má snížit dávka podle tabulky 1 (viz bod 4.2) a každý týden má být prováděno vyšetření krevního obrazu až do zotavení. Pokud nedojde po 4 týdnech ke zotavení na stupeň 1 dle CTCAE nebo nižší, má být pacientka odeslána na další vyšetření k hematologovi.

Myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie

U pacientek, které dostávaly rukaparib, byly hlášeny myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie (MDS/AML), včetně případů s fatálním zakončením. Doba trvání léčby rukaparibem u pacientek, u kterých se vyvinul MDS/AML, se pohybovala od < 2 měsíců do > 4 let.

V případě suspektního MDS/AML má být pacientka odeslána na další vyšetření k hematologovi,

včetně vyšetření kostní dřeně a odběru krve na cytogenetické vyšetření. Pokud je po vyšetření z důvodu prodloužené hematologické toxicity potvrzen MDS/AML, je třeba ukončit léčbu přípravkem Rubraca.

Fotosenzitivita

U pacientek léčených rukaparibem byla pozorována fotosenzitivita. Pacientky se mají vyhnout působení přímého slunečního záření, protože se během léčby rukaparibem mohou snadněji spálit; pokud jsou venku, mají nosit klobouk a ochranný oděv a používat opalovací přípravek a balzám na rty s ochranným faktorem 50 nebo vyšším.

Gastrointestinální toxicity

U rukaparibu jsou často hlášené gastrointestinální toxicity (nauzea a zvracení) a obecně jsou nízkého stupně (stupeň 1 nebo 2 dle CTCAE) a mohou být léčeny snížením dávky (viz tabulka 1) nebo přerušením léčby. K léčbě nauzey/zvracení mohou být použita antiemetika, jako jsou antagonisté 5-HT₃, dexamethason, aprepitant a fosaprepitant, a lze je také zvážit jako profylaktické (tj. preventivní) použití před zahájením léčby přípravkem Rubraca. Je důležité tyto příhody proaktivně léčit, aby nedošlo k výskytu dlouhodobých či závažnějších příhod nauzey/zvracení, které mohou vést ke komplikacím, jakými jsou např. dehydratace či hospitalizace.

Střevní obstrukce

U pacientek s karcinomem ovarií léčených rukaparibem byly v klinických studiích pozorovány případy střevní obstrukce; u 4,5 % pacientek došlo k závažné příhodě střevní obstrukce, z toho s fatálními následky u méně než 0,1 %. U pacientek s karcinomem ovarií se na vzniku střevní obstrukce může podílet základní onemocnění. V případě podezření na střevní obstrukci má být provedeno rychlé diagnostické zhodnocení a pacientka má být náležitě léčena.

Embryofetální toxicita

Na základě mechanismu účinku a zjištění ze studií na zvířatech může přípravek Rubraca způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotné ženě. V reprodukční studii u zvířat vedlo podávání rukaparibu březím potkanům během fáze organogeneze k embryofetální toxicitě při expozicích nižších než u pacientů, kteří dostávají doporučenou dávku pro člověka 600 mg dvakrát denně (viz bod 5.3).

Těhotenství/koncepce

Těhotné ženy mají být informovány o možném riziku pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být informovány, aby používaly účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku Rubraca (viz bod 4.6). U žen ve fertilním věku se doporučuje před zahájením léčby provést těhotenský test.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky ostatních léčivých přípravků na rukaparib

Enzymy odpovědné za metabolismus rukaparibu nebyly identifikovány. Na základě *in vitro* dat byl CYP2D6 a v menší míře CYP1A2 a CYP3A4 schopni metabolizovat rukaparib. Ačkoli byl *in vitro* metabolismus rukaparibu zprostředkovaný CYP3A4 pomalý, nelze vyloučit významné přispění CYP3A4 *in vivo*. Při současném použití silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 je nutná opatrnost.

In vitro bylo prokázáno, že rukaparib je substrátem P-gp a BCRP. Účinek inhibitorů P-gp a BCRP na farmakokinetiku rukaparibu nelze vyloučit. Je doporučena opatrnost, pokud je rukaparib podáván současně s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp.

Účinky rukaparibu na ostatní léčivé přípravky

Ve studiích hodnotících interakce léčivého přípravku u pacientů se zhoubným onemocněním byly hodnoceny účinky rukaparibu v ustáleném stavu podávaného v dávce 600 mg dvakrát denně na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP a P-gp s jednorázovými perorálními dávkami citlivých sond (kofein, S-warfarin, omeprazol, midazolam, rosuvastatin a digoxin, v uvedeném pořadí). Dále byl hodnocen vliv rukaparibu na farmakokinetiku kombinované perorální antikoncepce (ethinylestradiol a levonorgestrel). Údaje naznačují, že rukaparib je středně silný inhibitor CYP1A2 a mírný inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A. Rukaparib také okrajově inhibuje P-gp a slabě inhibuje BCRP ve střevech.

Substráty CYP1A2

Rukaparib neměl žádný účinek na C_{max} kofeinu, zatímco středně silně zvyšoval AUC_{inf} kofeinu 2,55násobně (90% CI: 2,12; 3,08). Při současném podávání léčivých přípravků metabolizovaných pomocí CYP1A2, zvláště léků, které mají úzký terapeutický index (např. tizanidin, theofylin), lze zvážit úpravy dávky podle příslušného klinického monitorování.

Substráty CYP2C9

Rukaparib zvýšil C_{max} S-warfarinu 1,05násobně (90% CI: 0,99 až 1,12) a $AUC_{0-96 h}$ 1,49násobně (90% CI: 1,40 až 1,58), v uvedeném pořadí. Při současném podávání léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem (např. warfarin, fenytoin), lze zvážit úpravy dávky, pokud je to klinicky indikováno. Je třeba postupovat opatrně a zvážit další sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR) při současném podávání warfarinu a monitorování terapeutické hladiny fenytoinu, pokud jsou současně podávány s rukaparibem.

Substráty CYP2C19

Rukaparib zvýšil C_{max} omeprazolu 1,09násobně (90% CI: 0,93 až 1,27) a AUC_{inf} 1,55násobně (90% CI: 1,32 až 1,83). Riziko klinicky relevantního účinku souběžného podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI) je pravděpodobně malé (viz bod 5.2). Při současném podávání přípravků, které jsou substráty CYP2C19 není nutná úprava dávky.

Rukaparib zvýšil C_{max} midazolamu 1,13násobně (90% CI: 0,95 až 1,36) a AUC_{inf} 1,38násobně (90% CI: 1,13 až 1,69). Při současném podávání léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanil, astemizol, cisaprid, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus, takrolimus, terfenadin) se doporučuje opatrnost. Lze zvážit úpravy dávky, pokud je to klinicky indikováno podle pozorovaných nežádoucích účinků.

Perorální antikoncepce

Rukaparib zvýšil C_{max} ethinylestradiolu 1,09násobně (90% CI: 0,94 až 1,27) a AUC_{last} 1,43násobně (90% CI: 1,15 až 1,77). Rukaparib zvýšil C_{max} levonorgestrelu 1,19násobně (90% CI: 1,00 až 1,42) a AUC_{last} 1,56násobně (90% CI: 1,33 až 1,83). Při souběžném podávání perorálních antikoncepčních přípravků není nutná úprava jejich dávky.

Substráty BCRP

Rukaparib zvýšil C_{max} rosuvastatinu 1,29násobně (90% CI: 1,07 až 1,55) a AUC_{inf} 1,35násobně (90% CI: 1,17 až 1,57). Při souběžném podávání léčivých přípravků, které jsou substráty BCRP, není nutná úprava jejich dávky.

Substráty P-gp

Rukaparib neměl žádný účinek na C_{max} digoxinu, zatímco okrajově zvyšoval AUC_{0-72h} 1,20násobně (90% CI: 1,12 až 1,29). Při současném podávání léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp, není nutná úprava dávky.

Interakce rukaparibu s dalšími enzymy a transportéry byla hodnocena *in vitro*. Rukaparib je slabý inhibitor CYP2C8, CYP2D6 a UGT1A1. Rukaparib způsobil down regulaci CYP2B6 v lidských hepatocytech při klinicky významných expozicích. Rukaparib je silný inhibitor MATE1 a MATE2-K, středně silný inhibitor OCT1 a slabý inhibitor OCT2. Protože inhibice těchto transportérů by mohla snížit renální eliminaci metforminu a snížit vychytávání metforminu v játrech, doporučuje se opatrnost při současném podávání metforminu s rukaparibem. Klinický význam inhibice UGT1A1 rukaparibem není jasný. Při současném podávání se substráty UGT1A1 (např. irinotekan) u pacientů s UGT1A1*28 (slabý metabolizér) je nutná opatrnost v důsledku možného zvýšení expozice účinkům SN-38 (aktivního metabolitu irinotekanu) a souvisejících toxicit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku je nutno poučít, aby během užívání rukaparibu neotěhotněly. Pacientkám má být doporučeno, aby používaly účinnou antikoncepci během léčby a 6 měsíců po poslední dávce rukaparibu (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání rukaparibu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku a preklinických dat může rukaparib způsobit poškození plodu při podávání těhotným ženám. Přípravek Rubraca lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu rukaparibem. U žen v reprodukčním věku se doporučuje provést těhotenský test před zahájením léčby.

Kojení

Studie u zvířat hodnotící vylučování rukaparibu do mateřského mléka nejsou k dispozici. Není známo, zda se rukaparib/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /dětí nelze vyloučit. Přípravek Rubraca se během kojení nesmí podávat.

Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích reakcí u dětí kojených mlékem s rukaparibem je kojení během léčby přípravkem Rubraca a 2 týdny po poslední dávce kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku rukaparibu na lidskou fertilitu. Na základě studií u zvířat nelze vyloučit dopad na fertilitu související s použitím rukaparibu (viz bod 5.3). Kromě toho může rukaparib na základě svého mechanismu účinku ovlivnit lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rubraca má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení nebo obsluze strojů se u pacientek, které udávají únavu, nauseu nebo závratě během léčby přípravkem Rubraca, doporučuje opatrnost (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil rukaparibu je založen na údajích od 1 169 pacientek v klinických hodnoceních karcinomu vaječníků léčených rukaparibem v monoterapii.

Nežádoucí účinky vyskytující se u $\geq 20\%$ pacientek užívajících rukaparib byly nauzea, únava/astenie, zvracení, anemie, bolest břicha, dysgeusie, zvýšení ALT, zvýšení AST, snížená chuť k jídlu, průjem a

trombocytopenie. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (stupeň 1 nebo 2).

Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 vyskytující se u $> 5\%$ pacientek byly anemie (23 %), zvýšení ALT (10 %), únava/astenie (10 %), neutropenie (9 %) a trombocytopenie (7 %). Jediným závažným nežádoucím účinkem vyskytujícím se u $> 2\%$ pacientek byla anemie (6 %).

Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly ke snížení dávky nebo přerušení léčby, byly anemie (21 %), únava/astenie (16 %), nauzea (15 %), trombocytopenie (15 %), zvracení (11 %) a zvýšení AST/ALT (9 %). Nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby se vyskytly u 18 % pacientek a nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k trvalému ukončení léčby byla trombocytopenie, nauzea, anemie a únava/astenie.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je uvedena podle třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA s preferovanou úrovní terminologie. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Tabulkový seznam nežádoucích účinků podle třídy orgánových systémů MedDRA

Nežádoucí účinky		
Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Frekvence všech stupňů CTCAE	Frekvence CTCAE stupně 3 a vyšší
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté Myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie ^a	Časté Myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie ^a
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Anemie ^b , trombocytopenie ^b , neutropenie ^b Časté Leukopenie ^b , lymfopenie ^b , febrilní neutropenie	Velmi časté Anemie ^b Časté Trombocytopenie ^b , neutropenie ^b , febrilní neutropenie, leukopenie ^b , lymfopenie ^b
Poruchy imunitního systému	Časté Hypersenzitivita ^c	Méně časté Hypersenzitivita ^c
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Snížená chuť k jídlu, zvýšená hladina kreatininu v krvi ^b Časté Hypercholesterolemie ^b , dehydratace	Časté Snížená chuť k jídlu, dehydratace Méně časté Zvýšená hladina kreatininu v krvi ^b , Hypercholesterolemie ^b
Poruchy nervového systému	Velmi časté Dysgeusie, závratě	Méně časté Dysgeusie, závratě
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Dyspnoe	Méně časté Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, bolest břicha Časté Střevní obstrukce ^d	Časté Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, střevní obstrukce ^d Méně časté Dyspepsie

Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté Zvýšená hladina alaninaminotransferázy / zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Časté Zvýšená hladina transamináz ^b	Časté Zvýšená hladina alaninaminotransferázy / zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Méně časté Zvýšená hladina transamináz ^b
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté Fotosenzitivní reakce Časté Vyrážka, makulopapulózní vyrážka, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, erytém	Méně časté Fotosenzitivní reakce, vyrážka, makulopapulární vyrážka, syndrom palmoplantární erytrodysestezie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté Únava ^e , pyrexie	Časté Únava ^e Méně časté Pyrexie

a Četnost MDS/AML vychází z celkové populace pacientek zahrnující 2 972 pacientek, které dostaly jednu dávku rukaparibu podávaného perorálně.

b Včetně laboratorních nálezů

c Mezi nejčastěji pozorované nežádoucí účinky patří hypersenzitivita, léková hypersenzitivita a otok/edém obličeje a očí.

d Zahrnuje střevní obstrukci, obstrukci tlustého střeva a obstrukci tenkého střeva

e Zahrnuje únavu, astenii a letargii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologická toxicita

Hematologické nežádoucí účinky zahrnující anemii, trombocytopenii a neutropenii všech stupňů dle CTCAE byly hlášeny u 45 %, 26 % a 18 % pacientek. Trombocytopenie a anemie vedly k ukončení léčby u 1,7 % a 1,7 % pacientů. Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího dle CTCAE se vyskytly u 23 % (anemie), 9 % (neutropenie) a 7 % (trombocytopenie) pacientek. Doba nástupu nežádoucích účinků zahrnujících myelosupresi stupně 3 nebo vyššího byla obvykle později během léčby (po 2 nebo více měsících). Viz bod 4.4 pro zmírnění rizika a léčbu.

Myelodysplastický syndrom / akutní myeloidní leukemie

MDS/AML jsou závažné nežádoucí účinky, které se vyskytují méně často (0,5 %) u pacientek během léčby a během 28denního bezpečnostního následného sledování a často (1,0 %) u všech pacientek, včetně doby během dlouhodobého následného sledování (četnost je vypočtena podle celkové bezpečnostní populace 2 972 pacientek, kterým byla podána nejméně jedna dávka perorálního rukaparibu ve všech klinických studiích). V chemoterapii kontrolované studii fáze 3 (ARIEL4) a v placebem kontrolované studii fáze 3 (ARIEL3) byl výskyt MDS/AML během léčby u pacientek, které dostávaly rukaparib, 3,0 % a 1,6 %, v uvedeném pořadí. Přestože během léčby nebyly hlášeny žádné případy u pacientek léčených chemoterapií nebo placebem, během dlouhodobého sledování bezpečnosti byly hlášeny čtyři případy u pacientek léčených placebem. Všechny pacientky měly potenciální přispívající faktory pro rozvoj MDS/AML; ve všech případech podstoupily pacientky dříve režimy chemoterapie obsahující platinu a/nebo jiné látky poškozující DNA. Informace týkající se zmírnění rizika a léčby jsou uvedeny v bodě 4.4.

Gastrointestinální toxicity

Zvracení bylo hlášeno u 41 % a nauzea u 72 % pacientek a obecně byly mírného stupně (stupeň 1 až 3 dle CTCAE). U 40,5 % pacientek léčených rukaparibem byla hlášena bolest břicha (kombinace výrazů bolest břicha, bolest v dolní části břicha, bolest v horní části břicha), která se však vyskytovala velmi často (34 %) také u pacientek léčených placebem, s největší pravděpodobností ve spojení se základním

onemocněním. Viz bod 4.4 pro zmírnění rizika a léčbu.

Fotosenzitivita

Fotosenzitivita byla hlášena u 12 % pacientek jako kožní reakce nízkého stupně (stupeň 1 nebo 2 dle CTCAE), a 2 (0,2 %) pacientkami jako reakce stupně ≥ 3 dle CTCAE. Viz bod 4.4 pro zmírnění rizika a léčbu.

Zvýšení hladiny aminotransferáz v séru (AST/ALT)

Byly pozorovány případy související se zvýšením hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) u 37 % (všechny stupně) a 10 % (stupeň ≥ 3 dle CTCAE) pacientek. Tyto účinky se vyskytly během několika prvních týdnů léčby rukaparibem, byly reverzibilní a vzácně souvisely se zvýšením bilirubinu. Zvýšení ALT bylo pozorováno u 34,6 % (všechny stupně) a 9,6 % (stupeň ≥ 3 dle CTCAE) pacientek, zvýšení AST u 31,7 % (všechny stupně) a 2,5 % (stupeň ≥ 3 dle CTCAE) pacientek a zvýšení ALT a AST u 28,9 % (všechny stupně) a 2,0 % (stupeň ≥ 3 dle CTCAE) pacientek. Žádné případy nesplňovaly tzv. Hy's Law kritéria pro lékové poškození jater. Zvýšení hladiny AST/ALT může být nutné léčit přerušением léčby a/nebo snížením dávky, jak je popsáno v tabulce 2 (viz bod 4.2). Většina pacientek mohla pokračovat v léčbě rukaparibem s úpravou léčby nebo bez ní, bez opětovného výskytu LFT abnormalit stupně ≥ 3 .

Zvýšení hladiny kreatininu v séru

Během několika prvních týdnů léčby rukaparibem bylo u 19 % pacientek pozorováno zvýšení hladiny kreatininu v séru, které bylo převážně mírného až středního stupně (stupeň 1 nebo 2 dle CTCAE). Osm (0,7 %) pacientky hlásily reakci stupně 3 dle CTCAE. Zvýšení hladiny kreatininu během léčby rukaparibem mohou být důsledkem inhibice renálních transportérů MATE1 a MATE2-K (viz bod 4.5). Tato zvýšení hladiny kreatininu v séru byla klinicky asymptomatická.

Starší pacientky

U pacientek ve věku ≥ 75 let byly frekvence některých nežádoucích účinků zvýšené: zvýšená hladina kreatininu v krvi (33 %), závratě (19 %), pruritus (14 %) a porucha paměti (4 %) byly vyšší než u pacientek ve věku < 75 let (18 %, 13 %, 9 % a 1 %).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

U pacientek se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CLCr 30–59 ml/min) došlo ke zvýšení četnosti některých nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší závažnosti: anemie (31 %), trombocytopenie (10 %), únava/astenie (13 %) a zvýšení zároveň AST/ALT (12 %) byly vyšší než u pacientek s normální funkcí ledvin (CLCr > 90 ml/min) (21 %, 5 %, 8 % a 7 %, v uvedeném pořadí).

Pediatrická populace

Pro hodnocení farmakokinetiky rukaparibu u pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická léčba v případě předávkování přípravkem Rubraca a příznaky předávkování nebyly stanoveny. V případě podezření na předávkování mají lékaři postupovat podle obecných podpůrných opatření a měli by provádět symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XK03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Rukaparib je inhibitor enzymů ze skupiny poly(ADP-ribóza)polymeráz (PARP), včetně PARP-1, PARP-2 a PARP-3, které hrají roli při opravách DNA. *In vitro* studie ukázaly, že rukaparibem indukovaná cytotoxicita zahrnuje inhibici enzymatické aktivity PARP a záchyt PARP-DNA komplexů, což vede ke zvýšenému poškození DNA, apoptóze a buněčné smrti.

Bylo prokázáno, že rukaparib má *in vitro* a *in vivo* protinádorovou aktivitu u buněčných linií s mutací BRCA prostřednictvím mechanismu známého jako syntetická letalita, při které je pro buněčnou smrt nutná ztráta dvou reparačních mechanismů DNA. V nádorových buněčných liniích s deficiencemi BRCA 1/2 a jiných reparačních genech DNA byla pozorována zvýšená cytotoxicita indukovaná rukaparibem a protinádorová aktivita. Ukázalo se, že rukaparib snižuje růst nádorů u myších modelů xenoštěpů lidského karcinomu s deficiencemi nebo bez deficiencí BRCA.

Klinická účinnost

Udržovací léčba relabujícího karcinomu vaječníků

Účinnost rukaparibu byla zkoumána ve dvojité zaslepeném multicentrickém klinickém hodnocení ARIEL3, v němž 564 pacientek s rekurentním EOC, FTC nebo PPC, které vykazovaly odpověď na chemoterapii na bázi platiny, bylo randomizováno (2:1) do skupiny léčené tabletami přípravku Rubraca v dávce 600 mg užívanými perorálně dvakrát denně (n = 375) nebo placebem (n = 189). Pacientky pokračovaly v léčbě až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Všechny pacientky dosáhly odpovědi (úplné nebo částečné) na poslední chemoterapii na bázi platiny a nádorový antigen 125 (CA-125) byl nižší než horní hranice normálu (HHN). Pacientky byly randomizovány během 8 týdnů po dokončení chemoterapie na bázi platiny a intervenční udržovací léčba nebyla povolena. Pacientky nesměly podstoupit předchozí léčbu rukaparibem ani jiným inhibitorem PARP. Randomizace byla stratifikována podle nejlepší odpovědi na poslední léčbu platinou (úplné nebo částečné), doby do progresu po předposlední léčbě platinou (6 až ≤ 12 měsíců a > 12 měsíců) a stavu nádorových biomarkerů (tBRCA, non-BRCA deficienze homologní rekombinace [nbHRD] a negativní biomarkery).

Primárním parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu hodnocené zkoušejícím (invPFS) podle kritérií pro hodnocení odpovědi na léčbu solidních nádorů (RECIST), verze 1.1 (v1.1). PFS hodnocené prostřednictvím zaslepené nezávislé radiologické revize (IRR) představovalo klíčový sekundární parametr účinnosti.

Průměrný věk byl 61 let (věkové rozmezí: 36 až 85 let); většina pacientek byla bělošského původu (80 %) a všechny měly výkonnostní stav dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 nebo 1. Primárním karcinomem byl u většiny pacientek ovariální karcinom (84 %); většina pacientek (95 %) měla serózní histologii a 4 % pacientek hlásila endometrioidní histologii. Všechny pacientky podstoupily nejméně dvě předchozí chemoterapie na bázi platiny (rozmezí: 2 až 6 chemoterapií) a 28 % pacientek podstoupilo nejméně tři předchozí chemoterapie na bázi platiny. Celkem 32 % pacientek dosáhlo úplné odpovědi (CR) na poslední léčbu. Interval bez progresu do předposlední léčby platinou byl 6–12 měsíců u 39 % pacientek a > 12 měsíců u 61 % pacientek. Předchozí léčba bevacizumabem byla hlášena u 22 % pacientek, kterým byl podáván rukaparib, a 23 % pacientek léčených placebem. Ramena s rukaparibem a placebem se vyznačovala celkovou dobrou vyvážeností z hlediska demografických údajů, výchozí charakteristiky onemocnění a anamnézy předchozí léčby.

Žádná z pacientek nepodstoupila předchozí léčbu inhibitorem PARP. Účinnost přípravku Rubraca u pacientek, které podstoupily předchozí léčbu inhibitorem PARP jako udržovací léčbu, proto nebyla zkoumána a nelze provést extrapolaci z dostupných údajů.

Vzorky nádorové tkáně všech pacientek (n = 564) byly vyšetřeny centrálně za účelem stanovení pozitivitu HRD (definované jako přítomnost škodlivé mutace genu BRCA [tBRCA] nebo vysoké genomové ztráty heterozygoty). Vzorky krve 94 % (186/196) pacientek s tBRCA byly zkoumány pomocí krevního vyšetření zárodečné mutace genů BRCA (gBRCA) v centrální laboratoři. Na základě těchto výsledků mělo 70 % (130/186) pacientek mutaci gBRCA a 30 % (56/186) pacientek mělo somatickou mutaci BRCA.

Studie ARIEL3 vykázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientek randomizovaných do skupiny léčené rukaparibem v porovnání s placebem u populace ITT a u podskupin HRD a tBRCA. Hodnocení IRR u populace ITT podpořilo primární cílový parametr. V době analýzy PFS nebyly údaje týkající se OS úplné (22 % příhod). Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4 a na obrázku 1.

Tabulka 4. Výsledky účinnosti studie ARIEL3

Parametr	Hodnocení zkoušejícím		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
Populace ITT^a				
Pacientky, n	375	189	375	189
Příhody PFS, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, medián v měsících (95% IS)	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% IS)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina HRD^c				
Pacientky, n	236	118	236	118
Příhody PFS, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, medián v měsících (95% IS)	13,6 (10,9; 16,2)	5,4 (5,1; 5,6)	22,9 (16,2; NA)	5,5 (5,1; 7,4)
HR (95% IS)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina tBRCA^d				
Pacientky, n	130	66	130	66
Příhody PFS, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, medián v měsících (95% IS)	16,6 (13,4; 22,9)	5,4 (3,4; 6,7)	26,8 (19,2; NA)	5,4 (4,9; 8,1)
HR (95% IS)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13; 0,32)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina nonBRCA LOH+				
Pacientky, n	106	52	106	52
Příhody PFS, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, medián v měsících (95% IS)	9,7 (7,9; 13,1)	5,4 (4,1; 5,7)	11,1 (8,2, NA)	5,6 (2,9; 8,2)
HR (95% IS)	0,44 (0,29; 0,66)		0,554 (0,35; 0,89)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		0,0135	
Skupina nonBRCA LOH-				
Pacientky, n	107	54	107	54
Příhody PF, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, medián v měsících (95% IS)	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% IS)	0,58 (0,40; 0,85)		0,47 (0,31; 0,71)	
p-hodnota ^b	0,0049		0,0003	

a. Všechny randomizované pacientky.

b. Oboustranná p-hodnota

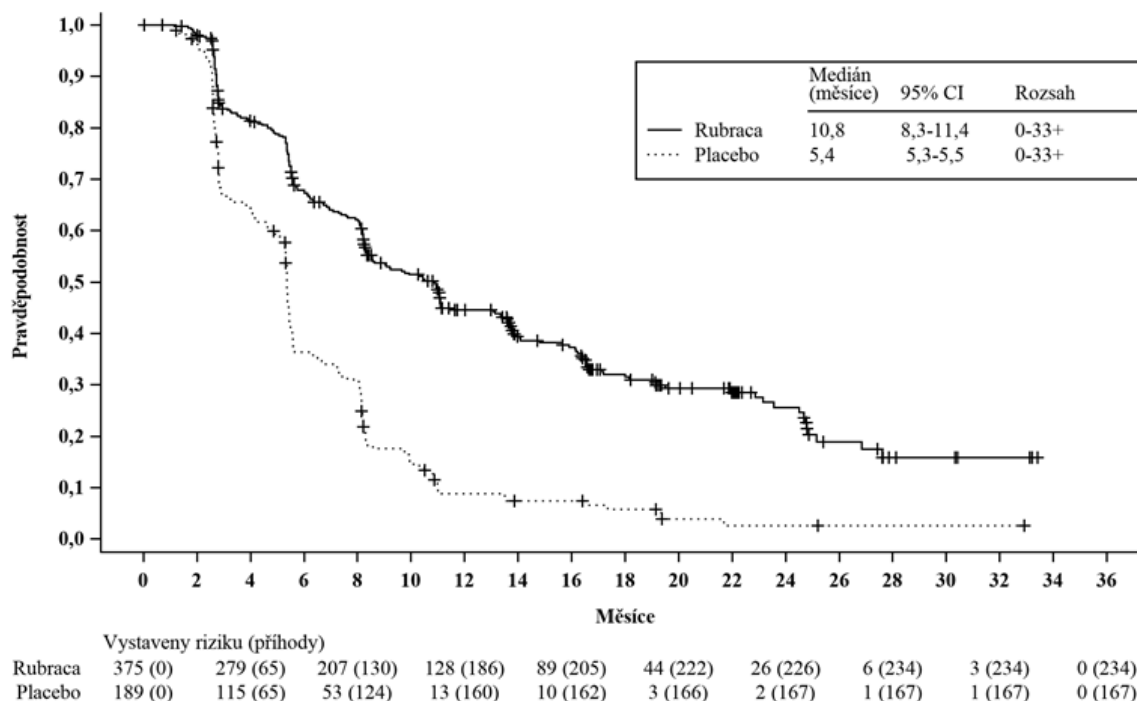
c. HRD zahrnuje všechny pacientky se škodlivou zárodečnou nebo somatickou mutací BRCA nebo non-tBRCA s vysokou genomovou ztrátou heterozygoty, dle stanovení analýzy klinického hodnocení (CTA).

d. tBRCA zahrnuje všechny pacientky se škodlivou zárodečnou nebo somatickou mutací BRCA, dle stanovení CTA.

NA: Nebylo dosaženo

IS: Interval spolehlivosti

Obrázek 1. Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresu ve studii ARIEL3 dle hodnocení zkoušejícím: populace ITT



V populaci ITT mělo při výchozím stavu měřitelné onemocnění 38 % pacientek (141/375) ve skupině s rukaparibem a 35 % pacientek (66/189) ve skupině s placebem. Ve výzkumné analýze u této podskupiny byla u 18 % (95% CI 12 % – 26 %) pacientek (n = 26) léčených rukaparibem zaznamenána odpověď v porovnání s 8 % (95% CI 3 % – 17 %) pacientek (n = 5) léčených placebem (oboustranná p-hodnota = 0,0069), včetně 10 (7 %) pacientek ve skupině s rukaparibem, které dosáhly úplné remise.

V populaci tBRCA mělo 31 % pacientek (40/130) ve skupině s rukaparibem a 35 % pacientek (23/66) ve skupině s placebem měřitelné onemocnění při výchozím stavu. Ve výzkumné analýze byla u 38 % (95% CI 23 % – 54 %) pacientek (n = 15) léčených rukaparibem zaznamenána odpověď v porovnání s 9 % pacientek (95% CI 1 % – 28 %) (n = 2) ve skupině léčené placebem (oboustranná p-hodnota = 0,0055), včetně 7 pacientek (18 %) ve skupině s rukaparibem, které dosáhly úplné remise.

Srdeční elektrofyziologie

Analýza koncentrace–prodloužení QTcF byla provedena pomocí dat od 54 pacientů se solidním nádorem, kterým byly podávány kontinuální dávky rukaparibu v rozmezí od 40 mg jednou denně do 840 mg dvakrát denně (1,4násobek schválené doporučené dávky rukaparibu). Při predikovaném mediánu C_{max} při utáleném stavu po podání rukaparibu v dávce 600 mg dvakrát denně bylo předpokládáno prodloužení QTcF od výchozího stavu 11,5 ms (90% CI: 8,77 až 14,2 ms). Proto je riziko klinicky významného prodloužení QTcF od výchozího stavu (tj. > 20 ms) nízké.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rubraca u všech podskupin pediatrické populace u karcinomu ovarií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické expozice rukaparibu byly přibližně úměrné dávce podle měření C_{\max} a AUC při hodnocených dávkách (40 až 500 mg denně, 240 až 840 mg dvakrát denně). Po dávkování trvajícím 1 týden se dosáhlo ustáleného stavu. Po opakovaném dávkování dvakrát denně se akumulace podle AUC pohybovala od 3,5 do 6,2násobku.

Absorpce

U pacientů se zhoubným onemocněním byla po podání rukaparibu v dávce 600 mg dvakrát denně průměrná ustálená C_{\max} 1940 ng/ml a $AUC_{0-12\text{ h}}$ byla 16 900 h·ng/ml s T_{\max} 1,9 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost po jednorázové perorální dávce 12 až 120 mg rukaparibu byla 36 %. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání při dávce 600 mg nebyla stanovena. U pacientů se zhoubným onemocněním po požití potravy s vysokým obsahem tuku se C_{\max} zvýšila o 20 %, $AUC_{0-24\text{ h}}$ se zvýšila o 38 % a T_{\max} se prodloužila o 2,5 hodiny v porovnání s dávkováním nalačno. Účinek potravy na farmakokinetiku nebyl považován z klinicky významný. Přípravek Rubraca lze podávat nezávisle na jídle.

Distribuce

In vitro vazba rukaparibu na bílkoviny je 70,2 % v lidské plazmě při terapeutických koncentracích. Rukaparib se přednostně distribuuje do červených krvinek s poměrem koncentrace mezi krví a plazmou 1,83. U pacientů se zhoubným onemocněním měl rukaparib ustálený distribuční objem 113 až 262 litrů po jednorázové intravenózní dávce 12 mg až 40 mg.

Biotransformace

In vitro je rukaparib primárně metabolizovaný enzymatickým systémem CYP2D6 a v menší míře CYP1A2 a CYP3A4. V populační farmakokinetické analýze nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi pacienty s různými fenotypy CYP2D6 (včetně slabých metabolizérů, n=9; středních metabolizérů, n=71; normálních metabolizérů, n=76 a ultrarychlých metabolizérů, n=4) nebo u pacientů s různými fenotypy CYP1A2 (včetně normálních metabolizérů, n=28; hyperinduktérů, n=136). Tyto výsledky by měly být interpretovány opatrně vzhledem k omezenému zastoupení fenotypů v některých podskupinách.

Po podání jedné perorální dávky [^{14}C]-rukaparibu pacientkám se solidními nádory tvořil nezměněný rukaparib 64,0 % radioaktivity v plazmě. Hlavními metabolickými dráhami rukaparibu byly oxidace, N-demethylace, N-methylace, glukuronidace a N-formylace. Nejčastěji vyskytujícím se metabolitem byl M324, produkt rukaparibu vznikající při oxidativní deaminaci, který tvořil 18,6 % radioaktivity v plazmě. V podmínkách *in vitro* byl M324 nejméně 30krát méně účinný než rukaparib proti PARP-1, PARP-2 a PARP-3. Další méně významné metabolity tvořily 13,8 % radioaktivity v plazmě. Rukaparib tvořil 44,9 % radioaktivity v moči a 94,9 % ve stolici, zatímco M324 tvořil 50,0 % radioaktivity v moči a 5,1 % ve stolici.

Eliminace

Clearance se pohybovala od 13,9 do 18,4 l/hod po jednorázové intravenózní dávce 12 mg až 40 mg rukaparibu. Po podání jedné perorální dávky [^{14}C]-rukaparibu 600 mg pacientkám bylo během 288 hodin po podání dávky vyloučeno 89,3 % celkové průměrné radioaktivity, z toho bylo 71,9 % průměrné radioaktivity vyloučeno stolicí a 17,4 % močí. Devadesát procent pozorovaného vyloučení stolicí bylo dosaženo během 168 hodin po podání dávky. Průměrný poločas ($t_{1/2}$) rukaparibu byl 25,9 hodin.

Interakce s léčivými přípravky

In vitro byl rukaparib substrátem P-gp a BCRP, ale nikoli substrátem renálních transportérů OAT1,

OAT3 a OCT2 nebo hepatálních transportérů OAPT1B1 a OATP1B3. Účinek inhibice P-gp a BCRP na farmakokinetiku rukaparibu nelze vyloučit.

In vitro rukaparib reverzibilně inhiboval CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A a v menší míře CYP2C8, CYP2D6 a UGT1A1. Rukaparib indukoval CYP1A2 a způsobil down regulaci CYP2B6 a CYP3A4 v lidských hepatocytech při klinicky významných expozicích.

In vitro je rukaparib silný inhibitor MATE1 a MATE2-K, středně silný inhibitor OCT1 a slabý inhibitor OCT2. Ve všech klinických studiích neinhiboval rukaparib exportní pumpu žlučových solí (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3. Inhibici MRP4 rukaparibem nelze při klinických expozicích plně vyloučit. *In vitro* nebyly pozorovány žádné interakce s MRP2 nebo MRP3 při klinické expozici rukaparibu, avšak při koncentracích vyšších, než je pozorovaná plazmatická C_{max} rukaparibu, byly pozorovány mírná bifazická aktivace a inhibice MRP2 a na koncentraci závislá inhibice MRP3. Klinický význam interakce s MRP2 a MRP3 ve střevě není znám. *In vitro* je rukaparib inhibitor BCRP a P-gp efluxních transportérů. *In vivo* nebyla pozorována žádná významná inhibice P-gp (bod 4.5).

Populační farmakokinetická analýza naznačila, že souběžné použití PPI pravděpodobně nebude mít klinicky významný dopad na farmakokinetiku rukaparibu. Ohledně účinku souběžného podávání rukaparibu a PPI však nelze učinit pevné závěry, protože v případě PPI není podrobně dokumentována výše dávky ani doba podávání.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Věk, rasa a tělesná hmotnost

Podle populační farmakokinetické analýzy nebyly identifikovány žádné klinicky významné souvislosti mezi predikovanou ustálenou expozicí a věkem, rasou a tělesnou hmotností pacienta. Pacienti zařazení do farmakokinetické studie byli ve věku 21 až 86 let (58 % < 65 let, 31 % 65–74 let a 11 % > 75 let), 82 % byli běloši a tělesná hmotnost pacientů se pohybovala od 41 do 171 kg (73 % mělo tělesnou hmotnost > 60 kg).

Porucha funkce jater

Byla provedena populační farmakokinetická analýza pro vyhodnocení účinku poruchy funkce jater na clearance rukaparibu u pacientů, kteří dostávali rukaparib v dávce 600 mg dvakrát denně. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi 34 pacienty s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin \leq HHN a AST > HHN nebo celkový bilirubin >1,0 až 1,5násobek HHN a jakákoli AST) a 337 pacienty s normální funkcí jater. Ve studii hodnotící farmakokinetiku rukaparibu u pacientů s poruchou funkce jater měli pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (n = 8, podle kritérií pracovní skupiny pro prevenci orgánové dysfunkce Národního onkologického ústavu [National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group]; celkový bilirubin > 1,5 – \leq 3násobek HHN) o 45 % vyšší AUC rukaparibu po podání jedné dávky o síle 600 mg než pacienti s normální funkcí jater (n = 8). Hodnoty C_{max} nebo T_{max} byly v obou skupinách podobné. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie s rukaparibem. Byla provedena populační farmakokinetická analýza pro vyhodnocení účinku poruchy funkce ledvin na clearance rukaparibu u pacientů, kteří dostávali rukaparib v dávce 600 mg dvakrát denně. Pacienti s poruchou funkce ledvin (n = 149; CLcr mezi 60 a 89 ml/min podle odhadu s použitím Cockcroft-Gaultovy metody) a pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (n = 76; CLcr mezi 30 a 59 ml/min) měli přibližně o 15 % a 33 % vyšší ustálenou AUC, v uvedeném pořadí, v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (n = 147; CLcr vyšší nebo rovna 90 ml/min). Farmakokinetické charakteristiky rukaparibu u pacientů s CLcr nižší než 30 ml/min nebo pacientů na dialýze nejsou známy (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

Zjištění z neklinických toxikologických studií provedených s perorálním rukaparibem byla obecně shodná s nežádoucími příhodami pozorovanými v klinických studiích. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání po dobu až 3 měsíců u potkanů a psů byly cílovými orgány gastrointestinální, hematopoetický a lymfopoetický systém. Tyto nálezy se vyskytovaly při expozicích nižších, než byly pozorované expozice u pacientů, kteří byli léčeni doporučenou dávkou, a byly v rozsáhlé míře reverzibilní během 4 týdnů od ukončení dávkování. *In vitro* byla IC_{50} of rukaparibu oproti lidskému ether-à-go-go příbuznému genu (hERG) 22,6 μM , což je přibližně 13násobně vyšší než C_{max} u pacientů v doporučené dávce.

Intravenózní podání rukaparibu u potkanů a psů indukovalo srdeční účinky při vysoké C_{max} (5,4 až 7,3násobně vyšší než pacienti), ale nikoli nižší C_{max} (1,3 až 3,8násobně vyšší než pacienti). Při perorálním podávání rukaparibu ve studiích toxicity opakovaných dávek nebyly pozorovány žádné srdeční účinky při C_{max} rukaparibu srovnatelné s tou, jaká byla pozorována u pacientů. Ačkoli nebyly po perorálním podání pozorovány žádné srdeční účinky, nelze na základě zjištění ze studií u intravenózního podávání a bezpečnostního rozpětí srdeční účinky u pacientů vyloučit, pokud je rukaparibu podáván perorálně.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly u rukaparibu provedeny.

Genotoxicita

Rukaparib neměl mutagenní účinky v testu bakteriální reverzní mutace (Amesův test). Rukaparib indukoval strukturální aberace chromozomů při analýze aberací chromozomů humánních lymfocytů *in vitro*.

Reprodukční toxikologie

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů souvisel rukaparib s postimplantační ztrátou při expozicích přibližně 0,04násobně vyšších, než je AUC při doporučené dávce.

Studie fertility nebyly u rukaparibu provedeny. Ve 3měsíčních obecných toxikologických studiích u potkanů a psů při expozicích 0,09 až 0,3násobně vyšších, než je AUC u člověka při doporučené dávce, nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců a samic. Možné riziko nelze vyloučit na základě pozorovaného bezpečnostního rozpětí. Kromě toho na základě svého mechanismu účinku může rukaparib ovlivnit fertilitu u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rubrica 200 mg, 250 mg a 300 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Rubrica 200 mg potahované tablety

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)
Mastek (E 553b)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Rubrica 250 mg potahované tablety

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)
Mastek (E 553b)

Rubrica 300 mg potahované tablety

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s polypropylenovým (PP) teplem zataveným uzávěrem obsahující 60 tablet. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
1st Floor
Building Two
The Green
Dublin Airport Central
Dublin Airport
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1250/001

EU/1/17/1250/002

EU/1/17/1250/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. května 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 4. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Velká Británie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího zkoumání účinnosti udržovací léčby rukaparibem u pacientek s relabujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně, které vykazují odpověď (úplnou nebo částečnou) na chemoterapii na bázi platiny, musí držitel rozhodnutí o registraci předložit konečnou analýzu OS a aktualizované analýzy PFS2, intervalu bez chemoterapie a doby do zahájení následné protinádorové léčby randomizovaného dvojité zaslepeného klinického hodnocení fáze III CO-338-014.</p>	<p>31. prosince 2022</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rubraca 200 mg potahované tablety
rucaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 200 mg jako rucaparibi camsilas.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central

Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1250/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rubrica 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rubraca 200 mg tablety
rucaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 200 mg jako rucaparibi camsilas.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central

Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1250/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rubraca 250 mg potahované tablety
rucaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta rucaparibum 250 mg jako rucaparibi camsilas.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1250/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rubraca 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rubraca 250 mg tablety
rucaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 250 mg jako rucaparibi camsilas.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1250/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rubraca 300 mg potahované tablety
rucaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 300 mg jako rucaparibi camsilas.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1250/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Rubraca 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rubraca 300 mg tablety
rucaparibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 300 mg jako rucaparibi camsilas.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1250/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacientku

Rubraca 200 mg potahované tablety

Rubraca 250 mg potahované tablety

Rubraca 300 mg potahované tablety

rucaparibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rubraca a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rubraca užívat
3. Jak se přípravek Rubraca užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rubraca uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rubraca a k čemu se používá

Co je přípravek Rubraca a jak účinkuje

Přípravek Rubraca obsahuje léčivou látku rukaparib. Přípravek Rubraca je protinádorový lék také označovaný jako „inhibitor PARP (polymeráza polyadenosindifosfátribózy)”.

Pacientky se změnami (mutacemi) genů označených jako BRCA (gen karcinomu prsu) mají riziko vývoje mnoha typů rakoviny. Přípravek Rubraca blokuje enzym, který opravuje poškozenou DNA v nádorových buňkách, což vede k jejich úmrtí.

K čemu se přípravek Rubraca používá

Přípravek Rubraca se používá k léčbě karcinomu vaječníků. Používá se poté, co nádor reagoval na předchozí chemoterapii.

Přípravek Rubraca se používá jako udržovací léčba ihned po léčbě chemoterapií, která měla za následek zmenšení nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rubraca užívat

Neužívejte přípravek Rubraca

- jestliže jste alergická na rukaparib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte.

Pokud si nejste jistá, poraďte se před užitím přípravku Rubraca se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rubraca se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Vyšetření krve

Váš lékař nebo zdravotní sestra provedou vyšetření krve pro kontrolu počtu Vašich krevních buněk:

- před léčbou přípravkem Rubraca
- každý měsíc během léčby přípravkem Rubraca

To je proto, že přípravek Rubraca může způsobit nízký počet krevních buněk:

- červených krvinek, bílých krvinek nebo krevních destiček. Pro více informací viz bod 4. Znamky a příznaky nízkého počtu krevních buněk zahrnují horečku, infekci, tvorbu podlitin nebo krvácení.
- nízký počet krevních buněk může být známkou závažného problému v kostní dřeni – jako je „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myeloidní leukemie“ (AML). Váš lékař může provést vyšetření kostní dřene, aby zkontroloval jakékoli problémy.

Váš lékař také může provést týdenní vyšetření, pokud máte nízký počet krevních buněk po dlouhou dobu. Může zastavit léčbu přípravkem Rubraca, dokud se počty Vašich krevních buněk nezlepší.

Dávejte si pozor na přímé sluneční záření.

Během léčby přípravkem Rubraca se můžete snadno spálit. To znamená, že:

- se máte během užívání přípravku Rubraca chránit před přímým slunečním zářením a nepoužívejte solária,
- máte nosit oblečení, které chrání hlavu, paže a nohy,
- máte používat opalovací přípravek a balzám na rty s ochranným faktorem 50 nebo vyšším.

Příznaky, o kterých byste měla vědět

Promluvte si se svým lékařem, pokud budete mít pocit na zvracení, budete zvracet nebo budete mít průjem nebo Vás bude bolet břicho. Může se jednat o známky a příznaky účinků přípravku Rubraca na žaludek nebo střeva.

Děti a dospívající

Dětem mladším 18 let nesmí být přípravek Rubraca podáván. Tento lék nebyl zkoumán u této věkové skupiny.

Další léčivé přípravky a přípravek Rubraca

Informujte svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat. Je to proto, že přípravek Rubraca ovlivní způsob účinku jiných léků. Také některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob účinku přípravku Rubraca.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, když budete užívat jakékoli z následujících léků:

- antikoagulancia (léky proti srážení kve), která pomáhají tomu, aby Vaše krev volně protékala – jako je warfarin,
- antikonvulziva používaná k léčbě záchvatů (křečí) a epilepsie – jako je fenytoin,
- léky pro snížení hladiny cholesterolu – například rosuvastatin,
- léky k léčbě problémů se žaludkem – například cisaprid, omeprazol,
- léky, které potlačují imunitní systém – například cyklosporin, sirolimus nebo tacrolimus,
- léky k léčbě migrény a bolestí hlavy – například dihydroergotamin nebo ergotamin,
- léky k léčbě silné bolesti – například alfentanil nebo fentanyl,
- léky používané k léčbě nekontrolovaného pohybu nebo duševních poruch – například pimozid,
- léky ke snížení hladin krevního cukru a léčbu cukrovky – například metformin,
- léky k léčbě nepravidelného srdečního tepu – například digoxin nebo chinidin,
- léky k léčbě alergických reakcí – například astemizol nebo terfenadin,

- léky používané pro navození spánku nebo ospalosti – například midazolam,
- léky používané k uvolnění svalů – například tizanidin,
- léky používané k léčbě astmatu – například theofylin.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

- Rukaparib se během těhotenství nedoporučuje, protože může poškodit Vaše nenarozené dítě.
- U žen ve věku, kdy mohou otěhotnět, se doporučuje před zahájením léčby provést těhotenský test.

Kojení

- Během léčby a dva týdny po užití poslední dávky přípravku Rubraca nekojte, protože není známo, zda se rukaparib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Antikoncepce

- Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou metodu kontroly početí (antikoncepci):
 - během léčby přípravkem Rubraca a
 - po dobu 6 měsíců po užití poslední dávky přípravku Rubraca.

Je to proto, že rukaparib může ovlivnit nenarozené dítě.

- Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem o nejúčinnějších antikoncepčních metodách.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Rubraca může ovlivnit schopnost řídit nebo používat nástroje či obsluhovat stroje. Buďte opatrná, pokud se budete cítit unavená nebo budete mít pocit na zvracení.

Přípravek Rubraca obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Rubraca užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jakou dávku budete užívat

- Obvyklá doporučená dávka je 600 mg dvakrát denně. To znamená, že užijete celkovou dávku 1 200 mg každý den. Pokud máte určité nežádoucí účinky, může Vám lékař doporučit nižší dávku nebo dočasně ukončit Vaši léčbu.
- Přípravek Rubraca je k dispozici jako 200mg, 250mg nebo 300mg tablety.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- Užívejte jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer přibližně s odstupem 12 hodin.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Pokud po užití přípravku Rubraca zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Užijte svou další dávku v pravidelnou dobu.

Jestliže jste užila více přípravku Rubraca, než jste měla

Pokud jste užila více tablet, než jste měla, informujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru. Může být nutná lékařská pomoc.

Jestliže jste zapomněla užít přípravek Rubraca

- Pokud zapomenete užít dávku, vynechanou dávku neužívejte. Pak užijte další dávku v obvyklou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou dávku.

Jestliže jste přestala užívat přípravek Rubraca

- Je důležité, abyste užívala přípravek Rubraca každý den – dokud Vám jej bude lékař předepisovat.
- Neukončujte užívání tohoto přípravku bez předchozí rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete některých nežádoucích účinků – může být nutná neodkladná léčba:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- dušnost, pocit únavy, bledost pokožky nebo zrychlený srdeční tep – může se jednat o známky nízkého počtu červených krvinek (anemie)
- krvácení nebo tvorba podlitin po dobu delší než obvykle, pokud se zraníte – může se jednat o známky nízkého počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- horečka nebo infekce – může se jednat o známky nízkého počtu bílých krvinek (neutropenie)

Jiné nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- nevolnost (pocit na zvracení)
- únava
- zvracení
- bolest břicha
- změny vnímání chuti
- abnormální krevní testy – zvýšení hladin jaterních enzymů
- ztráta chuti k jídlu
- průjem
- abnormální krevní testy – zvýšení hladin kreatininu v krvi
- problémy s dýcháním
- závrať
- spálení sluncem
- pálení žáhy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- vysoké hladiny cholesterolu
- dehydratace
- svědění
- alergická reakce (např. otok obličeje a očí)
- vyrážka
- zarudnutí, otok a bolest dlaní a/nebo chodidel
- červené skvrny na kůži
- střevní neprůchodnost
- závažné potíže s kostní dření, jako je „myelodysplastický syndrom“ (MDS) nebo „akutní myelodní leukémie“ (AML) (viz bod 2)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rubraca uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rubraca obsahuje

- Léčivou látkou přípravku Rubraca je rucaparibum.

Rubraca 200 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 200 mg jako rucaparibi camsilas.

Rubraca 250 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 250 mg jako rucaparibi camsilas.

Rubraca 300 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje rucaparibum 300 mg jako rucaparibi camsilas.

- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou:

- Obsah tablety: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát
- Potahová vrstva tablety:
 - Rubraca 200 mg potahované tablety:
Polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000 (E 1521), mastek (E 553b), hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133) a hlinitý lak indigokarmínu (E 132).
 - Rubraca 250 mg potahované tablety:
Polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000 (E 1521) a mastek (E 553b).
 - Rubraca 300 mg potahované tablety:
Polyvinylalkohol (E 1213), oxid titaničitý (E 171), makrogol 4000 (E 1521), mastek (E 553b) a žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Rubraca vypadá a co obsahuje toto balení

- Potahované tablety přípravku Rubraca 200 mg jsou modré kulaté potahované tablety označené „C2” na jedné straně.
- Potahované tablety přípravku Rubraca 250 mg jsou bílé potahované tablety tvaru kosočtverce označené „C25” na jedné straně.

- Potahované tablety přípravku Rubraca 300 mg jsou žluté, oválné potahované tablety označené „C3” na jedné straně.

Přípravek Rubraca je dodáván v plastových lahvičkách. Jedna lahvička obsahuje 60 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Clovis Oncology Ireland Ltd.

1st Floor

Building Two

The Green

Dublin Airport Central

Dublin Airport

Swords

Co. Dublin

K67 E2H3

Irsko

Výrobce

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Portadown

Craigavon

BT63 5UA

Velká Británie

nebo

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 Irsko 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 Irsko Limited
Tel: 353 16950030

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.