

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 × 15 mm, diamantformet filmovertrukket tablet, præget med "C25" .

Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet

Gul, 8 × 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 fremskreden (FIGO-stadie III og IV) high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på et fuldendt behandlingsforløb med førstevalgsplatinbaseret kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Den anbefalede dosis af Rubraca er 600 mg to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på

1 200 mg.

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

Behandlingsvarighed

Første linje vedligeholdelsesbehandling ved fremskreden ovariecancer:

Patienterne kan fortsætte behandlingen indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller afslutning af 2 års behandling.

Vedligeholdelsesbehandling af platinfølsom recidiverende ovariecancer:

Patienterne kan fortsætte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

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. Grad 1 til 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 $< 3 \times \text{ULN}$ 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

Hæmatologisk toksicitet

Under behandling med rucaparib kan der ses hændelser med myelosuppression (anæmi, neutropeni, trombocytopeni), og de ses typisk først efter 8 til 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 <2 måneder til ca. >6 år.

Hvis der er mistanke om MDS/AML, bør patienten henvises til en hæmatolog med henblik på

yderligere undersøgelser, herunder knoglemarvsanalyse 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.

Tarmobstruktion

Der er observeret tilfælde af tarmobstruktion hos ovariecancerpatienter, der blev behandlet med rucaparib i kliniske forsøg. 3,5 % af patienterne, der blev behandlet med rucaparib oplevede et alvorligt tilfælde af tarmobstruktion med et dødeligt udfald hos 1 rucaparibbehandlet patient (mindre end 0,1 %). Den underliggende sygdom kan spille en rolle i udviklingen af tarmobstruktion hos patienter med ovariecancer. I tilfælde af mistanke om tarmobstruktion, skal der udføres en hurtig diagnostisk evaluering, og patienten skal behandles hensigtsmæssigt.

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.

Virkninger 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 kontrazeptiva (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 $AUC_{0-96\text{ h}}$ 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 protonpumpehæmmere (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 kontrazeptiva

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 kontrazeptiva.

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 $AUC_{0-72\text{ h}}$ 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 1 594 patienter i kliniske forsøg med ovariecancer, der blev behandlet med rucaparib monoterapi. Patienter blev eksponeret for rucaparib i median 7,4 måneder.

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

Bivirkninger \geq grad 3, som forekommer hos > 5 % af patienter, var anæmi (25 %), ALAT-stigning (10 %), neutropeni (10 %), træthed/asteni (9 %) og trombocytopeni (7 %). Den eneste alvorlige bivirkning hos > 2 % af patienterne var anæmi (5 %).

Bivirkninger, som hyppigst førte til dosisnedsættelse eller -afbrydelse, var anæmi (21 %), træthed/asteni (15 %), kvalme (14 %), trombocytopeni (14 %), neutropeni (10 %) og forhøjet ASAT/ALAT (10 %). Bivirkninger, der førte til permanent ophør, skete for 15 % af patienterne, hvor de hyppigst rapporterede var trombocytopeni, kvalme, anæmi og træthed/asteni.

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

	Bivirkninger	
Systemorganklasser i henhold til MedDRA	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 , leukopeni ^b Almindelig Lymfopeni ^b , febril neutropeni	Meget almindelig Anæmi ^b , neutropeni ^b Almindelig Trombocytopeni ^b , febril neutropeni, leukopeni ^b , lymfopeni ^b
Immunsystemet	Almindelig Overfølsomhed ^c	Ikke almindelig Overfølsomhed ^c
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Nedsat appetit, øget blodkreatinin ^b , hypercholesterolæmi ^b Almindelig Dehydrering	Almindelig Nedsat appetit, dehydrering, hypercholesterolæmi ^b Ikke almindelig Øget blodkreatinin ^b
Nervesystemet	Meget almindelig Smagsændring, svimmelhed	Ikke almindelig Smagsændring, svimmelhed
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig Dyspnø	Ikke almindelig Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig Kvalme, opkastning, diarré, dyspepsi, mavesmerter Almindelig Tarmobstruction ^d , stomatit	Almindelig Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, tarmobstruction ^d Ikke almindelig Dyspepsi, stomatit
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 3 025, der har modtaget en dosis oral rucaparib.

^b Omfatter laboratoriefund

^c Oftest observerede bivirkninger omfatter overfølsomhed, lægemiddeloverfølsomhed og hævelse/ødem i ansigt og øjne

^d Omfatter tarmobstruktion, tyktarmsobstruktion og tyndtarmsobstruktion

^e 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 46 %, 26 % og 21 % af patienterne. Anæmi og trombocytopeni førte til ophør hos hhv. 2 % og 1 % af patienterne. Bivirkninger CTCAE klasse 3 eller højere forekom hos 25 % (anæmi), 10 % (neutropeni) og 7 % (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 (1,1 %) hos alle patienter, herunder under den langsigtede sikkerhedsopfølgning (raten beregnes på basis af den samlede sikkerhedspopulation på 3 025 patienter, som fik mindst én dosis oral rucaparib fra alle kliniske forsøg). I de placebokontrollerede fase 3 forsøg ARIEL3 og ATHENA-MONO, var forekomsten af MDS/AML hhv. 1,6 % og 0,5% under behandling hos patienter, som fik rucaparib. Selvom der ikke er indberettet tilfælde under behandling hos patienter, der fik placebo, er der indberettet seks tilfælde hos placebobehandlede patienter 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. 37 % og 68 % af patienterne og var generelt af lav grad (CTCAE klasse 1 til 2). Der blev indberettet mavesmerter (sammensat term for mavesmerter, mavesmerter lokaliseret til nedre abdomen, mavesmerter lokaliseret til øvre abdomen) hos 39 % af de rucaparib-behandlede patienter, men mavesmerter var også meget almindelige (34 %) hos placebo-patienter, hvilket sandsynligvis var forbundet med underliggende sygdom. Oplysninger om risikoreduktion og -håndtering, se pkt. 4.4.

Lysfølsomhed

Lysfølsomhed blev rapporteret hos 10 % af patienterne som hudreaktioner af lav grad (CTCAE klasse 1 eller 2) og hos 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) eller aspartat-aminotransferase (ASAT), blev observeret hos 39 % (alle klasser) og 10 % (\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 37% (alle klasser) og 10 % (\geq CTCAE klasse 3) af patienterne, øget ASAT hos 33 % (alle klasser) og 3 % (\geq CTCAE klasse 3) af patienter og øget ALAT og ASAT hos 31 % (alle klasser) og 3 % (\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 17 % af patienterne inden for de første få ugers behandling med rucaparib. 0,6 % af 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 (33 %), svimmelhed (19 %), pruritus (16 %) og hukommelsessvækkelse (4 %) var højere end hos patienter < 75 år (hhv. 16 %, 14 %, 11 % og 1 %).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CL_{CR} 30-59 ml/min) steg hyppigheden af nogle bivirkninger af klasse 3 eller højere sværhedsgrad: anæmi (34 %), neutropeni (13 %), trombocytopeni (12 %), træthed/asteni (12 %) og kombinerede ASAT/ALAT-stigninger (12 %) var højere end hos patienter med normal nyrefunktion ($CL_{CR} > 90$ ml/min) (hhv. 23 %, 8 %, 5 %, 7 % og 7 %).

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

Førstevalgs-vedligeholdelsesbehandling af fremskreden ovariecancer

Effekten af rucaparib blev undersøgt i ATHENA, et fase 3, dobbeltblindet klinisk multicenterforsøg, hvor 538 patienter med fremskreden ovariecancer (EOC), tubacancer (FTC) eller primær peritoneal cancer (PPC), som responderede på førstevalgs-platinbaseret kemoterapi og operation, blev inkluderet. Responset blev defineret som intet tegn på sygdomsprogression, radiologisk eller gennem stigninger i CA-125 (iht. retningslinjerne fra *Gynecological Cancer Intergroup (GCIG)*) på noget tidspunkt under førstevalgsbehandlingen, og enten intet tegn på målbar sygdom efter RECIST v1 ved fuldstændig resektion efter operation, eller et respons (komplet eller delvis), hvis målbar sygdom var til stede efter operation og før kemoterapi, eller et GCIG CA-125-respons, hvis ikke-målbar sygdom var til stede i samme situation.

Alle patienter havde fået mellem 4 og 8 cyklusser platin-dobbeltbehandling (herunder ≥ 4 cyklusser med platin/taxan-kombinationen). Behandling med bevacizumab var tilladt under førstevalgskemoterapi, men ikke under vedligeholdelsesbehandling med rucaparib. Alle patienter blev randomiseret inden for 8 uger efter den første dag i den sidste kemoterapicyklus. Patienterne blev randomiseret (4:1) til at få rucaparibtabletter, 600 mg oralt to gange dagligt (n=427) eller placebo (n=111). Behandlingen blev fortsat i op til 2 år, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret efter sygdomsstatus efter kemoterapi (restsygdom vs. ingen restsygdom), tidspunkt for kirurgi (primær kirurgi vs. interval-debulking) og biomarkørstatus. Biomarkørstatus blev bestemt ved hjælp af den homologe rekombination-defekt (HRD) test, hvor biomarkør-positiv var en tumor med HRD defineret ved tilstedeværelsen af en skadelig tumor *BRCA* (tBRCA) mutation eller tBRCA-vildtype (tBRCAwt)/højt genomisk tab af heterozygositet (LOH^{høj}), og biomarkør-negativ var en tumor uden HRD, defineret ved tBRCAwt / lav genomisk LOH (LOH^{lav}).

Det primære effektmål var en investigator-vurderet progressionsfri overlevelse (invPFS) i henhold til RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, version 1,1. De vigtigste sekundære effektmål inkluderede samlet overlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) i henhold til RECIST version 1,1. InvPFS-, OS- og ORR-test blev udført hierarkisk: Først i HRD-gruppen, og derefter i ITT-populationen. Tiden fra randomisering til anden progression eller død (PFS2) var et yderligere effektmål.

Gennemsnitsalderen for patienter behandlet med rucaparib var 61 år (interval: 30 til 83) og 62 år (interval: 31 til 80) blandt patienter, der får placebo. *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* resultatstatus var 0 ud af 69 % af de patienter, der fik rucaparib, og 68 % af de patienter, der fik placebo. Blandt de 538 patienter, der var blevet randomiseret til rucaparib eller placebo, havde 75 % FIGO-stadie III-sygdom, og 25 % havde stadie IV-sygdom, og 16 % havde komplet respons på deres seneste platinbaserede regimen. Blandt de 538 patienter, der var blevet randomiseret til rucaparib eller placebo havde 78 % EOC, 13 % havde FTC og 9 % havde PPC, de fleste patienter (> 90 %) havde tumorer med serøs histologi. I ITT-populationen fik patienterne median 6 cyklusser platin-dobbeltkemoterapi, og 17,8 % af patienterne havde fået bevacizumab under førstevalgskemoterapi. Der blev udført primær debulking-kirurgi hos 48,1 % af patienterne, og 51,9 % af patienterne havde fået neo-adjuverende kemoterapi efterfulgt af interval-debulking-kirurgi.

Samlet set havde 43 % HRD (21 % havde en skadelig tBRCA-mutation og 22 % havde tBRCA^{wt}/LOH^{høj}), 44 % var HRD-negative (tBRCA^{wt} / LOH^{lav}), og 12 % havde en ukendt HRD-status.

ATHENA viste en statistisk signifikant forbedring i invPFS hos patienter randomiseret til rucaparib sammenlignet med placebo i HRD-gruppen og ITT-populationen. Resultaterne for invPFS med og uden censurering for ny kræftbehandling og udeblivelse fra besøg var konsistente. Effektmålene er opsummeret i tabel 4 og figur 1 og figur 2.

Tabel 4. ATHENA-effekt mål (investigator-vurdering)

	HRD-gruppe^A		ITT-population^b	
	Rubraca (n = 185)	Placebo (n = 49)	Rubraca (n = 427)	Placebo (n = 111)
<u>PFS^c-hændelser, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>PFS-median i måneder (95 % CI)</u>	28,7 (23,0, NR)	11,3 (9,1, 22,1)	20,2 (15,2, 24,7)	9,2 (8,3, 12,2)
<u>Hazard ratio (95 % CI)</u>	0,47 (0,31, 0,72)		0,52 (0,40, 0,68)	
<u>P-værdi^d</u>	0,0005		< 0,0001	
OS^e-hændelser, n (%)				
	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
<u>OS-median i måneder</u>	NR	NR	NR	46,2
<u>Hazard ratio (95 % CI)</u>	0,84 (0,44, 1,58)		0,83 (0,58, 1,17)	
<u>P-værdi^d</u>	0,5811		0,2804	

a Omfatter alle patienter med en skadelig tBRCA-mutation (N=115) eller tBRCA^{wt}/LOH^{høj} (N=119).

b Alle randomiserede patienter.

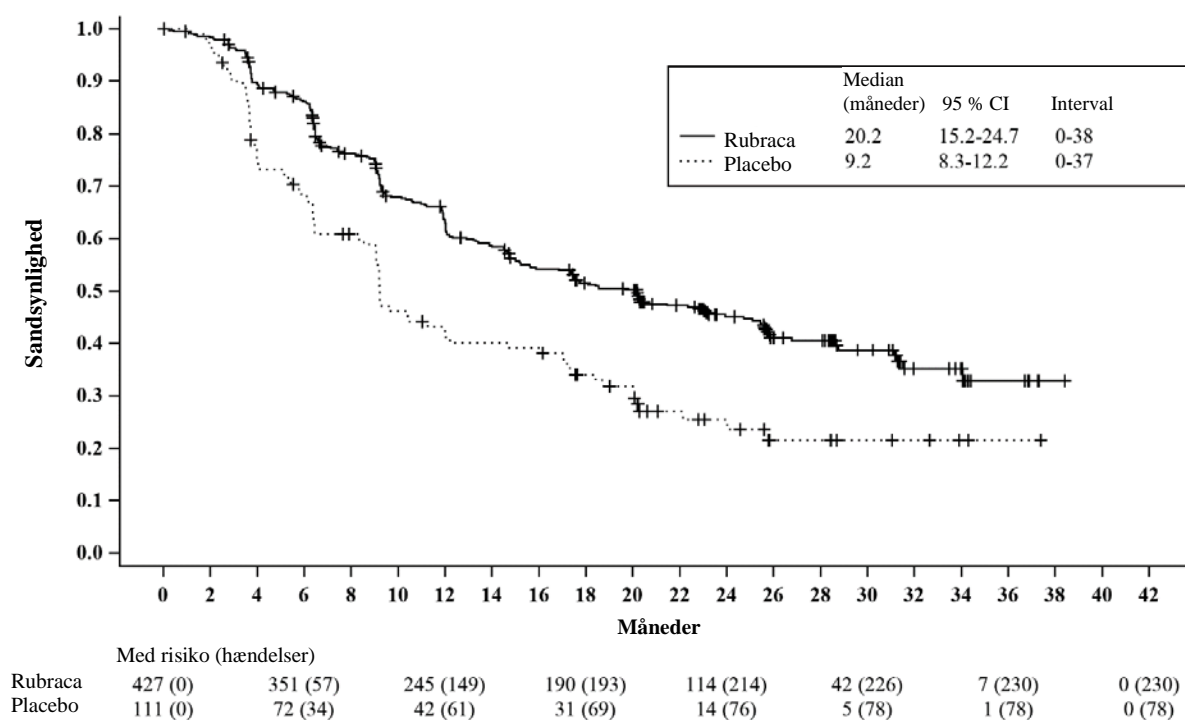
c Den mediane opfølgningstid var 26 måneder for både rucaparib- og placebogruppen.

d P-værdi baseret på stratificeret logrank-test.

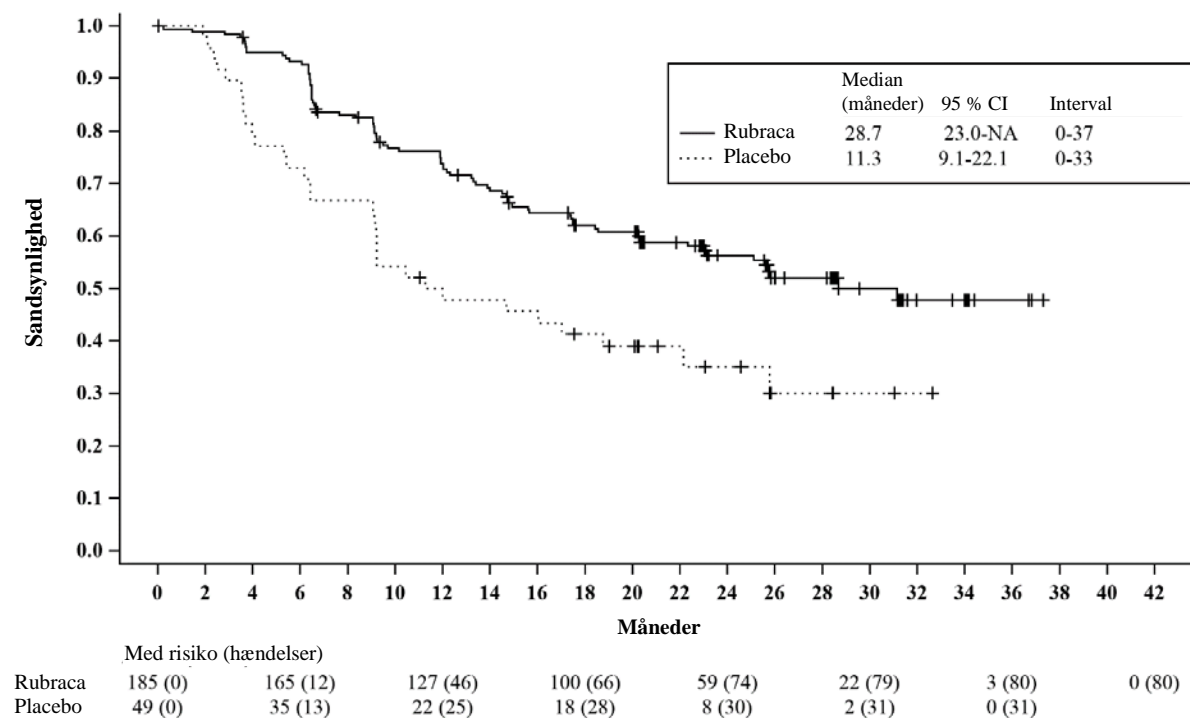
e På tidspunktet for den anden interim analyse var OS-dataene ikke modne (35 % af patienterne var døde); den mediane opfølgningstid var 37 måneder for både rucaparib- og placebogruppen.

NR: Ikke opnået.

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



Figur 2. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse i ATHENA vurderet af investigator: HRD-population



Undergruppeanalyse (PFS investigator-vurdering)

Inden for HRD-populationen blev der observeret et hazard ratio på 0,40 (95 % CI [0,21; 0,75]) i undergruppen af patienter med tBRCA-mutation (n=115). I undergruppen af ikke- tBRCA LOH^{høj} (n=119), et hazard ratio på 0,58 (95 % CI [0,33; 1,01]). I den HRD-negative undergruppe (n=238) blev der observeret et hazard ratio på 0,65 (95 % CI [0,45; 0,95]).

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 gennemførsel af platinbaseret kemoterapi, 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 invPFS i henhold til RECIST version 1.1. PFS vurderet ved blindet uafhængig radiologisk gennemgang –IRR (Blinded Independent Radiology Review) var et vigtigt sekundært effektmål. Sekundære effekt endepunkt inkluderede samlet overlevelse (OS).

Gennemsnitsalderen var 61 år (interval: 36 til 85 år); de fleste af patienterne var hvide (80 %), og alle havde en 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 sygdoms karakteristika 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.

Tumorstøvsprøver 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-studiet opfyldte dets primære endepunkt og viste en statistisk signifikant forbedring i invPFS 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. PFS- resultater er opsummeret i tabel 5 og figur 3.

Tabel 5. ARIEL3 effektmål (resume af primært objektivt udfald: PFS)

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).

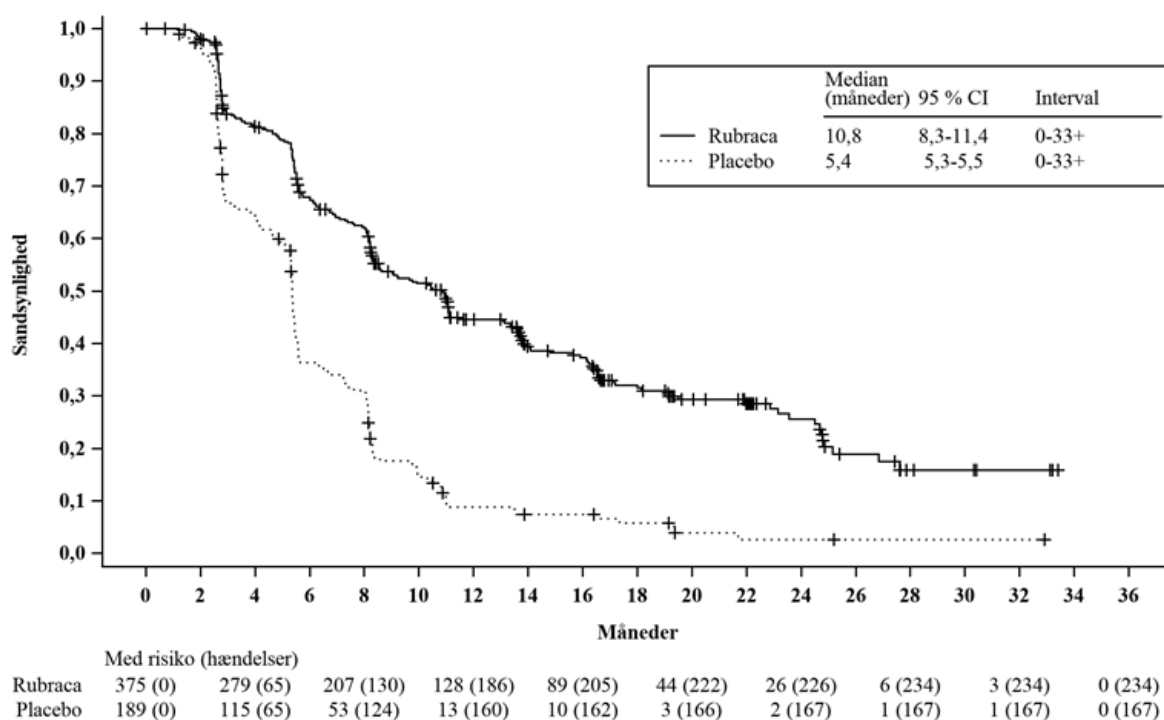
d tBRCA omfatter alle patienter med en skadelig kimcellelinje eller somatisk BRCA-mutation, som fastsat af CTA.

HR: Hazard ratio. En værdi < 1 favoriserer rucaparib.

NA: Ikke opnået

CI: Konfidensinterval

Figur 3. Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse i ARIEL3 vurderet af investigator: ITT-population



Ved den endelige OS-analyse (70 % maturitet) var Hazard ratio (HR) 1,00 (95 % CI: 0,81; 1,22; median 36 måneder for rucaparib vs. 43,2 måneder for placebo) for ITT-populationen. For HRD- og tBRCA-undergrupperne var de rapporterede HR'er hhv. 1,01 (95 % CI: 0,77; 1,32; median 40,5 måneder for rucaparib vs. 47,8 måneder for placebo) og 0,83 (95 % CI: 0,58; 1,19; median 45,9 måneder for rucaparib vs. 47,8 måneder for placebo). I en eksploratorisk undergruppeanalyse af patienter uden en tBRCA-mutation (ikke-nestede, ikke-tBRCA-underpopulationer [LOH+, LOH-, LOH ukendt]) var HR for OS 1,084 (95 % CI: 0,841, 1,396; median 32,2 måneder for rucaparib vs. 38,3 måneder for placebo), Den mediane overlevelse opfølgning for alle patienter var 77 måneder (6,4 år) med et interval på 2 dage til 93 måneder (7,6 år).

På tidspunktet for den endelige analyse havde 89 % af patienterne i placeboarmen fået mindst én efterfølgende behandling, hvoraf 46 % fik en PARP-hæmmer. I rucaparibarmen havde 78 % af patienterne fået mindst én efterfølgende behandling.

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).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmaeksporeringer 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_{0-12t} 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_{0-24t} 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 [^{14}C]-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.

Lægemiddelinteraktioner

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 kaukasiere 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 gentagen dosis 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 IC_{50} af rucaparib mod det humane ether-à-go-go relaterede gen (hERG) 22,6 μ M, 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 mutagent 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

Tabletovertræk

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

Tabletovertræk

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

Rubraca 300 mg filmovertrukket tablet

Tabletovertræk

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) induktionsforseglingslukning, 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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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: 4. marts 2022

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**

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
PAES: For yderligere at undersøge effekten rubraca givet som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv, recidiverende fremskreden (FIGO-stadie III og IV) high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på førstevalgsplatinbaseret kemoterapi, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige analyse af OS i fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie CO-338-087	30. juni 2027

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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 som vedligeholdelsesbehandling efter et kemoterapiforløb, der har fået tumoren til at skrumpes.

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 eller mavesmerter. Dette kan være tegn og symptomer på, at Rubraca påvirker maven eller tarmene.

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.

Rubraca indeholder natrium

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
- vejtrækningsbesvær
- svimmelhed
- solskoldethed
- halsbrand
- for højt kolesteroltal
- udslæt
- mundsår

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

- dehydrering
- kløe
- allergisk reaktion (f.eks. hævelse af ansigt og øjne)
- rødme, hævelse og smerter i håndfladerne og/eller fodsålerne
- røde pletter på huden
- blokering i tarmene
- alvorlig knoglemarvslidelse, såsom ”myelodysplastisk syndrom” (MDS) eller ”akut myeloid leukæmi” (AML) (se punkt 2)

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 tablet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
Østrig

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

Tel: +32 (0)80070484

Italia

Tel: +39 800194716

Deutschland

Tel: +49 (0)8005892665

Nederland

Tel: +31 (0)8000227859

España

Tel: +34 913756230

Österreich

Tel: +43 (0)800005924

France

Tél: +33 (0) 149116680

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +44 (0)800 0093361

Ireland

Tel: +353 1800800704

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige:
Tel: +353 16950030

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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