

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rubraca 200 mg filmovertrukket tablet
Rubraca 250 mg filmovertrukket tablet
Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Rubraca 200 mg filmovertrukket tablet

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 200 mg rucaparib.

Rubraca 250 mg filmovertrukket tablet

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 250 mg rucaparib.

Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 300 mg rucaparib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Rubraca 200 mg filmovertrukket tablet

Blå, 11 mm, rund filmovertrukket tablet, præget med "C2" .

Rubraca 250 mg filmovertrukket tablet

Hvid, 11 x 15 mm, diamantformet filmovertrukket tablet, præget med "C25" .

Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet

Gul, 8 x 16 mm, oval filmovertrukket tablet, præget med "C3" .

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rubraca er indiceret som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på platinbaseret kemoterapi.

Rubraca er indiceret som monoterapibehandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi og som ikke kan tolerere platinbaseret kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med rucaparib skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af kræfthæmmende lægemidler.

Påvisning af BRCA-mutation

Der er intet krav om BRCA-testning, før Rubraca anvendes som vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med recidiverende high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser fuldstændig eller delvis respons på platinbaseret kemoterapi.

Inden patienten påbegynder behandling med Rubraca som behandling for recidiverende eller progressiv epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, skal vedkommende have bekræftet mutation, enten skadelige kimcelle eller somatiske mutationer, i brystcanceren 1 (BRCA1) eller brystcanceren 2 (BRCA2) ved hjælp af en valideret test.

Dosering

Den anbefalede dosis er 600 mg rucaparib to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på 1.200 mg, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Ved vedligeholdelsesbehandling skal patienten påbegynde vedligeholdelsesbehandling med Rubraca senest 8 uger efter at have taget sidste dosis af den platinholdige behandling.

Hvis en patient kaster op efter at have taget Rubraca, må patienten ikke tage dosen igen og skal tage den næste planlagte dosis.

Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage Rubraca igen ved næste planlagte dosis.

Dosisjusteringer for bivirkninger

Bivirkninger kan reguleres ved dosisafbrydelser og/eller dosisreduktioner for moderate til svære reaktioner (dvs. CTCAE klasse 3 eller 4) såsom neutropeni, anæmi og trombocytopeni.

Forhøjede lever-transaminaser (aspartat aminotransferase (ASAT)) og/eller alanin aminotransferase (ALAT) forekommer tidligt i behandlingen og er som regel forbigående. Klasse 1-3 forhøjelser i ASAT/ALAT kan håndteres uden ændring af rucaparib-dosis, eller ved behandlingsændring (afbrydelse og/eller dosisnedsættelse). Klasse 4 reaktioner kræver behandlingsændring (se tabel 2).

Andre moderate til svære ikke-hæmatologiske bivirkninger som f.eks. kvalme og opkastning kan håndteres ved dosisafbrydelse og/eller -reduktioner, hvis de ikke kontrolleres tilstrækkeligt af passende symptomatisk behandling.

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer

Dosisreduktion	Dosis
Startdosis	600 mg to gange dagligt (to 300 mg tabletter to gange dagligt)
Første dosisreduktion	500 mg to gange dagligt (to 250 mg tabletter to gange dagligt)
Anden dosisreduktion	400 mg to gange dagligt (to 200 mg tabletter to gange dagligt)
Tredje dosisreduktion	300 mg to gange dagligt (en 300 mg tablet to gange dagligt)

Tabel 2. Håndtering af behandlingsrelaterede ASAT/ALAT-forhøjelser

Klassificering af ASAT/ALAT-forhøjelse	Håndtering
Klasse 3 uden andre tegn på nedsat leverfunktion	Leverfunktionstest monitoreres ugentligt, indtil der ses resolution til klasse ≤ 2 Fortsæt med rucaparib såfremt bilirubin er $< \text{ULN}$ og alkalisk phosphatase (ALP) er $< 3 \times$

	ULN Behandling afbrydes, hvis ASAT/ALAT-niveauer ikke falder til klasse ≤ 2 inden for 2 uger. Rucaparib genoptages derefter med samme eller nedsat dosis
Klasse 4	Rucaparib afbrydes, indtil værdierne vender tilbage til klasse ≤ 2 . Rucaparib genoptages derefter med en nedsat dosis, og LFT monitoreres ugentligt i 3 uger

Særlige patientgrupper

Ældre

Ingen justering anbefales af startdosis for ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 4.8 og 5.2). Større følsomhed overfor bivirkninger hos ældre patienter (≥ 65 år) kan ikke udelukkes. Der er begrænsede kliniske data for patienter i alderen 75 eller derover.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Patienter med moderat nedsat leverfunktion skal kontrolleres nøje for leverfunktion og bivirkninger. Der er ingen kliniske data for patienter med svært nedsat leverfunktion (dvs. total bilirubin >3 gange ULN), hvorfor rucaparib ikke anbefales til brug hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der er ingen kliniske data for patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (CL_{CR} mindre end 30 ml/min), hvorfor rucaparib ikke anbefales til brug hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. Rucaparib kan kun anvendes til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, hvis den potentielle fordel opvejer risikoen. Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion bør følges nøje for nyrefunktion og bivirkninger.

Pædiatrisk population

Rubraca sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Rubraca er til oral anvendelse og kan tages med eller uden mad. Doserne skal tages med cirka 12 timers mellemrum. Se pkt. 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekten af Rubraca som behandling for recidiverende eller progressiv epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer er ikke blevet undersøgt hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med en PARP-hæmmer. Anvendelse til denne patientpopulation anbefales derfor ikke.

Hæmatologisk toksicitet

Under behandling med rucaparib kan der ses hændelser med myelosuppression (anæmi, neutropeni, trombocytopeni), og de ses typisk først efter 8-10 ugers behandling med rucaparib. Disse reaktioner kan håndteres med rutinemæssig medicinsk behandling og/eller dosisjustering i mere alvorlige

tilfælde. Komplet blodtællingstest før starten af behandling med Rubraca, og derefter hver måned, tilrådes. Patienter bør ikke starte Rubraca-behandling, før hæmatologisk toksicitet forårsaget af tidligere kemoterapi er restitueret (\leq CTCAE klasse 1).

Understøttende behandling og institutionelle retningslinjer bør implementeres til håndtering af lave blodtællinger, ved behandling af anæmi og neutropeni. Rubraca bør afbrydes eller dosis reduceret iht. tabel 1 (se pkt. 4.2) og blodtællinger bør overvåges ugentligt indtil bedring. Hvis niveauerne ikke er restitueret til CTCAE klasse 1 eller bedre efter 4 uger, bør patienten henvises til en hæmatolog med henblik på yderligere undersøgelser.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (MDS/AML), herunder tilfælde med letalt udfald, er rapporteret hos patienter, der fik rucaparib. Varigheden af behandlingen med rucaparib hos patienter, der udviklede MDS/AML, varierede fra under 1 måned til ca. 28 måneder.

Hvis der er mistanke om MDS/AML, bør patienten henvises til en hæmatolog med henblik på yderligere undersøgelser, herunder koglemarvsanalyse og blodprøvetagning for cytogenetik. Hvis MDS/AML bekræftes efter undersøgelse for længerevarende hæmatologiske toksicitet, skal Rubraca seponeres.

Lysfølsomhed

Lysfølsomhed er set hos patienter i behandling med rucaparib. Patienterne bør undgå at tilbringe tid i direkte sollys, da de nemmere bliver forbrændt, mens de er i behandling med rucaparib. Under ophold udendørs bør patienterne bruge en hat og beskyttende beklædning samt bruge solcreme og læbepomade med solbeskyttelsesfaktor (SPF) 50 eller derover.

Gastrointestinale toksiciteter

Gastrointestinale toksiciteter (kvalme og opkastning) rapporteres hyppigt med rucaparib. Generelt af lav grad (CTCAE klasse 1 eller 2) og kan styres ved dosisreduktion (se tabel 1) eller afbrydelse. Antiemetika, som f.eks. 5-HT₃-antagonister, dexamethason, aprepitant og fosaprepitant, kan bruges som behandling for kvalme/opkastning og kan også overvejes som profylaktisk (dvs. forebyggende) brug inden påbegyndelse af Rubraca. Det er vigtigt at håndtere disse episoder proaktivt for at undgå langvarige eller mere alvorlige episoder med kvalme/opkastning, der potentielt kan føre til komplikationer såsom dehydrering eller indlæggelse.

Embryoføtal toksicitet

Rubraca kan forårsage fosterskader, når det administreres til gravide kvinder baseret på virkningsmekanismen og fund i dyreforsøg. Et dyreforsøg vedrørende reproduktionstoksicitet, viste embryo-fatal toksicitet ved administrering af rucaparib til drægtige rotter i doser under niveau af den anbefalede dosis til mennesker på 600 mg to gange dagligt (se pkt. 5.3).

Graviditet/prævention

Gravide kvinder skal informeres om den potentielle risiko for fosteret. Fødedygtige kvinder skal anbefales at bruge effektiv prævention under behandling og i 6 måneder efter den sidste dosis Rubraca (se pkt. 4.6). Det anbefales at foretage en graviditetstest hos kvinder i den fødedygtige alder før behandlingspåbegyndelse.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af andre lægemidler på rucaparib

Enzymer, der er ansvarlige for rucaparib-metabolisme, er ikke blevet identificeret. Baseret på *in vitro* data var CYP2D6, og i mindre grad CYP1A2 og CYP3A4, i stand til at metabolisere rucaparib. Selvom *in vitro* metabolismen af rucaparib medieret af CYP3A4 var langsom, kan det ikke udelukkes,

at CYP3A4 bidrager signifikant *in vivo*. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere eller inducere.

In vitro blev rucaparib påvist at være et substrat af P-gp og BCRP. Effekt af P-gp og BCRP-hæmmere på rucaparib PK kan ikke udelukkes. Der anbefales forsigtighed, når rucaparib administreres samtidig med lægemidler, som er stærke hæmmere af P-gp.

Virksomheder af rucaparib på andre lægemidler

I lægemiddel-interaktionsstudier med kræftpatienter blev virkningerne af steady-state rucaparib på 600 mg to gange dagligt på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP og P-gp evalueret med orale enkelt-doser af følsomme prober (henholdsvis koffein, S-warfarin, omeprazol, midazolam, rosuvastatin og digoxin). Rucaparibs virkning på farmakokinetikken for kombinerede orale kontracetiva (ethinyløstradiol og levonorgestrel) blev også evalueret. Data antyder, at rucaparib er en moderat hæmmer af CYP1A2, og en mild hæmmer af CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A. Rucaparib hæmmer også marginalt P-gp i tarmen og hæmmer svagt BCRP i tarmen.

CYP1A2-substrater

Rucaparib havde ingen virkning på C_{max} af koffein, men øgede moderat AUC_{inf} af koffein med 2,55 gange (90 % CI: 2,12, 3,08). Ved samtidig indgivelse af lægemidler metaboliseret af CYP1A2, især andre lægemidler med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. tizanidin, theophyllin), kan dosisjusteringer overvejes baseret på en passende klinisk monitorering.

CYP2C9-substrater

Rucaparib øgede S-warfarin henholdsvis C_{max} med 1,05 gange (90 % CI: 0,99 til 1,12) og AUC_{0-96h} med 1,49 gange (90 % CI: 1,40 til 1,58). Ved samtidig indgivelse af lægemidler, som er CYP2C9-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, phenytoin), kan dosisjusteringer overvejes, hvis klinisk indiceret. Der skal udvises forsigtighed og overvejes yderligere international normaliseret ratio (INR) overvågning ved samtidig administration af warfarin og overvågning af det terapeutiske lægemiddelniveau af phenytoin, hvis anvendt samtidigt med rucaparib.

CYP2C19-substrater

Rucaparib øgede omeprazol C_{max} med 1,09 gange (90 % CI: 0,93 til 1,27) og AUC_{inf} med 1,55 gange (90 % CI: 1,32 til 1,83). Risikoen for en klinisk relevant effekt ved samtidig administration af protonpump hæmmere (PPI'er) er sandsynligvis lille (se pkt. 5.2). Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig for samtidige lægemidler, som er CYP2C19-substrater.

CYP3A-substrater

Rucaparib øgede midazolam C_{max} med 1,13 gange (90 % CI: 0,95 til 1,36) og AUC_{inf} med 1,38 gange (90 % CI: 1,13 til 1,69). Forsigtighed tilrådes ved samtidig indgivelse af lægemidler som er CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, astemizol, cisaprid, cyclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus, tacrolimus, terfenadin). Dosisjusteringer kan overvejes, hvis klinisk indiceret baseret på observerede bivirkninger.

Orale kontracetiva

Rucaparib øgede ethinyløstradiol C_{max} 1,09 gange (90 % CI: 0,94 til 1,27) og AUC_{last} 1,43 gange (90 % CI: 1,15 til 1,77). Rucaparib øgede C_{max} for levonorgestrel 1,19 gange (90 % CI: 1,00 til 1,42) og AUC_{last} 1,56 gange (90 % CI: 1,33 til 1,83). Dosisjustering anbefales ikke for samtidigt administrerede orale kontracetiva.

BCRP-substrater

Rucaparib øgede C_{max} for rosuvastatin med 1,29 gange (90 % CI: 1,07 til 1,55) og AUC_{inf} med 1,35 gange (90 % CI: 1,17 til 1,57). Dosisjustering anbefales ikke for samtidige lægemidler, som er BCRP-substrater.

P-gp-substrater

Rucaparib havde ingen virkning på C_{max} af digoxin, mens det marginalt øgede AUC_{0-72h} med 1,20 gange (90 % CI: 1,12 til 1,29). Der anbefales ingen dosisjustering af samtidige lægemidler, som er P-

gp-substrater.

Interaktion mellem rucaparib og andre enzymer og transportere blev evalueret *in vitro*. Rucaparib er en svag hæmmer af CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1. Rucaparib nedregulerer CYP2B6 i humane hepatocytter ved klinisk relevant eksponering. Rucaparib er en potent hæmmer af MATE1 og MATE2-K, en moderat hæmmer af OCT1 og en svag hæmmer af OCT2. Da hæmning af disse transportere kan nedsætte ekskretion af metformin i nyrerne og reducere leveroptagelse af metformin, tilrådes forsigtighed, når metformin gives samtidig med rucaparib. Den kliniske relevans af UGT1A1-hæmning af rucaparib er ikke klarlagt. Der skal udvises forsigtighed, når rucaparib administreres samtidig med UGT1A1-substrater (ex irinotecan) til patienter med UGT1A1*28 (dårlig metabolisator) på grund af en mulig øgning af eksponeringen af SN-38 (den aktive metabolit af irinotecan) og tilknyttede toksiciteter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention til kvinder

Kvinder i den fødedygtige alder bør rådes til at undgå at blive gravide, mens de får rucaparib. Patienter skal instrueres i at bruge effektiv prævention under behandling og i 6 måneder efter den sidste dosis rucaparib (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af rucaparib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baseret på dets virkningsmekanisme og prækliniske data kan rucaparib forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde. Rubraca må ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med rucaparib. Det anbefales at foretage en graviditetstest hos kvinder i den fødedygtige alder før behandlingspåbegyndelse.

Amning

Der er ingen dyreforsøg med udskillelse af rucaparib i modermælk. Det vides ikke, om rucaparib/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Rubraca må ikke anvendes under amning.

Grundet potentialet for alvorlige uønskede hændelser hos ammede spædbørn fra rucaparib, er amning kontraindikeret under behandling med Rubraca og i 2 uger efter sidste dosis (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ingen data om rucaparibs virkning på human fertilitet. Baseret på dyreforsøgene kan det ikke udelukkes, at brug af rucaparib kan påvirke fertilitet (se pkt. 5.3). Baseret på virkningsmekanismen kan rucaparib desuden muligvis påvirke human fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rubraca påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel eller betjening af maskiner for patienter, der rapporterer træthed, kvalme eller svimmelhed under behandling med Rubraca (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af lægemidlets sikkerhedsprofil

Rucaparibs samlede sikkerhedsprofil er baseret på data fra 937 patienter i kliniske forsøg med ovariecancer, der blev behandlet med rucaparib monoterapi.

Bivirkninger, der forekom hos ≥ 20 % af patienter, der modtager rucaparib, var kvalme, træthed/asteni, opkastning, anæmi, mavesmerter, smagsændring, ALAT-stigning, ASAT-stigning, , nedsat appetit,

diarré, trombocytopeni og øget kreatinin. Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate (klasse 1 eller 2).

Bivirkninger \geq grad 3, som forekommer hos $> 5\%$ af patienter, var anæmi (23%), ALAT-stigning (10%), træthed/asteni (10%), neutropeni (8%), trombocytopeni (6%) og kvalme (5%). Den eneste alvorlige bivirkning hos $> 2\%$ af patienterne var anæmi (5%). Bivirkninger, som hyppigst førte til dosisnedsættelse eller -afbrydelse, var anæmi (20%), træthed/asteni (18%), kvalme (16%), trombocytopeni (15%) og forhøjet ASAT/ALAT (10%). Bivirkninger, der førte til permanent ophør, skete for 10% af patienterne, hvor trombocytopeni, kvalme, anæmi og træthed/asteni var de hyppigste bivirkninger, der førte til permanent seponering

Tabel over bivirkninger

Bivirkningsfrekvenserne er medtaget på MedDRA systemorganklasse på det foretrukne termniveau. Hyppigheden af forekomst af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3. Tabel over bivirkninger efter MedDRA systemorganklasse

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	
	Hyppighed af alle CTCAE-klasser	Hyppighed af CTCAE klasse 3 og derover
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi ^a	Almindelig Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi ^a
Blod og lymfesystem	Meget almindelig Anæmi ^b , trombocytopeni ^b , neutropeni ^b , Almindelig Leukopeni ^b , lymfopeni ^b , febril neutropeni	Meget almindelig Anæmi ^b Almindelig Trombocytopeni ^b , neutropeni ^b , febril neutropeni, leukopeni ^b Ikke almindelig Lymfopeni ^b
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Nedsat appetit, øget blodkreatinin ^b Almindelig Hypercholesterolæmi ^b , dehydrering	Almindelig Nedsat appetit, dehydrering Ikke almindelig Øget blodkreatinin ^b , hypercholesterolæmi ^b
Nervesystemet	Meget almindelig Smagsændring, svimmelhed	Ikke almindelig Smagsændring, svimmelhed
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig Dyspnø	Ikke almindelig Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, mavesmerter	Almindelig Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter Ikke almindelig Dyspepsi
Lever og galdeveje	Meget almindelig Øget alaninaminotransferase/øget aspartataminotransferase Almindelig Øgede transaminaser ^b	Almindelig Øget alaninaminotransferase/øget aspartataminotransferase Ikke almindelig Øgede transaminaser ^b

Hud og subkutane væv	Meget almindelig Lysfølsomhedsreaktion, udslæt Almindelig Makulo-papuløst udslæt, palmoplantar erytrodysestesi-syndrom, erytem	Ikke almindelig Lysfølsomhedsreaktion, udslæt, makulo-papuløst udslæt, palmoplantar erytrodysestesi-syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig Træthed ^c , pyreksi	Almindelig Træthed ^c Ikke almindelig Pyreksi

^a MDS/AML-rate er baseret på den samlede patientpopulation på 1321, der har modtaget en dosis oral rucaparib.

^b Omfatter laboratoriefund

^c Omfatter træthed, asteni og letargi

Beskrivelse af andre udvalgte bivirkninger

Hæmatologisk toksicitet

Hæmatologiske bivirkninger af alle CTCAE-klasser af anæmi, trombocytopeni og neutropeni blev rapporteret hos henholdsvis 42 %, 26 % og 16 % af patienterne. Trombocytopeni og anæmi førte til ophør hos 1,8 % og 2,1 % af patienterne. Bivirkninger CTCAE klasse 3 eller højere forekom hos 23 % (anæmi), 8 % (neutropeni) og 6 % (trombocytopeni) af patienterne. Starttidspunktet for bivirkninger med myelosuppression klasse 3 eller højere lå generelt senere i behandlingen (efter 2 måneder eller mere). Oplysninger om risikoreduktion og -håndtering, se pkt. 4.4.

Myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi

MDS/AML er alvorlige bivirkninger, der opstår med hyppigheden Ikke almindelig (0,5 %) hos patienter i behandling og i løbet af de 28 dages sikkerhedsopfølgning, og med hyppigheden Almindelig (1,3 %) hos alle patienter, herunder under den langsigtede sikkerhedsopfølgning (raten beregnes på basis af den samlede sikkerhedspopulation på 1321 patienter, som fik mindst én dosis oral rucaparib fra alle kliniske forsøg). I det pivotale fase 3 forsøg (ARIEL3) var forekomsten af MDS/AML 0,8 % under behandling hos patienter, som fik rucaparib. Selvom der ikke er indberettet tilfælde under behandling hos patienter, der fik placebo, er der indberettet et enkelt tilfælde hos en placebobehandlet patient under den langsigtede sikkerhedsopfølgning. Alle patienterne havde potentielle bidragende faktorer for udvikling af MDS/AML; i alle tilfældene havde patienterne fået tidligere platinholdige kemoterapiregimer og/eller andre DNA-beskadigende midler. Oplysninger om risikoreduktion og -håndtering, se pkt. 4.4.

Gastrointestinale toksiciteter

Opkastning og/eller kvalme blev rapporteret hos hhv. 42 % og 77 % af patienterne og var generelt af lav grad (CTCAE klasse 1 til 3). Der blev indberettet mavesmerter (sammensat term for mavesmerter, mavesmerter lokaliseret til nedre abdomen, mavesmerter lokaliseret til øvre abdomen) hos 40,1 % af de rucaparib-behandlede patienter, men mavesmerter var også meget almindelige (33 %) hos placebo-patienter, hvilket sandsynligvis var forbundet med underliggende sygdom. Oplysninger om risikoreduktion og -håndtering, se pkt. 4.4.

Lysfølsomhed

Lysfølsomhed blev rapporteret hos 13 % af patienterne som hudreaktioner af lav grad (CTCAE klasse 1 eller 2) og hos 2 (0,2 %) af patienterne som \geq CTCAE klasse 3-reaktion. Oplysninger om risikoreduktion og -håndtering, se pkt. 4.4.

Stigninger i serum-aminotransferaser (ASAT/ALAT)

Bivirkninger relateret til stigninger i alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT), blev observeret hos 38 % (alle klasser) og 11 % (\geq CTCAE Klasse 3) af patienterne. Disse bivirkninger opstod inden for de første få uger af behandling med rucaparib, var reversible, og blev

sjældent associeret med stigninger i bilirubin. Der blev observeret øget ALAT hos 34,8 % (alle klasser) og 9,9 % (\geq CTCAE klasse 3) af patienterne, øget ASAT hos 31,4 % (alle klasser) og 2,8 % (\geq CTCAE klasse 3) af patienter og øget ALAT og ASAT hos 28,6 % (alle klasser) og 2,1 % (\geq CTCAE klasse 3) af patienterne. Ingen bivirkninger indfrie kriterierne for Hy's lov for lægemiddelinduceret leverskade. ASAT/ALAT-stigninger skal muligvis håndteres med afbrydelse af behandling og/eller dosisreduktion som beskrevet i tabel 2 (se pkt. 4.2). De fleste patienter kunne fortsætte med rucaparib med eller uden behandlingsændring uden recidiv af klasse ≥ 3 LFT-abnormiteter.

Forhøjelser af serumkreatinin

Stigninger i serumkreatinin, overvejende milde til moderate (CTCAE klasse 1 eller 2), blev observeret hos 20 % af patienterne inden for de første få ugers behandling med rucaparib. Fire (0,4 %) patienter indberettede en CTCAE Klasse 3 reaktion. Forhøjelser af kreatinin ved rucaparibbehandling kan skyldes hæmning af nyretransportørerne MATE1 og MATE2-K (se pkt. 4.5). Disse øgninger af serumkreatinin var klinisk asymptomatiske.

Ældre

Hos patienter ≥ 75 år steg hyppigheden af nogle bivirkninger: øget blodkreatinin (32 %), svimmelhed (20 %), pruritus (15 %) og hukommelsessvækkelse (4 %) var højere end hos patienter < 75 år (hhv. 18 %, 15 %, 9 % og 1 %).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL_{CR} 30-59 ml/min) steg hyppigheden af nogle bivirkninger: Klasse 3 eller 4 anæmi (31 %), grad 3 eller 4 trombocytopeni (12 %) og grad 3 træthed/asteni (15 %) var højere end hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CL_{CR} >59-80 ml/min) eller normal nyrefunktion (CL_{CR} >80 ml/min) (21 %, 5 % og 8 %).

Pædiatrisk population

Ingen studier er blevet udført til undersøgelse af farmakokinetikken af rucaparib hos pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling i tilfælde af overdosis af Rubraca, og symptomer på overdosering er ikke klarlagt. I tilfælde af formodet overdosis bør læger følge generelle understøttende foranstaltninger, og der bør gives symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XK03

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Rucaparib er en hæmmer af poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) enzymer, herunder PARP-1, PARP-2, og PARP-3, som spiller en rolle i reparationen af DNA. *In vitro-studier* har vist, at rucaparib-induceret cytotoxicitet indebærer hæmning af PARP-enzymatisk aktivitet, og "binding" af PARP-DNA komplekser, der resulterer i øgede DNA-skader, apoptose og celledød.

Rucaparib har vist sig at have *in vitro* og *in vivo* anti-svulst-aktivitet i BRCA mutationscellelinjer

gennem en mekanisme, der er kendt som ”synthetic lethality”, hvor tab af to DNA-reparationsveje er påkrævet for celledød. Der er observeret øget rucaparib-induceret cytotoxicitet og antitumoraktivitet i tumorcellelinjer med defekter i BRCA1/2 og andre DNA-reparationsgener. Rucaparib har vist sig at formindske tumorvækst i muse-xenograftmodeller af human cancer med eller uden defekter i BRCA.

Klinisk virkning

Vedligeholdelsesbehandling af recidiverende ovariecancer

Effekten af rucaparib blev undersøgt i ARIEL3, et dobbeltblindet klinisk multicenterforsøg, hvor 564 patienter med recidiverende epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som responderede på platinbaseret kemoterapi, blev randomiserede (2:1) til Rubracatabletter 600 mg oralt to gange dagligt (n=375) eller placebo (n=189). Behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Alle patienter havde opnået respons (komplet eller delvis) på deres seneste platinbaserede kemoterapi, og deres cancerantigen 125 (CA-125) lå under den øvre grænse for normal (ULN). Patienterne blev randomiseret inden for 8 uger efter gennemførelse af platinkemoterapi, og der blev ikke tilladt intervenserende vedligeholdelsesbehandling. Patienterne måtte ikke tidligere have fået rucaparib eller anden PARP-hæmmerbehandling. Randomisering blev stratificeret efter bedste respons på sidste platinbehandling (komplet eller delvis), tid til progression efter den næstsidste platinbehandling (6 til ≤ 12 måneder og > 12 måneder) og tumorbiomarkørstatus (tBRCA, non-BRCA homolog rekombination-defekt [nbHRD] og negativ biomarkør).

De primære effektmål var investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (invPFS) i henhold til RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. PFS vurderet ved blindet uafhængig radiologisk gennemgang – BIR (Blinded Independent Radiology Review) var et vigtigt sekundært effektmål.

Gennemsnitsalderen var 61 år (interval: 36 til 85); de fleste af patienterne var hvide (80 %), og alle havde en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-præstationsstatus på 0 eller 1. Det primære tumorsted hos de fleste patienter var ovarierne (84 %). De fleste patienter (95 %) havde tumorer med serøs histologi og 4 % af patienterne indberettede endometrioid histologi. Alle patienter havde fået mindst to tidligere platinbaserede kemoterapier (interval: 2 til 6), og 28 % af patienterne havde fået mindst tre tidligere platinbaserede kemoterapier. I alt 32 % af patienterne var i komplet respons (CR) på deres seneste behandling. Det progressionsfrie interval til næstsidste platinbehandling var 6-12 måneder hos 39 % af patienterne og > 12 måneder hos 61 %. Tidligere bevacizumabbehandling blev rapporteret hos 22 % af de patienter, der fik rucaparib og 23 % af de patienter, der fik placebo. Demografi, baseline sygdomskaraktistika og tidligere behandlingshistorik var generelt godt afbalanceret mellem rucaparib- og placeboarmene.

Ingen af patienterne havde fået forudgående behandling med en PARP-hæmmer. Effekten af Rubraca hos patienter, der tidligere har fået behandling med en PARP-hæmmer i vedligeholdelsesforløbet, er således ikke undersøgt og kan ikke ekstrapoleres ud fra de tilgængelige data.

Tumorvævsprøver for alle patienterne (N = 564) blev testet centralt for at bestemme positiv status for HRD (defineret som tilstedeværelse af en skadelig tumor BRCA [tBRCA]-mutation eller højt genomisk tab af heterozygositet). Blodprøver fra 94 % (186/196) af tBRCA-patienterne blev evalueret ved anvendelse af en central test af blodkimlinje BRCA (gBRCA). Baseret på disse resultater havde 70 % (130/186) af tBRCA-patienterne en gBRCA-mutation, og 30 % (56/186) havde en somatisk BRCA-mutation.

ARIEL3 viste en statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter randomiseret til rucaparib sammenlignet med placebo hos ITT-populationen og i HRD- og tBRCA-undergrupper. IRR-vurdering for ITT-populationen understøttede det primære effektmål. På tidspunktet for analysen af PFS var OS data ikke modne (med 22 % af hændelserne). Effektivitetsresultater er opsummeret i tabel 4 og figur 1.

Tabel 4. ARIEL3 effektmål

Parameter	Investigator-vurdering		IRR	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
ITT-population^a				
Patienter, n	375	189	375	189
PFS-hændelser, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, median i måneder (95 % CI)	10,8 (8,3-11,4)	5,4 (5,3-5,5)	13,7 (11,0-19,1)	5,4 (5,1-5,5)
HR (95 % CI)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
p-værdi ^b	<0,0001		<0,0001	
HRD-gruppe^c				
Patienter, n	236	118	236	118
PFS-hændelser, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, median i måneder (95 % CI)	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 % CI)	0,32 (0,24; 0,42)		0,34 (0,24-0,47)	
p-værdi ^b	<0,0001		<0,0001	
tBRCA gruppe^d				
Patienter, n	130	66	130	66
PFS-hændelser, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, median i måneder (95 % CI)	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 % CI)	0,23 (0,16; 0,34)		0,20 (0,13-0,32)	
p-værdi ^b	<0,0001		< 0,0001	
nonBRCA LOH+ gruppe				
Patienter, n	106	52	106	52
PFS-hændelser, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, median i måneder (95 % CI)	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 % CI)	0,44 (0,29-0,66)		0,554 (0,35-0,89)	
p-værdi ^b	<0,0001		0,0135	
nonBRCA LOH- gruppe				
Patienter, n	107	54	107	54
PFS-hændelser, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, median i måneder (95 % CI)	6,7 (5,4-9,1)	5,4 (5,3-7,4)	8,2 (5,6-10,1)	5,3 (2,8-5,5)
HR (95 % CI)	0,58 (0,40-0,85)		0,47 (0,31-0,71)	
p-værdi ^b	0,0049		0,0003	

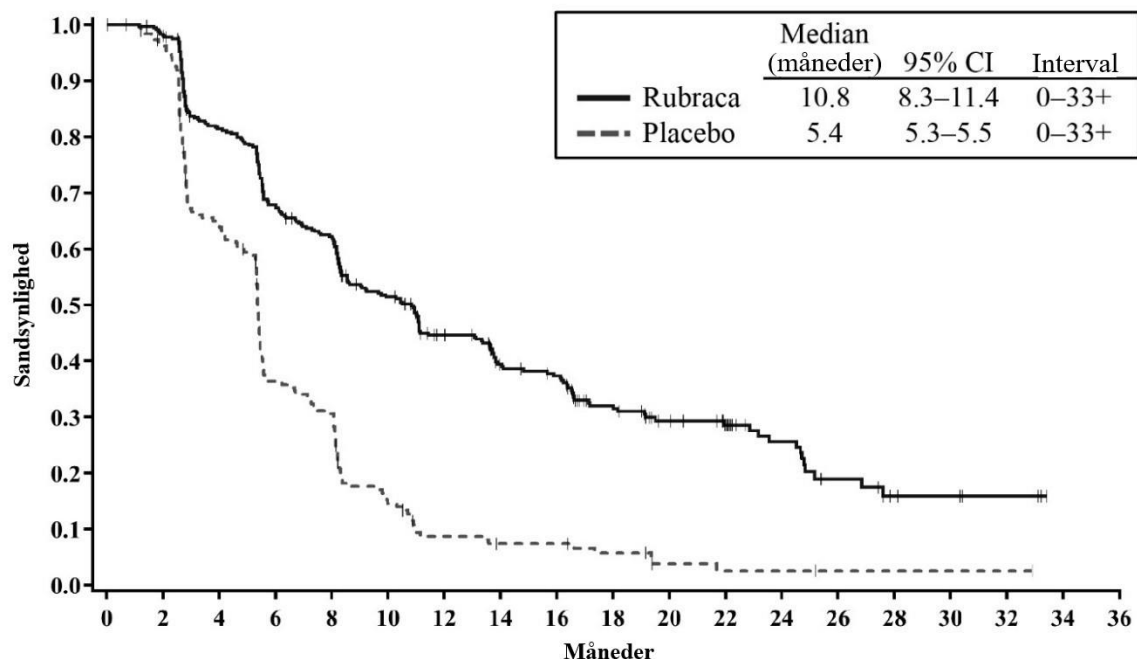
a. Alle randomiserede patienter.

b. To-sidet p-værdi

c. HRD omfatter alle patienter med en skadelig kimcellelinje eller somatisk BRCA-mutation eller non-tBRCA med højt genomisk tab af heterozygositet, som fastsat af *Clinical Trial Assay* (CTA).

d. tBRCA omfatter alle patienter med en skadelig kimcellelinje eller somatisk BRCA-mutation, som fastsat af CTA.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse i ARIEL3 vurderet af investigator: ITT-population



Med risiko (hændelser)										
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)

I ITT-populationen havde 38 % af patienterne (141/375) i rucaparibgruppen og 35 % af patienterne (66/189) i placebogruppen målbar sygdom ved baseline. I en eksplorativ analyse i denne undergruppe blev der noteret respons hos 18 % (95 % CI 12 % – 26 %) af patienterne (n=26) på rucaparib sammenlignet med 8 % (95 % CI 3 % – 17 %) af patienterne (n=5) på placebo (to-sidet p-værdi = 0,0069), herunder 10 patienter (7 %) i rucaparibgruppen, der opnåede en komplet remission.

I tBRCA-populationen havde 31 % af patienterne (40/130) i rucaparibgruppen og 35 % af patienterne (23/66) i placebogruppen målbar sygdom ved baseline. I en eksplorativ analyse blev der noteret respons hos 38 % (95 % CI 23 % – 54 %) af patienterne (n=15) på rucaparib sammenlignet med 9 % (95 % CI 1 % – 28 %) af patienterne (n=2) på placebo (to-sidet p-værdi = 0,0055), herunder 7 (18 %) patienter i rucaparibgruppen, som opnåede en komplet remission.

Behandling af BRCA-muteret ovariecancer efter to eller flere kemoterapiforløb

Effekten af rucaparib blev undersøgt hos 106 patienter i 2 multicenter, enkelt-arms, ikke-blindede kliniske forsøg, forsøg 10 og ARIEL2, hos patienter med fremskreden BRCA-muteret epitelial kræft i æggestokkene, æggelederne eller primær peritoneal kræft, som var progredieret efter 2 eller flere tidligere kemoterapier (primær effektpopulation). Tumorhistologien var serøs high grade hos 91,5 % af patienterne, endometrioid hos 2,8 % og blandet histologi hos 4,7 %. Ingen af patienterne var tidligere blevet behandlet med PARP-hæmmer. BRCA-status baseret på en lokal test var kendt for nogle patienter ved indrulleringstidspunktet. Der blev gennemført central BRCA-testning med tilbagevirkende kraft, efter at patienterne var indrullet. Alle 106 patienter modtog rucaparib 600 mg to gange dagligt. Patienter, som var blevet hospitalsindlagt for tarmslyng i løbet af de sidste 3 måneder blev ekskluderet.

Den primære effektresultatmåling fra begge forsøg var objektiv responsrate (ORR) som vurderet af investigator ifølge RECIST version 1.1. En analyse af progressionsfri overlevelse (PFS, progression-free survival) blev også udført.

Forsøg 10 populationskarakteristika hos 42 patienter var: Gennemsnitsalder 57 år (fra 42 til 84), hvid (83 %), ECOG performance status 0 (62 %) eller 1 (38 %), kræft i æggestokkene – high grade (100 %), 3 eller flere tidligere behandlingsformer med kemoterapi (36 %), gennemsnitlig tid fra diagnosen kræft i æggestokkene 43 måneder [fra 6 til 178], gennemsnitligt progressionsfrit tidsinterval

fra sidste platin-behandling 8,0 måneder [fra: 6,0 til 116,4].

ARIEL2 populationskarakteristika hos 64 patienter var: Gennemsnitsalder 60 år (fra 33 til 80), hvid (75 %), ECOG performance status 0 (61 %) eller 1 (39%), kræft i æggestokkene – high grade (100 %), 3 eller flere tidligere behandlingsformer med kemoterapi (78 %), gennemsnitlig tid fra diagnosen kræft i æggestokkene 53 måneder [fra 22 til 197], gennemsnitlig progressionsfrit tidsinterval fra de sidste platin-behandling 7,6 måneder [fra 0,7 til 26,5].

Størstedelen af den primære effektpopulation var platinfølsomme (n=79, 74,5 %); de resterende patienter var platinresistente (n=20, 18,9 %) eller platinrefraktære (n=7, 6,6 %). Patienter med kimcelle (g)BRCA (n=88, 83,0 %) eller somatiske (s)BRCA (n=18, 17,0 %) mutationer blev inkluderet.

I delmængde af 79 platinfølsomme patienter var det progressionsfrie interval efter sidste platindosis \geq 6-12 måneder for 55 (69,6 %) patienter og $>$ 12 måneder for 24 (30,4 %) patienter. Platinfølsomme patienter havde modtaget 2 (n=47, 59,5 %), 3 (n=28, 35,4 %) eller $>$ 3 (n=4, 5,1 %) forudgående linjer med platinbaseret kemoterapi. Andelen af platinfølsomme patienter med gBRCA- og sBRCA-mutationer var sammenlignelig med den primære effektpopulation med henholdsvis n=66 (83,5 %) og n=13 (16,5 %).

Resultater for effekt fra alle behandlede patienter er sammenfattet i tabel 5.

Tabel 5. Oversigt over primære fund for virkning for patienter med BRCA-muteret kræft i æggestokkene, som har modtaget rucaparib 600 mg to gange dagligt og to eller flere tidligere kemoterapibehandlinger baseret på investigators responsvurdering

	Primær effekt N=106	Platinfølsom N=79
Objektiv responsrate (ORR) n	58	51
%	54,7	64,6
(95 % CI)	(44,8, 64,4)	(53,0, 75,0)
Fuldstændig respons %	8,5	10,1
Delvis respons %	46,2	54,4
Gennemsnitlig responsvarighed ^a - dage	288	294
(95 % CI)	(202-392)	(224-393)
Gennemsnitlig progressionsfri overlevelse dage (95 % CI)	289	332
Censurering N (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Generel gennemsnitlig overlevelse - måneder (95 % CI)	NA (21,7-NA)	NA (NA-NA)
Censurering N (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

^a Den gennemsnitlige virknings varighed bestemmes ud fra patienterne med objektivt tumorrespons ifølge RECIST-retningslinjerne efter behandling med rucaparib.

NA: Ikke opnået

CI: Konfidensinterval

I alt fire (5,1 %) af 79 platinfølsomme patienter havde progressiv sygdom som bedste respons. ORR var ens for patienter med kimcelle BRCA-muteret kræft i æggestokkene eller somatisk BRCA-muteret kræft i æggestokkene og for patienter med en BRCA1 genmutation eller BRCA2 genmutation.

ORR'en var ved uafhængig radiologisk gennemgang for den platinfølsomme population 42/79, 53,2 % (95 % CI [41,6-64,5]).

For den platinresistente population (N = 20) var ORR ved investigators gennemgang 35,0 % (95 % CI [15,4; 59,2] med en komplet responsrate på 5,0 % og en delvis responsrate på 30,0 %. Den gennemsnitlige responsvarighed var 196 dage (95 % CI [113 - NA]). Den gennemsnitlige

progressionsfri overlevelse var 282 dage (95 % CI [218-335]), og den gennemsnitlige generelle overlevelse var 18,8 måneder (95% CI [12,9 -NA]).

For den platinrefraktære population (N = 7) var der ingen responser. Den gennemsnitlige progressionsfri overlevelse var 162 dage (95 % CI [51-223]). Der blev ikke opnået nogen gennemsnitlig overlevelse i denne population.

Kardiologisk elektrofysiologi

Analysen koncentration-QTcF-forlængelse blev udført ved brug af data fra 54 patienter med en solid tumor, som fik rucaparib kontinuerligt ved doser fra 40 mg en gang dagligt til 840 mg to gange dagligt (1,4 gange den godkendte anbefalede dosis). Ved den forventede gennemsnitlige steady-state C_{max} efter 600 mg rucaparib to gange dagligt var den projekterede QTcF-forlængelse i forhold til baseline 11,5 msek (90 % konfidensinterval: 8,77 til 14,2 msek). Risikoen for en klinisk signifikant stigning af QTcF (dvs. > 20 msek) fra baseline er derfor lav.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rubraca for alle undergrupper af den pædiatriske population for kræft i æggestokkene (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmaeksponeringer af rucaparib, som målt ved C_{max} og AUC, var tilnærmelsesvis dosisproportional ved evaluerede doser (40 til 500 mg dagligt, 240 til 840 mg to gange dagligt). Steady state blev opnået efter 1 uges dosering. Efter gentagen dosering to gange dagligt varierede ophobning baseret på AUC fra 3,5 til 6,2 gange.

Absorption

Hos patienter med kræft var den gennemsnitlige steady state, efter rucaparib 600 mg to gange dagligt, C_{max} 1940 ng/ml, og $AUC_{0-12\text{ t}}$ var 16900 t-ng/ml med T_{max} på 1,9 timer. Den gennemsnitlige orale biotilgængelighed efter en enkelt oral dosis på 12 til 120 mg rucaparib var 36 %. Den absolutte orale biotilgængelighed på 600 mg er ikke fastlagt. Hos patienter med kræft steg C_{max} efter et fedtrigt måltid med 20 %, $AUC_{0-24\text{ t}}$ steg med 38 %, og T_{max} blev forsinket 2,5 timer, sammenlignet med dosering under fastende forhold. Virkningen af mad på PK blev ikke betragtet som klinisk signifikant. Rubraca kan administreres med eller uden mad.

Fordeling

In vitro proteinbindingen for rucaparib er 70,2 % i humant plasma ved terapeutiske koncentrationsniveauer. Rucaparib distribueres fortrinsvis til røde blodlegemer med et blod-plasma koncentrationsforhold på 1,83. Hos patienter med kræft havde rucaparib et steady state fordelingsvolumen på 113 l til 262 l efter en enkelt intravenøs dosis på 12 mg til 40 mg rucaparib.

Biotransformation

In vitro metaboliseres rucaparib primært af CYP2D6 og i mindre grad af CYP1A2, og CYP3A4. I en populations PK-analyse blev der ikke set klinisk relevante PK forskelle blandt patienter med forskellige CYP2D6-fænotyper (herunder dårlige metabolisatorer, n=9; intermediær metabolisatorer, n=71; normale metabolisatorer, n=76; og ultrahurtige metabolisatorer, n=4) eller patienter med forskellige CYP1A2-fænotyper (herunder normale metabolisatorer, n=28; hyperinducere, n=136). Resultaterne bør fortolkes med forsigtighed på grund af den begrænsede repræsentation af visse undergruppe-fænotyper.

Efter administration af en enkelt oral dosis [^{14}C]-rucaparib til patienter med faste tumorer tegnede uændret rucaparib sig for 64,0 % af radioaktiviteten i plasma. Rucaparibs vigtigste metaboliske veje

var oxidering, N-demetylering, N-metylering, glucuronidering og N-formylering. Den mest fremherskende metabolit var M324, et oxidativt deamineringsprodukt af rucaparib, der tegnede sig for 18,6 % af radioaktiviteten i plasma. *In vitro* var M324 mindst 30 gange mindre potent end rucaparib mod PARP-1, PARP-2 og PARP-3. Andre mindre væsentlige metabolitter tegnede sig for 13,8 % af radioaktiviteten i plasma. Rucaparib tegnede sig for 44,9 % og 94,9 % af radioaktiviteten i henholdsvis urin og fæces, mens M324 tegnede sig for 50,0 % og 5,1 % af radioaktiviteten i henholdsvis urin og fæces.

Elimination

Clearance varierede mellem 13,9 og 18,4 l/timen efter en enkelt intravenøs dosis rucaparib 12 mg til 40 mg. Efter administration af en enkelt oral dosis [¹⁴C]-rucaparib på 600 mg til patienter lå den samlede gennemsnitlige udskillelse af radioaktivitet på 89,3 %, med en gennemsnitlig udskillelse på 71,9 % i fæces og 17,4 % i urin 288 timer efter dosis. 90 % af den observerede udskillelse i fæces blev opnået inden for 168 timer efter dosis. Rucaparibs gennemsnitlige halveringstid ($t_{1/2}$) var 25,9 timer.

Lægemedelinteraktioner

In vitro blev rucaparib påvist at være et substrat for P-gp og BCRP, men ikke et substrat for nyreoptagelsestransportører OAT1, OAT3 og OCT2, eller hepatiske transportere OAPT1B1 og OATP1B3. Virkning af P-gp og BCRP-hæmmere på rucaparib PK kan ikke udelukkes.

In vitro hæmmede rucaparib reversibelt CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A, og i mindre grad CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1. Rucaparib inducerede CYP1A2 og nedregulerede CYP2B6 og CYP3A4 i humane hepatocytter ved klinisk relevante eksponeringer.

In vitro er rucaparib en potent hæmmer af MATE1 og MATE2-K, en moderat hæmmer af OCT1 og en svag hæmmer af OCT2. Ved kliniske eksponeringer hæmmede rucaparib ikke eksportpumpning af galdesalt (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Hæmning af MRP4 af rucaparib kan ikke helt udelukkes ved kliniske eksponeringer. Ingen interaktion med MRP2 eller MRP3 blev observeret *in vitro* ved klinisk eksponering af rucaparib. Der blev imidlertid observeret mild bifasisk aktivering og hæmning af MRP2, og koncentrationsafhængig hæmning af MRP3 blev observeret ved koncentrationer større end den observerede plasma C_{max} rucaparib. Den kliniske relevans af MRP2- og MRP3-interaktion i tarmsystemet er ikke kendt. *In vitro* er rucaparib en hæmmer af BCRP og P-gp-efflukstransportører. Ingen signifikant P-gp hæmning blev observeret *in vivo* (pkt. 4.5).

Populations PK-analyse antydede, at det er usandsynligt, at samtidig brug af PPI'er, har en klinisk meningsfuld effekt på rucaparib PK. Der kan ikke drages nogen konkret konklusion vedrørende effekten af samtidig administration af rucaparib og PPI'er, da dosisniveau og administrationstidspunkt ikke er blevet dokumenteret detaljeret for PPI'erne.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, race og kropsvægt

Baseret på populations PK-analyse blev der ikke identificeret klinisk signifikante forhold mellem forventet steady-state eksponering og patientens alder, race og kropsvægt. Patienter, der er inkluderet i populations-PK-forsøget var 21 til 86 år (58 % < 65 år, 31 % 65-74 år og 11 % > 75 år), 82 % var kauasiere og havde kropsvægt på mellem 41 og 171 kg (73 % havde kropsvægt > 60 kg).

Nedsat leverfunktion

En populations-PK-analyse blev foretaget for at evaluere virkningen af nedsat leverfunktion på clearance for rucaparib hos patienter, der modtager rucaparib 600 mg to gange dagligt. Ingen klinisk vigtige forskelle blev observeret mellem 34 patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1,0 til 1,5 gange ULN og eventuelle ASAT) og 337 personer med normal leverfunktion. I et studie, der vurderede rucaparibs farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion, havde patienter med moderat nedsat leverfunktion (N=8, National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group kriterie; total bilirubin $>$ 1,5 - \leq 3 gange ULN) 45 % højere AUC for rucaparib efter en enkelt dosis på 600 mg sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (N=8). C_{max} eller T_{max} var ens mellem grupperne. Der er ingen tilgængelige data for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen formelle undersøgelser for rucaparib hos patienter med nedsat nyrefunktion er blevet udført. En populations-PK-analyse blev foretaget for at evaluere effekten af nedsat nyrefunktion på clearance for rucaparib hos patienter, der modtager rucaparib 600 mg to gange dagligt. Patienter med mild nedsat nyrefunktion (N = 149, CL_{CR} mellem 60 og 89 ml/min, som estimeret efter Cockcroft-Gault-metoden) og patienter med moderat nedsat nyrefunktion (N=76, CL_{CR} mellem 30 og 59 ml/min.) viste henholdsvis cirka 15 % og 33 % højere steady-state AUC, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (N = 147; CL_{CR} større end eller lig med 90 ml/min.). De farmakokinetiske egenskaber for rucaparib hos patienter med CL_{CR} mindre end 30 ml/min. eller patienter i dialyse er ukendt (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Resultaterne i ikke-kliniske toksikologiforsøg udført med oral rucaparib var generelt konsistente med de bivirkninger, der blev observeret i kliniske forsøg. I toksicitetsforsøg med gentagne doser af op til 3 måneders varighed hos rotter og hunde var målorganerne de gastrointestinale, hæmatopoietiske, og lymfopoietiske systemer. Disse fund viste sig ved eksponeringer under det, der blev fundet hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis, og var generelt reversible inden for 4 uger efter endt dosering.

In vitro var IC₅₀ af rucaparib mod det humane ether-à-go-go relaterede gen (hERG) 22,6 µM, hvilket er cirka 13 gange højere end C_{max} hos patienter ved den anbefalede dosis.

Intravenøs administration af rucaparib hos rotter og hunde medførte hjertepåvirkninger ved en høj C_{max} (5,4 til 7,3 gange højere end for patienter), men ikke ved en lavere C_{max} (1,3 til 3,8 gange højere end for patienter). Ingen hjertepåvirkninger blev observeret med oral dosering af rucaparib i toksikologiske studier med gentagne doser af rucaparib C_{max} sammenlignet med dem, som blev set hos patienter. Selvom der ikke blev set hjertepåvirkning efter oral dosering, kan hjertepåvirkning hos patienter ikke udelukkes ved oral administration af rucaparib baseret på fundene i de intravenøse forsøg og sikkerhedsmargener.

Karcinogenicitet

Der er ikke gennemført langsigtede karcinogenicitetsforsøg.

Genotoksicitet

Rucaparib var ikke mutagen i en bakteriel revers mutation (Ames) analyse. Rucaparib inducerede strukturelle kromosomafvigelser i *in vitro* lymfocyt-proliferationsanalysen.

Reproduktionstoksikologi

I et embryoføtal forsøg med rotter var rucaparib forbundet med tab efter implantation ved eksponeringer på ca. 0,04 gange den humane AUC ved den anbefalede dosis.

Der er ikke udført fertilitetsforsøg med rucaparib. Der blev ikke set nogen virkning på hanners og hunners fertilitet i 3 måneders generelle toksikologiske forsøg med rotter og hunde ved eksponeringer på 0,09 til 0,3 gange den humane AUC ved den anbefalede dosis. En mulig risiko kan ikke udelukkes baseret på den observerede sikkerhedsmargen. Baseret på virkningsmekanismen kan rucaparib endvidere muligvis svække fertilitet hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglycolat (type A)
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Rubraca 200 mg filmovertrukket tablet

Tabletövertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)
Brilliant Blue FCF aluminium lake (E133)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

Rubraca 250 mg filmovertrukket tablet

Tabletövertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)

Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet

Tabletövertræk

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)
Jernoxidgult (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-flaske med en polypropylen (PP) induktionsforseglingsslukning, der indeholder 60 tabletter.
Hver karton indeholder én flaske.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

K67 P6K2
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. maj 2018
Dato for seneste fornyelse: 17. april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept (se Bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særligt som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at undersøge effekten af vedligeholdelsesbehandling med rucaparib til patienter med recidiverende high grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på platinbaseret kemoterapi, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige analyse af OS og opdaterede analyser af PFS2, det kemoterapifrie interval og tid til første efterfølgende kræfthæmmende behandling fra det randomiserede, dobbeltblindede fase 3-studie CO-338-014.	31. december 2022

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte sikkerheden og effekten af rucaparib ved behandling af platinfølsom, recidiveret eller progressiv BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high grade epitelial kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær peritoneal kræft, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af forsøg CO-338-043 (ARIEL4), et fase 3, multicenter, ikke-blindet, randomiseret forsøg til evaluering af effektiviteten og sikkerheden af rucaparib versus kemoterapi til behandling af recidiveret kræft i æggestokkene.	Tidsfrist: Q2 2023

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rubraca 200 mg filmovertrukne tabletter
rucaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 200 mg rucaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1250/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rubraca 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rubraca 200 mg tabletter
rucaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 200 mg rucaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1250/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rubraca 250 mg filmovertrukne tabletter
rucaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 250 mg rucaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1250/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rubraca 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rubraca 250 mg tabletter
rucaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 250 mg rucaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1250/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rubraca 300 mg filmovertrukne tabletter
rucaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 300 mg rucaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1250/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rubraca 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rubraca 300 mg tabletter
rucaparib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 300 mg rucaparib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1250/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rubraca 200 mg filmovertrukket tablet
Rubraca 250 mg filmovertrukket tablet
Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet

rucaparib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rubraca
3. Sådan skal du tage Rubraca
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Rubraca, og hvordan fungerer det

Rubraca indeholder det aktive stof rucaparib. Rubraca er et lægemiddel mod kræft, også kendt som en 'PARP (poly adenosin diphosphat-ribose polymerase) hæmmer'.

Patienter med ændringer (mutationer) i generne, der kaldes BRCA har en risiko for at udvikle en række forskellige typer kræft. Rubraca blokerer et enzym, der reparerer beskadiget DNA i kræftcellerne og dræber dem således.

Hvad Rubraca bruges til

Rubraca bruges til at behandle en form for kræft i æggestokkene. Det bruges, når kræften har reageret på tidligere behandlinger med kemoterapi.

Rubraca kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling umiddelbart efter, at et forløb med kemoterapi har fået kræftknuden til at blive mindre.

Rubraca kan også anvendes, hvis din kræft har udviklet sig efter, at der er anvendt kemoterapi, og hvis du har et unormalt BRCA-gen.

Hvis du tager Rubraca, fordi din kræft har udviklet sig, skal du have foretaget en klinisk test for at undersøge, om du har et unormalt BRCA-gen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rubraca

Tag ikke Rubraca

- hvis du er allergisk over for rucaparib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rubraca (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer

Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Rubraca.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Rubraca.

Blodprøver

Din læge eller sundhedspersonalet vil tage blodprøver for at kontrollere din blodcelletælling:

- før behandling med Rubraca
- hver måned under behandling med Rubraca

Det skyldes at Rubraca kan forårsage lave blodtællinger af:

- røde blodceller, hvide blodceller eller blodplader. Se pkt. 4 for flere oplysninger. Tegn og symptomer på et lavt antal hvide blodceller omfatter feber, infektion, blå mærker eller blødning.
- En lav blodcelletælling kan være et tegn på et alvorligt knoglemarvsproblem – som f.eks. ‘myelodysplastisk syndrom’ (MDS) eller ‘akut myeloid leukæmi’ (AML). Din læge kan undersøge din knoglemarv for at undersøge, om der er nogen problemer.

Din læge kan også udføre ugentlige tests, hvis du har et lavt antal af blodceller i længere tid. De kan stoppe behandlingen med Rubraca, indtil antallet af blodceller forbedres.

Vær forsigtig ved direkte sollys

Du kan nemmere blive solskoldet under behandling med Rubraca. Dette betyder, at du skal:

- holde dig uden for direkte sollys og ikke bruge solarium, mens du tager Rubraca
- bære beklædning, der dækker hovedet, armene og benene
- bruge solcreme og læbepomade med en solfaktor (SPF) på 50 eller højere.

Symptomer, som du skal være opmærksom på

Tal med din læge, hvis du har kvalme, har kastet op eller du har haft diarré. Dette kan være tegn og symptomer på, at Rubraca påvirker maven.

Børn og unge

Børn under 18 år må ikke få Rubraca. Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Rubraca

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at Rubraca kan påvirke, hvordan nogle andre lægemidler virker. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Rubraca fungerer på.

Fortæl din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af følgende lægemidler:

- antikoagulerende lægemidler, som hjælper blodet til at flyde frit – f.eks. warfarin
- krampestillende lægemidler, der bruges til at behandle anfald (krampeanfald) og epilepsi – f.eks. fenytoin
- lægemidler til sænkning af kolesterolniveauer i blodet – f.eks. rosuvastatin
- lægemidler til behandling af maveproblemer – f.eks. cisaprid, omeprazol
- lægemidler, som undertrykke immunsystemet – f.eks. ciclosporin, sirolimus eller tacrolimus
- lægemidler til behandling af migræne og hovedpine – f.eks. dihydroergotamin eller ergotamin
- lægemiddel til behandling af stærk smerte – f.eks. alfentanil eller fentanyl
- lægemidler til behandling af ukontrolleret bevægelse eller psykiske lidelser – f.eks. pimozid
- lægemidler til sænkning af blodsukkerniveauer og behandling af diabetes – f.eks. metformin
- lægemidler til behandling af uregelmæssig hjerterytme – f.eks. digoxin eller quinidin
- lægemidler til behandling af allergiske reaktioner – f.eks. astemizol eller terfenadin

- lægemidler til medføre søvnighed eller døsighed – f.eks. midazolam
- lægemidler til afslapning af musklerne – f.eks. tizanidin
- lægemidler til behandling af astma – f.eks. theophyllin

Graviditet, amning og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

- Rubraca frarådes under graviditet. Det skyldes, at det muligvis kan skade dit ufødte barn.
- For kvinder, som kan blive gravide, anbefales en graviditetstest før behandling med Rubraca påbegyndes.

Amning

- Du må ikke amme under behandling med Rubraca, og i to uger efter indtagelse af sidste dosis. Det skyldes, at det ikke vides, om rucaparib går over i modermælken.

Prævention

- Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge effektiv prævention:
 - under behandling med Rubraca og
 - i 6 måneder efter at have taget sidste dosis Rubraca.

Det skyldes at rucaparib kan påvirke det ufødte barn.

- Tal med din læge eller apotekspersonalet om de mest effektive præventionsmetoder.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rubraca kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner. Pas på, hvis du føler dig træt eller har kvalme.

Oplysninger om øvrige ingredienser i dette lægemiddel

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Rubraca

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet, eller sygeplejersken.

Så meget Rubraca skal du tage

- Den sædvanlige anbefalede dosis er 600 mg to gange dagligt. Det betyder, at du tager i alt 1.200 mg hver dag. Hvis du har visse bivirkninger, vil din læge muligvis anbefale en lavere dosis eller midlertidigt stoppe din behandling.
- Rubraca fås som enten 200 mg, 250 mg eller 300 mg tabletter.

Indtagelse af lægemidlet

- Tag tabletterne én gang om morgenen og én gang om aftenen med cirka 12 timers mellemrum.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Hvis du kaster op efter, at du har taget Rubraca, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget Rubraca

Hvis du har taget for mange tabletter, skal du fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken med det samme. Det kan være nødvendigt med lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Rubraca

- Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Rubraca

- Det er vigtigt at fortsætte med at tage Rubraca hver dag – så længe din læge ordinerer det til dig.
- Hold ikke op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med lægen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af de følgende bivirkninger – du kan få brug for omgående lægebehandling:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- åndenød, træthedsfølelse, at have bleg hud eller hurtig hjerterytme – dette kan være tegn på et lavt antal røde blodlegemer (blodmangel)
- blødning eller blå mærker i længere tid end sædvanlig, hvis du slår dig – dette kan være tegn på et lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- feber eller infektion – dette kan være tegn på et lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni)

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- kvalme
- træthed
- opkastning
- mavesmerter
- ændringer i den måde, mad smager på
- unormale blodprøver – øgede niveauer af leverenzzymer
- appetittab
- diarré
- unormale blodprøver – øgede niveauer af blodkreatinin
- vejrtrækningsbesvær
- svimmelhed
- solskoldethed
- halsbrand
- udslæt

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- for højt kolesteroltal
- fordøjelsesbesvær
- dehydrering
- kløe

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- rødme, hævelse og smerter i håndfladerne og/eller fodsålerne
- røde pletter på huden

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#)

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rubraca indeholder

- Aktivt stof: rucaparib

Rubraca 200 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukken tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 200 mg rucaparib.

Rubraca 250 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukken tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 250 mg rucaparib.

Rubraca 300 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukken tablet indeholder rucaparib camsylat svarende til 300 mg rucaparib.

- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletindhold: Mikrokrystallin, cellulose, natriumstivelsesglycolat (type A), kolloid vandfri silica og magnesiumstearat
 - Tabletovertræk:
 - Rubraca 200 mg filmovertrukket tablet:
Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 4000 (E1521), talcum (E553b), brilliant blue FCF aluminium lake (E133), og indigo carmine aluminium lake (E132).
 - Rubraca 250 mg filmovertrukket tablet:
Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 4000 (E1521) og talkum (E553b).
 - Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet:
Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), macrogol 4000 (E1521), talkum (E553b) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

- Rubraca 200 mg filmovertrukket tablet er blå, runde, filmovertrukket tablet med "C2" markeret på den ene side.
- Rubraca 250 mg filmovertrukket tablet er hvide, diamantformede, filmovertrukket tablet med "C25" markeret på den ene side.
- Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet er gule, ovale, filmovertrukket tablet med "C3" markeret på den ene side.

Rubraca leveres i plastflasker. Hver flaske indeholder 60 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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
Tel: +353 16950030

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Lægemiddelstyrelsen vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>