

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 200 mg Filmtabletten
Rubraca 250 mg Filmtabletten
Rubraca 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rubraca 200 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 200 mg Rucaparib.

Rubraca 250 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 250 mg Rucaparib.

Rubraca 300 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 300 mg Rucaparib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rubraca 200 mg Filmtablette

Blaue, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 11 mm und der Prägung „C2“.

Rubraca 250 mg Filmtablette

Weißer, diamantförmige Filmtablette, 11 x 15 mm, mit der Prägung „C25“.

Rubraca 300 mg Filmtablette

Gelbe, ovale Filmtablette, 8 x 16 mm, mit der Prägung „C3“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidivierendem, *high-grade* epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Rubraca ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiviertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rucaparib sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung erfahren ist.

Nachweis von BRCA-Mutationen

Vor der Einnahme von Rubraca als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem *high-grade* epitheliale Ovarial- (EOC), Eileiter- (FTC) oder primärem Peritonealkarzinom (PPC), die nach platinbasierter Chemotherapie in vollständiger oder partieller Remission sind, muss kein Test auf Nachweis von BRCA-Mutationen durchgeführt werden.

Vor der Einnahme von Rubraca als Behandlung eines rezidivierten oder progredienten EOC, FTC oder PPC müssen bei den Patientinnen anhand eines validierten Tests schädigende Keimbahn- bzw. somatische Mutationen des Brustkrebs-1(BRCA1)- oder Brustkrebs-2(BRCA2)-Gens nachgewiesen worden sein.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist die Einnahme von 600 mg Rucaparib zweimal täglich, was einer Gesamttagesdosis von 1.200 mg entspricht, bis zur Krankheitsprogression oder zu nicht akzeptabler Toxizität.

Für die Erhaltungstherapie sollten die Patientinnen die Erhaltungstherapie mit Rubraca nicht später als 8 Wochen nach Anwendung der letzten Dosis des platinhaltigen Therapieregimes beginnen.

Wenn eine Patientin nach der Einnahme von Rubraca erbricht, sollte die Patientin die Dosis nicht erneut einnehmen, sondern die nächste planmäßige Dosis einnehmen.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Patientin die nächste planmäßige Dosis Rubraca einnehmen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (d. h. 3. oder 4. Grades CTCAE), wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, können mit Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen behandelt werden.

Erhöhte Lebertransaminasewerte (Aspartat-Aminotransferase [AST] und/oder Alanin-Aminotransferase [ALT]) treten frühzeitig während der Behandlung auf und klingen meist wieder ab. Erhöhte AST/ALT-Werte 1. bis 3. Grades können ohne Änderung der Rucaparib-Dosis oder mit einer Behandlungsmodifikation (Dosisunterbrechung und/oder -reduktion) behandelt werden. Nebenwirkungen 4. Grades erfordern eine Behandlungsmodifikation (siehe Tabelle 2).

Andere mittelschwere bis schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen können mit Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen behandelt werden, sofern sie mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind.

Tabelle 1. Empfohlene Dosisanpassungen

Dosisreduktion	Dosis
Anfangsdosis	600 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 300 mg)
Erste Dosisreduktion	500 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 250 mg)
Zweite Dosisreduktion	400 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 200 mg)
Dritte Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich (zweimal täglich eine Tablette à 300 mg)

Tabelle 2. Behandlung therapiebedingter AST/ALT-Erhöhungen

Grad der AST/ALT-Erhöhung	Behandlung
Grad 3 ohne sonstige Zeichen einer Leberfunktionsstörung	Wöchentliche Überwachung der Leberfunktionswerte bis zu einem Rückgang auf Grad ≤ 2 . Behandlung mit Rucaparib fortsetzen, wenn Bilirubin $<$ ULN und alkalische Phosphatase $<$ 3-fache ULN ist. Behandlung unterbrechen, wenn die AST/ALT-Werte nicht innerhalb von 2 Wochen auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind, anschließend die Behandlung mit Rucaparib mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen.
Grad 4	Behandlung mit Rucaparib unterbrechen, bis die Werte auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind; anschließend die Behandlung mit reduzierter Rucaparib-Dosis wieder aufnehmen und wöchentliche Leberfunktionstests über 3 Wochen durchführen

Besondere Patientinnengruppen*Ältere Patientinnen*

Bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Eine höhere Empfindlichkeit einiger älterer Patientinnen (≥ 65 Jahre) gegenüber unerwünschten Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. Klinische Daten zu Patientinnen im Alter von 75 Jahren oder darüber liegen nur in begrenztem Maße vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung müssen sorgfältig hinsichtlich Leberfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden. Klinische Daten zu Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (d. h. Gesamtbilirubin $>$ 3-facher oberer Normalwert (ULN)) liegen nicht vor. Daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Daten zu Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr weniger als 30 ml/min) vor, daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Rucaparib darf bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung müssen gewissenhaft hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rubraca bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Rubraca ist zum Einnehmen und kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosen sollten mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden. Siehe Abschnitt 5.2.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Rubraca zur Behandlung eines rezidierten oder progredienten EOC, FTC oder PPC wurde bei Patientinnen, die eine vorherige Behandlung mit einem PARP-Inhibitor erhielten, nicht untersucht. Daher ist die Anwendung in dieser Patientinnenpopulation nicht empfohlen.

Hämatologische Toxizität

Während der Behandlung mit Rucaparib werden möglicherweise Myelosuppressionsereignisse (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie) beobachtet. Diese werden meist erstmals nach 8-10 Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet. Diese Nebenwirkungen können mit einer routinemäßigen medizinischen Behandlung und/oder in schwereren Fällen mit Dosisanpassung behandelt werden. Die Erstellung eines großen Blutbildes vor Beginn der Behandlung mit Rubraca und danach monatlich ist ratsam. Die Behandlung mit Rubraca darf erst begonnen werden, wenn die Patientinnen sich von den hämatologischen Toxizitäten infolge einer vorherigen Chemotherapie (\leq 1. Grades CTCAE) erholt haben.

Es sollten unterstützende Therapiemaßnahmen sowie institutionelle Richtlinien zur Behandlung niedriger Blutzellzahlen bei Anämie und Neutropenie zur Anwendung kommen. Rubraca sollte abgesetzt bzw. die Dosis sollte gemäß Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) reduziert und das Blutbild wöchentlich bis zum Abklingen überwacht werden. Wenn sich die Werte nach 4 Wochen nicht bis auf Grad 1 CTCAE oder besser gebessert haben, sollte die Patientin für weitere Untersuchungen an einen Hämatologen überwiesen werden.

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patientinnen berichtet, die mit Rucaparib behandelt wurden. Die Dauer der Therapie mit Rucaparib bei Patientinnen, die ein MDS bzw. eine AML entwickelt haben, reichte von weniger als 1 Monat bis zu etwa 28 Monaten.

Bei Verdacht auf MDS/AML sollte die Patientin für weitere Untersuchungen wie Knochenmarkuntersuchung und Blutuntersuchung zur Zytogenetik an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn sich die MDS/AML-Diagnose nach der Untersuchung auf anhaltende hämatologische Toxizität bestätigt, muss Rubraca abgesetzt werden.

Lichtempfindlichkeit

Bei Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, wurde Lichtempfindlichkeit beobachtet. Patientinnen sollten den Aufenthalt in direktem Sonnenlicht vermeiden, da sie während der Behandlung mit Rucaparib leichter einen Sonnenbrand bekommen. Beim Aufenthalt im Freien sollten Patientinnen eine Kopfbedeckung und schützende Kleidung tragen sowie Sonnenschutzmittel und Lippenbalsam mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) von mindestens 50 anwenden.

Gastrointestinale Toxizitäten

Gastrointestinale Toxizitäten (Übelkeit und Erbrechen) werden mit Rucaparib häufig berichtet. Sie weisen meist einen geringen Grad (1. oder 2. Grad CTCAE) auf und können mit Dosisreduktionen (siehe Tabelle 1) oder Dosisunterbrechungen behandelt werden. Antiemetika wie 5-HT₃-Antagonisten, Dexamethason, Aprepitant und Fosaprepitant können zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen angewendet werden und auch vor Beginn der Behandlung mit Rubraca zur prophylaktischen (d. h. vorbeugenden) Behandlung in Betracht gezogen werden. Eine proaktive Behandlung dieser Ereignisse ist wichtig, um längere oder schwerwiegendere Episoden von Übelkeit/Erbrechen zu vermeiden, da diese potenziell zu Komplikationen wie Dehydrierung oder Krankenhauseinweisungen führen können.

Embryofetale Toxizität

Rubraca kann bei Gabe an eine schwangere Frau, basierend auf seinem Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierstudien, fetale Schäden verursachen. In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten führte die Gabe von Rucaparib während des Zeitraums der Organogenese bei Expositionen unterhalb der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 600 mg zwei Mal täglich zu einer embryofetalen Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft/Kontrazeption

Schwangere Frauen sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Dauer der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca wirksame Kontrazeptiva anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Rucaparib

Es wurden keine Enzyme identifiziert, die für die Verstoffwechslung von Rucaparib verantwortlich sind. *In-vitro*-Daten zeigten, dass CYP2D6 und in etwas geringerem Ausmaß CYP1A2 und CYP3A4 Rucaparib metabolisieren können. Obwohl die durch CYP3A4 vermittelte Verstoffwechslung von Rucaparib *in vitro* langsam war, kann ein signifikanter Beitrag von CYP3A4 *in vivo* nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ist Vorsicht geboten.

In vitro wurde gezeigt, dass Rucaparib ein Substrat von P-gp und BCRP ist. Eine Wirkung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf die Rucaparib-PK kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Rucaparib gleichzeitig mit Arzneimitteln, die starke P-gp-Inhibitoren sind, gegeben wird, ist Vorsicht geboten.

Wirkungen von Rucaparib auf andere Arzneimittel

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Krebspatienten wurden die Wirkungen von Steady-State-Rucaparib in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP und P-gp mit oralen Einzeldosen empfindlicher Substrate (Koffein, S-Warfarin, Omeprazol, Midazolam, Rosuvastatin bzw. Digoxin) beurteilt. Außerdem wurde die Wirkung von Rucaparib auf die Pharmakokinetik eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) evaluiert. Die Daten deuten darauf hin, dass Rucaparib ein moderater Inhibitor von CYP1A2 und ein schwacher Inhibitor von CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A ist. Rucaparib hemmt

zudem marginal P-gp im Darm, außerdem bewirkt es eine schwache Hemmung von BCRP im Darm.

CYP1A2-Substrate

Rucaparib zeigte keine Wirkung auf den C_{\max} -Wert von Koffein, während ein moderater Anstieg des AUC_{inf} -Werts von Koffein auf das 2,55-Fache beobachtet wurde (90 %-KI: 2,12, 3,08). Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden, insbesondere Arzneimitteln, die einen engen therapeutischen Index haben (z. B. Tizanidin, Theophyllin), können basierend auf entsprechender klinischer Überwachung Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

CYP2C9-Substrate

Rucaparib erhöhte den C_{\max} -Wert von S-Warfarin auf das 1,05-Fache (90 %-KI: 0,99 bis 1,12) bzw. den AUC_{0-96h} -Wert auf das 1,49-Fache (90 %-KI: 1,40 bis 1,58). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die CYP2C9-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind (z. B. Warfarin, Phenytoin), können bei klinischer Indikation Dosisanpassungen in Betracht gezogen. Vorsicht ist geboten und bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin muss eine zusätzliche Überwachung der International Normalised Ratio (INR) in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rucaparib ist eine Überwachung des therapeutischen Arzneimittelspiegels von Phenytoin in Betracht zu ziehen.

CYP2C19-Substrate

Rucaparib erhöhte den C_{\max} -Wert von Omeprazol auf das 1,09-Fache (90 %-KI: 0,93 bis 1,27) und den AUC_{inf} -Wert auf das 1,55-Fache (90 %-KI: 1,32 bis 1,83). Das Risiko eines klinisch relevanten Effekts einer Begleitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist wahrscheinlich gering (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die CYP2C19-Substrate sind, wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet.

CYP3A-Substrate

Rucaparib erhöhte den C_{\max} -Wert von Midazolam auf das 1,13-Fache (90 %-KI: 0,95 bis 1,36) und den AUC_{inf} -Wert auf das 1,38-Fache (90 %-KI: 1,13 bis 1,69). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind (z. B. Alfentanil, Astemizol, Cisaprid, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin). Bei klinischer Indikation können je nach beobachteten Nebenwirkungen Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Orale Kontrazeptiva

Rucaparib erhöhte die C_{\max} von Ethinylestradiol um das 1,09-Fache (90 %-KI: 0,94 bis 1,27) und die AUC_{last} um das 1,43-Fache (90 %-KI: 1,15 bis 1,77). Rucaparib erhöhte die C_{\max} von Levonorgestrel um das 1,19-Fache (90 %-KI: 1,00 bis 1,42) und die AUC_{last} um das 1,56-Fache (90 %-KI: 1,33 bis 1,83). Bei gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

BCRP-Substrate

Rucaparib erhöhte die C_{\max} von Rosuvastatin um das 1,29-Fache (90 %-KI: 1,07 bis 1,55) und die AUC_{inf} um das 1,35-Fache (90 %-KI: 1,17 bis 1,57). Bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, bei denen es sich um BCRP-Substrate handelt, wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

P-gp-Substrate

Rucaparib zeigte keine Wirkung auf den C_{\max} -Wert von Digoxin, während ein marginaler Anstieg des AUC_{0-72h} -Werts auf das 1,20-Fache beobachtet wurde (90 %-KI: 1,12 bis 1,29). Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Wechselwirkungen von Rucaparib mit anderen Enzymen und Transportern wurden *in vitro* beurteilt. Rucaparib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8, CYP2D6 und UGT1A1. Rucaparib regulierte bei klinisch relevanten Expositionen CYP2B6 in menschlichen Hepatozyten herunter. Rucaparib ist ein potenter Inhibitor von MATE1 und MATE2-K, ein moderater Inhibitor von OCT1 und ein schwacher Inhibitor von OCT2. Da die Inhibition dieser Transporter die Ausscheidung von Metformin über die Nieren reduzieren und die Aufnahme von Metformin über die Leber verringern könnte, ist bei

gleichzeitiger Anwendung von Metformin mit Rucaparib Vorsicht geboten. Die klinische Relevanz einer UGT1A1-Inhibition durch Rucaparib ist nicht geklärt. Wenn Rucaparib bei Patienten mit UGT1A1*28 (schlechte Metabolisierer) gleichzeitig mit UGT1A1-Substraten (d. h. Irinotecan) angewendet wird, ist aufgrund einer möglichen Erhöhung der Exposition von SN-38 (dem aktiven Metaboliten von Irinotecan) und damit verbundenen Toxizitäten Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass während der Anwendung von Rucaparib eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Rucaparib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten kann Rucaparib bei der Anwendung bei schwangeren Frauen den Fötus schädigen. Rubraca sollte während der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Rucaparib. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

Stillzeit

Es gibt keine tierexperimentellen Studien zum Übergang von Rucaparib in die Muttermilch. Es ist nicht bekannt, ob Rucaparib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Rubraca darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen von Rucaparib bei gestillten Säuglingen ist das Stillen während der Behandlung mit Rubraca und 2 Wochen lang nach der letzten Einnahme kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Rucaparib auf die menschliche Fertilität vor. Basierend auf Tierstudien kann eine Beeinflussung der Fertilität in durch die Anwendung von Rucaparib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3). Diese Schädigung könnte durch den Wirkmechanismus von Rucaparib bedingt sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rubraca hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Patientinnen, die während der Behandlung mit Rubraca über Müdigkeit, Übelkeit oder Schwindel berichten, ist anzuraten, beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8) vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rucaparib basiert auf Daten von 937 Patientinnen, die an klinischen

Studien für die Behandlung eines Ovarialkarzinoms mit Rucaparib als Monotherapie teilnahmen.

Nebenwirkungen, die bei $\geq 20\%$ der mit Rucaparib behandelten Patientinnen auftraten, waren Übelkeit, Müdigkeit/Asthenie, Erbrechen, Anämie, Schmerzen des Abdomen, Dysgeusie, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, verminderter Appetit, Diarrhoe, Thrombozytopenie und erhöhte Kreatininwerte. Die Nebenwirkungen waren mehrheitlich leicht bis mittelschwer (1. oder 2. Grades).

Nebenwirkungen \geq Grad 3, die bei $> 5\%$ der Patientinnen auftraten, waren Anämie (23%), erhöhte ALT-Werte (10%), Müdigkeit/Asthenie (10%), Neutropenie (8%), Thrombozytopenie (6%) und Übelkeit (5%). Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die bei $> 2\%$ der Patientinnen auftrat, war Anämie (5%).

Nebenwirkungen, die am häufigsten zu Dosisreduktionen oder -unterbrechungen führten, waren Anämie (20%), Müdigkeit/Asthenie (18%), Übelkeit (16%), Thrombozytopenie (15%) und erhöhte ALT/AST-Werte (10%). Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen führten, traten bei 10% der Patientinnen auf, wobei Thrombozytopenie, Übelkeit, Anämie und Müdigkeit/Asthenie die häufigsten Nebenwirkungen waren, die zu dauerhaftem Absetzen führten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) auf der Ebene des bevorzugten Begriffes aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse

	Nebenwirkungen	Nebenwirkungen
MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Häufig Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie ^a	Häufig Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^b , Thrombozytopenie ^b , Neutropenie ^b Häufig Leukopenie ^b , Lymphopenie ^b , febrile Neutropenie	Sehr häufig Anämie ^b Häufig Thrombozytopenie ^b , Neutropenie ^b , febrile Neutropenie, Leukopenie ^b Gelegentlich Lymphopenie ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit, erhöhtes Kreatinin im Blut ^b Häufig Hypercholesterinämie ^b , Dehydratation	Häufig Verminderter Appetit, Dehydratation Gelegentlich Erhöhtes Kreatinin im Blut ^b , Hypercholesterinämie ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Dysgeusie, Schwindel	Gelegentlich Dysgeusie, Schwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Dyspnoe	Gelegentlich Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Schmerzen des Abdomens	Häufig Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen des Abdomens Gelegentlich Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase Häufig Erhöhte Transaminasen ^b	Häufig Erhöhte Alanin-Aminotransferase/erhöhte Aspartat-Aminotransferase Gelegentlich Erhöhte Transaminasen ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautausschlag Häufig Makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom, Erythem	Gelegentlich Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Müdigkeit ^c , Fieber	Häufig Müdigkeit ^c Gelegentlich Fieber

^a MDS/AML-Rate basierend auf der gesamten Patientenpopulation von 1321 Patientinnen, die eine Dosis Rucaparib oral angewendet haben.

^b Umfasst Laborbefunde

^c Umfasst Müdigkeit, Asthenie und Lethargie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Hämatologische Nebenwirkungen aller CTCAE-Grade von Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie wurden bei 42 %, 26 % bzw. 16 % der Patientinnen berichtet. Thrombozytopenie und Anämie führten bei 1,8 % und 2,1 % der Patientinnen zum Absetzen. Nebenwirkungen 3. Grades oder höher CTCAE traten bei 23 % (Anämie), 8 % (Neutropenie) und 6 % (Thrombozytopenie) der Patientinnen auf. Nebenwirkungen einer Myelosuppression 3. Grades oder höher traten meist später im Verlauf der Behandlung ein (nach 2 oder mehr Monaten). Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die gelegentlich (0,5 %) bei Patientinnen unter Behandlung und während der 28-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung auftreten, sowie gelegentlich (1,3 %) bei allen Patientinnen, einschließlich während der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung (die Berechnung der Rate beruht auf der Sicherheitsgesamtpopulation von 1.321 Patientinnen, die in allen klinischen Studien mindestens eine Dosis orales Rucaparib erhalten haben). In Phase 3 der Zulassungsstudie (ARIEL3) betrug die Inzidenz von MDS/AML während der Therapie der mit Rucaparib behandelten Patientinnen 0,8 %. Obwohl keine Fälle während der Therapie bei Placebo-behandelten Patientinnen beobachtet wurden, wurde über einen Fall bei einer Placebo-behandelten Patientin während der Langzeit-Sicherheitsbeobachtung berichtet. Alle Patientinnen wiesen Faktoren auf, die potenziell die Entwicklung von MDS/AML begünstigen. In allen Fällen hatten die Patientinnen zuvor platinhaltige Chemotherapieregimes und/oder DNA-schädigende Wirkstoffe erhalten. Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Gastrointestinale Toxizitäten

Erbrechen und Übelkeit wurden jeweils bei 42 % und 77 % der Patientinnen berichtet und waren meist von geringem Grad (1. bis 3. Grades CTCAE). Schmerzen des Abdomens (als kombinierter Begriff für Schmerzen des Abdomens, Schmerzen des unteren Abdomens, Schmerzen des oberen Abdomens) wurden bei 40,1 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen, trat aber auch sehr häufig (33 %) bei Placebo-behandelten Patientinnen auf, höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Erkrankung. Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit wurde bei 13 % der Patientinnen als Hautreaktion geringen Grades berichtet (1. oder 2. Grades CTCAE) und von 2 (0,2 %) der Patientinnen als CTCAE-Grad ≥ 3 . Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

Aminotransferase-Anstiege im Serum (AST/ALT)

Auf erhöhte Aminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte zurückzuführende Ereignisse wurden bei 38 % (alle Schweregrade) und 11 % (CTCAE-Grad ≥ 3) der Patientinnen beobachtet. Diese Ereignisse traten innerhalb der ersten Wochen der Behandlung mit Rucaparib auf, waren reversibel und gingen nur selten mit Bilirubinanstiegen einher. Erhöhte ALT-Werte wurden bei 34,8 % (alle Schweregrade) und 9,9 % (\geq CTCAE-Grad 3) der Patientinnen, erhöhte AST-Werte bei 31,4 % (alle Schweregrade) und 2,8 % (\geq CTCAE-Grad 3) beobachtet. Erhöhte ALT- und AST-Werte traten bei 28,6 % (alle Schweregrade) und 2,1 % (\geq CTCAE-Grad 3) der Patientinnen auf. Keines dieser Ereignisse erfüllte die Kriterien von Hy's Gesetz für eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung. AST/ALT-Anstiege müssen gegebenenfalls durch Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen behandelt werden, wie in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Patientinnen konnten die Behandlung mit Rucaparib mit oder ohne Behandlungsmodifikationen fortsetzen, ohne dass es zu einem Wiederauftreten abnormer Leberfunktionswerte vom Schweregrad ≥ 3 kam.

Erhöhte Kreatininwerte im Serum:

Serumkreatinin-Anstiege, vorwiegend leicht bis mittelschwer (1. oder 2. Grades CTCAE), wurden bei 20 % der Patientinnen innerhalb der ersten Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet. Vier (0,4 %) der Patientinnen berichteten eine Reaktion 3. Grades CTCAE. Anstiege des Serumkreatinins unter der Rucaparib-Behandlung sind eventuell auf die Inhibition der renalen Transporter MATE1 und MATE2-K zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Anstiege des Serumkreatinins waren klinisch asymptomatisch.

Ältere Patienten

Bei Patientinnen ≥ 75 Jahre nahmen die Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen zu: erhöhte Kreatininwerte im Blut (32 %), Schwindel (20 %), Pruritus (15 %) und Gedächtnisstörungen (4 %) waren häufiger als bei Patientinnen < 75 Jahren (18 %, 15 %, 9 % bzw. 1 %).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 30–59 ml/min) erhöhte sich die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen. Anämie Grad 3 oder 4 (31 %), Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 (12 %) und Müdigkeit/Asthenie Grad 3 (15 %) waren häufiger als bei Patientinnen mit leichter Nierenfunktionsstörung (CLcr > 59 -80 ml/min) oder normaler Nierenfunktion (CLcr > 80 ml/min) (21 %, 5 % bzw. 8 %).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Untersuchungen der Pharmakokinetik von Rucaparib bei pädiatrischen Patientinnen durchgeführt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung von Rubraca, und Symptome einer Überdosierung sind nicht geklärt. Bei einem Verdacht auf Überdosis sollten Ärzte allgemeine unterstützende Maßnahmen durchführen und die Symptome behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Wirkstoffe, ATC-Code: L01XK03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Rucaparib ist ein Inhibitor von Poly(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Enzymen, einschließlich PARP-1, PARP-2 und PARP-3, die bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielen. *In vitro* durchgeführte Studien haben gezeigt, dass eine durch Rucaparib induzierte Zytotoxizität die Inhibition der enzymatischen Aktivität von PARP und die Bildung von PARP-DNA-Komplexen mit sich bringt, was zu vermehrten DNA-Schäden, zur Apoptose und zum Zelltod führt.

Für Rucaparib wurde *in vitro* und *in vivo* eine Antitumoraktivität in BRCA-mutierten Zelllinien nachgewiesen, und zwar über einen Mechanismus, der synthetische Letalität genannt wird und bei dem für den Zelltod der Verlust von zwei DNA-Reparatur-Signalwegen erforderlich ist. Eine erhöhte Rucaparib-induzierte Zytotoxizität sowie Anti-Tumor-Aktivität wurde in Tumorzelllinien mit Defizienzen von BRCA1/2 und anderen DNA-Reparaturgenen festgestellt. Rucaparib konnte bei Maus-Xenograft-Modellen von Humankarzinomen sowohl mit als auch ohne BRCA-Defizienzen das Tumorwachstum nachweislich reduzieren.

Klinische Wirksamkeit bei rezidiviertem Ovarialkarzinom

Erhaltungstherapie

Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde im Rahmen von ARIEL3 untersucht, einer doppelblinden, multizentrischen klinischen Studie, bei der 564 Patientinnen mit rezidivierendem EOC, FTC oder PPC, die auf platinbasierte Chemotherapie angesprochen hatten, im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden. Die Patientinnen erhielten entweder zweimal täglich oral Rubraca 600 mg-Tabletten (n=375) oder Placebo (n=189). Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis entweder eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität eintrat. Bei allen Patientinnen war ein Ansprechen (vollständig oder partiell) auf ihre letzte platinbasierte Chemotherapie verzeichnet worden und das Cancer-Antigen 125 (CA-125) lag unter dem oberen Normalwert (ULN). Die Patientinnen wurden innerhalb von 8 Wochen nach Abschluss der platinbasierten Chemotherapie randomisiert, eine zwischenzeitliche Erhaltungstherapie war nicht gestattet. Die Patientinnen durften keine vorausgegangene Therapie mit Rucaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte auf Basis des besten Ansprechens auf die letzte platinbasierte Chemotherapie (vollständig oder partiell), der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten platinbasierten Chemotherapie (6 bis ≤ 12 Monate und > 12 Monate) sowie des Tumor-Biomarker-Status (Tumor-BRCA-Mutation [tBRCA], keine BRCA-Mutation, jedoch Vorliegen einer defekten homologen Rekombination [nbHRD] und Biomarker-negativ).

Die primäre Messgröße für die Wirksamkeit war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch den Prüfarzt (Investigator-Assessed Progression-Free Survival; invPFS), welches auf Basis der Evaluierungskriterien des Therapieansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST), Version 1.1 (v1.1) erhoben wurde. Die verblindete Beurteilung des PFS durch eine unabhängige radiologische Überprüfung (Blinded Independent Radiology Review; BIR) stellte die wichtigste sekundäre Messgröße für die Wirksamkeit dar.

Das mittlere Alter betrug 61 Jahre (Spanne: 36 bis 85). Die meisten Patientinnen waren weiß (80 %) und alle wiesen einen ECOG-(Eastern Cooperative Oncology Group-)Leistungsstatus von 0 oder 1 auf. Bei den meisten Patientinnen (84 %) war der Primärtumor ein Ovarialkarzinom; bei den meisten Patientinnen (95%) lag eine seröse Histologie vor, 4 % der Patientinnen berichteten eine endometrioiden Histologie. Alle Patientinnen hatten zuvor mindestens zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten (Spanne: 2 bis 6); 28 % der Patientinnen hatten zuvor mindestens drei platinbasierte Chemotherapien erhalten. Bei insgesamt 32 % der Patientinnen war ein vollständiges Ansprechen (Complete Response; CR) auf ihre zuletzt erfolgte Therapie verzeichnet worden. Das progressionsfreie Intervall nach der vorletzten platinbasierten Chemotherapie betrug bei 39 % der Patientinnen 6-12 Monate und bei 61 % der Patientinnen > 12 Monate. 22 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen und 23 % der Patientinnen in der Placebo-Gruppe hatten zuvor Bevacizumab erhalten. Demographische Daten, Eigenschaften der Erkrankung zur Baseline sowie die Behandlungsvorgeschichte waren zwischen dem Rucaparib- und dem Placebo-Arm generell ausgewogen.

Keine der Patientinnen war zuvor mit einem PARP-Inhibitor behandelt worden. Aus diesem Grunde wurde die Wirksamkeit von Rubraca bei Patientinnen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie eine vorausgegangene Therapie mit einem PARP-Inhibitor erhalten haben, nicht untersucht und kann anhand der verfügbaren Daten nicht extrapoliert werden.

Tumorgewebsproben für alle Patientinnen (N=564) wurden zentral getestet, um den HRD-positiven Status festzustellen (definiert als Präsenz einer schädigenden Tumor-BRCA-[tBRCA]-Mutation oder eines hohen genomischen Heterozyotieverlusts). Blutproben für 94 % (186/196) der tBRCA-Patientinnen wurden mittels zentralem Keimbahn-BRCA (gBRCA)-Bluttest evaluiert. Den Ergebnissen zufolge wiesen 70 % (130/186) der tBRCA-Patientinnen eine gBRCA-Mutation und 30 % (56/186) eine somatische BRCA-Mutation auf.

ARIEL3 ergab eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei den in den Rucaparib-Arm randomisierten Patientinnen, verglichen mit Placebo in der ITT-Population sowie in den HRD- und tBRCA-Untergruppen. Die unabhängige radiologische Überprüfung (IRR) der ITT-Population untermauerte den primären Endpunkt. Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse waren die OS-Daten noch nicht ausgereift (22 % der Ereignisse). Die Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse von ARIEL3

Parameter	Beurteilung des Prüfarztes		Unabhängige radiologische Überprüfung (IRR)	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
ITT-Population^a				
Patientinnen, n	375	189	375	189
PFS-Ereignisse, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, Median in Monaten (95 % KI)	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 % KI)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
p-Wert ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD-Gruppe^c				
Patientinnen, n	236	118	236	118
PFS-Ereignisse, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, Median in Monaten (95 % KI)	13,6 (10,9, 16,2)	5,4 (5,1, 5,6)	22,9 (16,2, nicht erreicht)	5,5 (5,1, 7,4)
HR (95% KI)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-Wert ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA-Gruppe^d				
Patientinnen, n	130	66	130	66
PFS-Ereignisse, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, Median in Monaten (95 % KI)	16,6 (13,4, 22,9)	5,4 (3,4, 6,7)	26,8 (19,2, nicht erreicht)	5,4 (4,9, 8,1)
HR (95 % KI)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p-Wert ^b	<0,0001		< 0,0001	
nonBRCA LOH-positiv-Gruppe				
Patientinnen, n	106	52	106	52
PFS-Ereignisse, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, Median in Monaten (95% KI)	9,7 (7,9, 13,1)	5,4 (4,1, 5,7)	11,1 (8,2, nicht erreicht)	5,6 (2,9, 8,2)
HR (95 % KI)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
p-Wert ^b	< 0,0001		0,0135	
nonBRCA LOH-negativ-Gruppe				
Patientinnen, n	107	54	107	54
PFS-Ereignisse, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, Median in Monaten (95% KI)	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 % KI)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
p-Wert ^b	0,0049		0,0003	

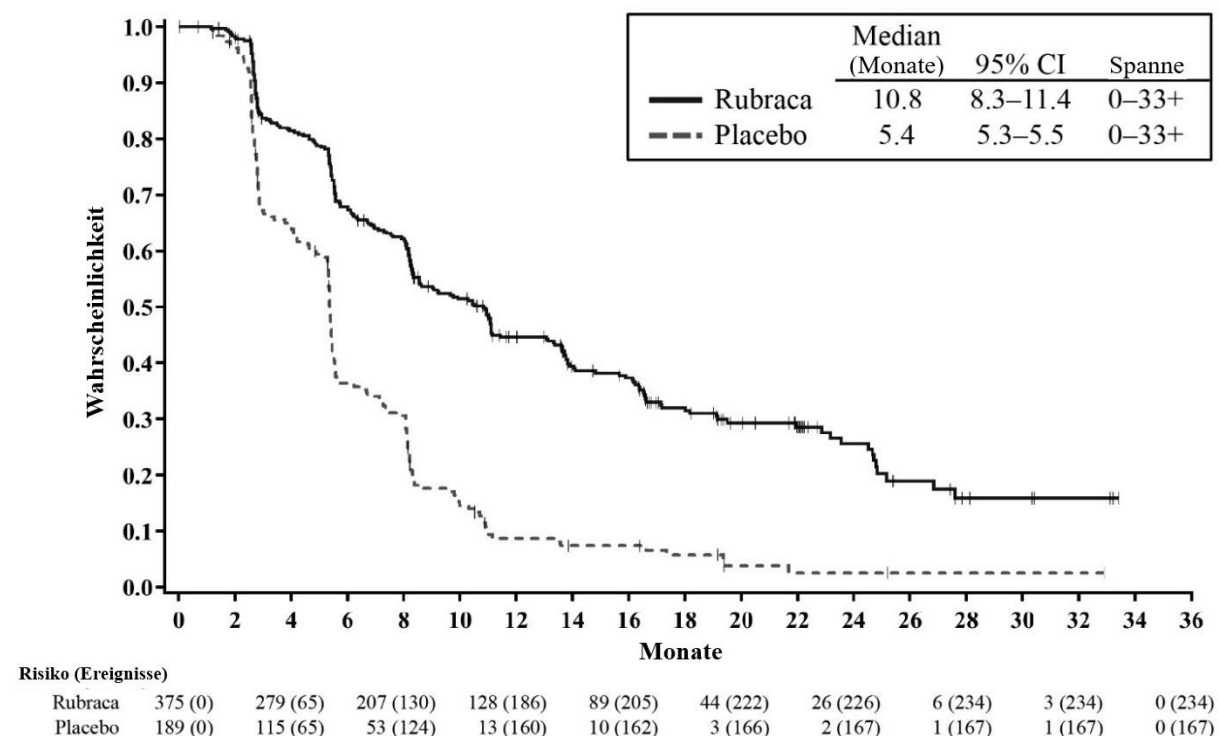
a. Alle randomisierten Patientinnen.

b. Zweiseitiger p-Wert

c. HRD schließt alle Patientinnen mit ein, bei denen schädigende Keimbahn-BRCA-Mutationen oder somatische BRCA-Mutationen oder nicht-tBRCA-Mutationen mit hohem genomischem Verlust der Heterozygotie im Clinical Trial Assay (CTA, Test im Rahmen der klinischen Studie) nachgewiesen wurden.

d. tBRCA schließt alle Patientinnen mit ein, bei denen schädigende Keimbahn- oder somatische BRCA-Mutationen im CTA nachgewiesen wurden.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in ARIEL3, beurteilt vom Prüfarzt: ITT-Population



In Bezug auf die ITT-Population war die Erkrankung zur Baseline bei 38 % der Patientinnen (141/375) in der Rucaparib-Gruppe und bei 35 % der Patientinnen (66/189) in der Placebogruppe messbar. In einer explorativen Analyse dieser Untergruppe wurde ein Ansprechen bei 18 % (95 %-KI 12 % – 26 %) der mit Rucaparib behandelten Patientinnen (n=26) festgestellt, verglichen mit 8 % (95 %-KI 3 % – 17 %) der Patientinnen (n=5) unter Placebo (zweiseitiger P-Wert p = 0,0069), einschließlich der 10 Patientinnen (7 %) in der Rucaparib-Gruppe, bei denen eine vollständige Remission erzielt wurde.

In der tBRCA-Population war die Erkrankung zur Baseline bei 31 % der Patientinnen (40/130) in der Rucaparib-Gruppe und bei 35 % der Patientinnen (23/66) in der Placebo-Gruppe messbar. In einer explorativen Analyse wurde ein Ansprechen bei 38 % (95 %-KI 23 % – 54 %) der Patientinnen unter Rucaparib (n=15) festgestellt, verglichen mit 9 % (95 %-KI 1 % – 28 %) der Patientinnen (n=2) unter Placebo (zweiseitiger P-Wert = 0,0055), einschließlich der 7 (18 %) Patientinnen in der Rucaparib-Gruppe, bei denen eine vollständige Remission erzielt wurde.

Behandlung des BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms nach zwei oder mehr Chemotherapien

Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde in 2 multizentrischen, einarmigen, offenen klinischen Studien, Studie 10 und ARIEL2, mit 106 Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen untersucht, bei denen die Krankheit nach 2 oder mehr vorherigen Chemotherapien progredient war (die primäre Wirksamkeitspopulation). Die histologische Untersuchung des Tumors ergab *high-grade* serös bei 91,5 % der Patientinnen, endometrioid bei 2,8 % und eine gemischtes histologisches Ergebnis bei 4,7 %. Keine der Patientinnen wurde zuvor mit einem PARP-Inhibitor behandelt. Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme war bei einigen Patientinnen der BRCA-Status basierend auf einem vor Ort durchgeführten Test bekannt. Ein zentraler BRCA-Test wurde retrospektiv durchgeführt, nachdem die Patientinnen in die Studien aufgenommen waren. Alle 106 Patientinnen erhielten zweimal täglich Rucaparib 600 mg. Patientinnen, die aufgrund von Darmverschluss innerhalb der letzten 3 Monate hospitalisiert waren, wurden ausgeschlossen.

Die primäre Messgröße für die Wirksamkeit war in beiden Studien die objektive Ansprechrare

(objective, response rate, ORR), beurteilt durch den Prüferarzt entsprechend RECIST Version 1.1. Eine Analyse des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) wurde ebenfalls durchgeführt.

Die Populationseigenschaften von Studie 10 an 42 Patientinnen waren: medianes Alter von 57 Jahren (Spanne: 42 bis 84), weiß (83 %), Leistungsstatus gemäß ECOG von 0 (62 %) oder 1 (38 %), *high-grade* Ovarialkarzinom (100 %), 3 oder mehr vorherige Chemotherapielinien (36 %), mediane Zeit seit der Ovarialkarzinom-Diagnose 43 Monate [Spanne: 6 bis 178], medianer progressionsfreier Zeitabstand ab der letzten platinhaltigen Behandlung 8,0 Monate [Spanne: 6,0 bis 116,4].

Die Populationseigenschaften der Studie ARIEL2 an 64 Patientinnen waren: medianes Alter von 60 Jahren (Spanne: 33 bis 80), weiß (75 %), ECOG-Leistungsstatus von 0 (61 %) oder 1 (39 %), *high grade* Ovarialkarzinom (100 %), 3 oder mehr vorherige Chemotherapielinien (78 %), mediane Zeit seit der Ovarialkarzinom-Diagnose 53 Monate [Spanne: 22 bis 197], medianer progressionsfreier Zeitabstand ab der letzten platinhaltigen Behandlung 7,6 Monate [Spanne: 0 bis 26,5].

Der größte Teil der primären Wirksamkeitspopulation war: platinsensitiv (n = 79, 74,5 %); platinresistent (n = 20, 18,9 %) oder platinrefraktär (n = 7, 6,6 %). Patientinnen mit Keimbahn (g)BRCA- (n = 88, 83,0 %) oder somatischen (s)BRCA-Mutationen (n = 18, 17,0 %) wurden eingeschlossen.

In der Untergruppe der 79 platinsensitiven Patientinnen betrug der progressionsfreie Zeitabstand nach der letzten Platin-Dosis für 55 Patientinnen (69,9 %) ≥ 6 –12 Monate und für 24 Patientinnen (30,4 %) > 12 Monate. Platinsensitive Patientinnen hatten 2 (n = 47, 59,5 %), 3 (n = 28, 35,4 %) oder > 3 (n = 4, 5,1 %) vorherige platinbasierte Chemotherapien erhalten. Der Anteil der platinsensitiven Patientinnen mit gBRCA- und sBRCA-Mutationen war der primären Wirksamkeitspopulation mit n = 66 (83,5 %) bzw. n = 13 (16,5 %) vergleichbar.

Die Wirksamkeitsergebnisse aller behandelten Patientinnen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Zusammenfassung der primären Wirksamkeitsergebnisse für Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit BRCA-Mutationen, die zweimal täglich Rucaparib 600 mg erhalten und zwei oder mehr vorherige Chemotherapieregimes erhalten haben, basierend auf der Beurteilung des Ansprechens durch den Prüferarzt

	Primäre Wirksamkeit N = 106	Platinsensitiv N = 79
Objektive Ansprechrate ORR n % (95 %-KI)	58 54,7 (44,8, 64,4)	51 64,6 (53,0; 75,0)
Komplettes Ansprechen in %	8,5	10,1
Partielles Ansprechen in %	46,2	54,4
Mediane Dauer des Ansprechens ^a – Tage (95 %-KI)	288 (202–392)	294 (224–393)
Medianes progressionsfreies Überleben – Tage (95 %-KI) Zensurierung N (%)	289 (226–337) 23 (21,7)	332 (255–391) 19 (24,1)
Medianes Gesamtüberleben – Monate (95 %-KI) Zensurierung N (%)	NE (21,7-NE) 82 (77,4)	NE (NE-NE) 68 (86,1)

^a Die mediane Dauer des Ansprechens wird durch die Patientinnen, die nach der Behandlung mit Rucaparib ein objektives Tumoransprechen gemäß den RECIST-Leitlinien zeigten, bestimmt.

NE: Nicht erreicht

KI: Konfidenzintervall

Bei vier (5,1 %) der 79 platinsensitiven Patientinnen insgesamt war eine fortschreitende Erkrankung das beste Ansprechen. Die ORR war vergleichbar bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom mit Keimbahn-BRCA-Mutationen oder somatischen BRCA-Mutationen, ebenso bei Patientinnen mit einer BRCA1-Genmutation oder BRCA2-Genmutation.

Gemäß unabhängiger radiologischer Überprüfung betrug die ORR bei der platinsensitiven Population 42/79, 53,2 % (95%iges KI [41,6–64,5]).

Gemäß der Überprüfung durch den Prüfarzt betrug die ORR bei der platinresistenten Population (N = 20) 35,0 % (95%iges KI [15,4, 59,2] mit einer vollständigen Ansprechrate bei 5,0 % und einer partiellen Ansprechrate bei 30,0 %. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 196 Tage (95%iges KI [113–NE]). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 282 Tage (95%iges KI [218–335]) und das mediane Gesamtüberleben betrug 18,8 Monate (95%iges KI [12,9–NE]).

In der platinrefraktären Population (N = 7) gab es keine Responder. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 162 Tage (95%iges KI [51–223]). Das mediane Gesamtüberleben wurde in dieser Population nicht erreicht.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Analyse der Beziehung zwischen Konzentration und QTcF-Verlängerung wurde anhand der Daten von 54 Patientinnen mit einem soliden Tumor, denen kontinuierliche Dosen Rucaparib von 40 mg einmal täglich bis 840 mg zweimal täglich (das 1,4-fache der zulässigen empfohlenen Dosis) gegeben wurden, durchgeführt. Im vorhergesagten medianen Steady-State C_{max} nach der Anwendung von 600 mg Rucaparib zweimal täglich betrug die hochgerechnete QTcF-Erhöhung gegenüber der Baseline 11,5 ms (90 % KI: 8,77–14,2 ms). Somit ist das Risiko für eine klinisch signifikante QTcF-Erhöhung im Vergleich zur Baseline (d. h. > 20 ms) gering.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Rubraca eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Ovarialkarzinomen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaexpositionen von Rucaparib, gemessen mittels C_{max} und AUC, waren ungefähr dosisproportional bei den beurteilten Dosen (40 bis 500 mg täglich, 240 bis 840 mg zweimal täglich). Der Steady-State wurde nach 1 Woche der Anwendung erreicht. Nach wiederholter zweimal täglicher Dosierung betrug die Akkumulation basierend auf dem AUC-Wert das 3,5- bis 6,2-Fache.

Resorption

Bei Krebspatienten betrug der mittlere Steady-State- C_{\max} -Wert nach Einnahme von zweimal täglich Rucaparib 600 mg 1.940 ng/ml und der AUC_{0-12h} -Wert 16.900 h·ng/ml bei T_{\max} von 1,9 Stunden. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis von 12 bis 120 mg Rucaparib betrug 36 %. Die absolute orale Bioverfügbarkeit bei 600 mg wurde nicht bestimmt. Bei Krebspatienten erhöhte sich nach einer fettreichen Mahlzeit der C_{\max} -Wert um 20 %, der AUC_{0-24h} -Wert um 38 % und T_{\max} verzögerte sich um 2,5 Stunden im Vergleich zu einer Dosierung im nüchternen Zustand. Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die PK wurde als klinisch nicht signifikant angesehen. Rucaparib kann unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

Verteilung

Die *in-vitro*-Proteinbindung von Rucaparib liegt im menschlichen Plasma bei therapeutischen Konzentrationen bei 70,2 %. Rucaparib verteilte sich vorzugsweise auf rote Blutzellen mit einem Quotienten der Blut-zu-Plasma-Konzentration von 1,83. Bei Krebspatienten hatte Rucaparib nach einer intravenösen Einzeldosis von 12 mg bis 40 mg Rucaparib ein Steady-State-Verteilungsvolumen von 113 l bis 262 l.

Biotransformation

In vitro wird Rucaparib vorwiegend von CYP2D6 und in etwas geringerem Ausmaß von CYP1A2 und CYP3A4 metabolisiert. In einer populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch relevanten PK-Unterschiede bei Patienten mit unterschiedlichen CYP2D6-Phänotypen (einschließlich schlechten Metabolisierern, n = 9; eingeschränkten Metabolisierern, n = 71; normalen Metabolisierern, n = 76; und extrem schnellen Metabolisierern, n = 4) oder bei Patienten mit unterschiedlichen CYP1A2-Phänotypen (einschließlich normalen Metabolisierern, n = 28; Hyperinduktoren, n = 136) beobachtet. Die Ergebnisse sollten aufgrund begrenzter Repräsentation einiger Untergruppen von Phänotypen mit Vorsicht interpretiert werden.

Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis [^{14}C]-Rucaparib an Patienten mit soliden Tumoren machte unverändertes Rucaparib 64,0 % der Radioaktivität im Plasma aus. Oxidierung, N-Demethylierung, N-Methylierung, Glucuronidierung und N-Formylierung waren die Hauptstoffwechselwege von Rucaparib. Der am häufigsten vorkommende Metabolit war M324, ein oxidatives Desaminierungsprodukt von Rucaparib, das 18,6 % der Radioaktivität im Plasma ausmachte. *In vitro* zeigte M324 eine mindestens 30-fach geringere Potenz gegenüber PARP-1, PARP-2 und PARP-3 als Rucaparib. Andere untergeordnete Metaboliten waren für 13,8 % der Radioaktivität im Plasma verantwortlich. Rucaparib machte 44,9 % bzw. 94,9 % der Radioaktivität im Urin bzw. in den Fäzes aus; demgegenüber machte M324 50,0 % bzw. 5,1 % der Radioaktivität im Urin bzw. in den Fäzes aus.

Elimination

Die Clearance nach einer intravenösen Einzeldosis von 12 mg bis 40 mg Rucaparib reichte von 13,9 bis 18,4 l/Stunde. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis [^{14}C]-Rucaparib 600 mg an Patienten betrug die mittlere Wiederfindungsrate der Radioaktivität insgesamt 89,3 %, wobei 288 Stunden nach der Einnahme die mittlere Wiederfindung 71,9 % in den Fäzes und 17,4 % im Urin betrug. Neunzig Prozent der beobachteten Wiederfindung in den Fäzes fanden sich innerhalb von 168 Stunden nach der Einnahme. Die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Rucaparib betrug 25,9 Stunden.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

In vitro erwies sich Rucaparib als Substrat von P-gp und BCRP, aber nicht als Substrat der renalen Aufnahmetransporter OAT1, OAT3 und OCT2 oder der hepatischen Transporter OAPT1B1 und OATP1B3. Eine Wirkung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf die PK von Rucaparib kann nicht ausgeschlossen werden.

In vitro hemmte Rucaparib reversibel CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A und in geringerem Maße CYP2C8, CYP2D6 und UGT1A1. Rucaparib verursachte CYP1A2 und regulierte bei klinisch relevanten Expositionen CYP2B6 und CYP3A4 in menschlichen Hepatozyten herunter.

In vitro ist Rucaparib ein potenter Inhibitor von MATE1 und MATE2-K, ein moderater Inhibitor von OCT1 und ein schwacher Inhibitor von OCT2. Bei klinischen Expositionen hemmte Rucaparib nicht die Gallensalzexportpumpe (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OAT3. Die Hemmung von MRP4 durch Rucaparib kann bei klinischen Expositionen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Keine Wechselwirkung mit MRP2 oder MRP3 wurde bei der klinischen Exposition von Rucaparib *in vitro* beobachtet. Bei Konzentrationen oberhalb des beobachteten C_{max} -Werts von Rucaparib im Plasma wurden allerdings eine leichte biphasische Aktivierung und Inhibition von MRP2 und eine konzentrationsabhängige Inhibition von MRP3 beobachtet. Die klinische Relevanz einer Wechselwirkung mit MRP2 und MRP3 im Darm ist nicht bekannt. *In vitro* ist Rucaparib ein Inhibitor der BCRP- und P-gp-Efflux-Transporter. *In vivo* wurde keine signifikante P-gp-Inhibition beobachtet (Abschnitt 4.5).

Eine populationsbezogene PK-Analyse deutet darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung von PPI eine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Rucaparib-PK unwahrscheinlich ist. Da die Dosierung und der Zeitpunkt der Gabe der PPI nicht detailliert dokumentiert wurden, lässt sich hinsichtlich der Wirkung einer gleichzeitigen Gabe von Rucaparib und PPI keine fundierte Schlussfolgerung ziehen.

Pharmakokinetik in bestimmten Populationen

Alter, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

Basierend auf einer populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der vorhergesagten Steady-State-Exposition und dem Alter, der ethnischen Herkunft und dem Körpergewicht der Patienten identifiziert. Patienten, die in die populationsbezogene PK-Studie aufgenommen wurden, waren 21 bis 86 Jahre alt (58 % < 65 Jahre, 31 % 65–74 Jahre und 11 % > 75 Jahre), 82 % waren weiß und hatten ein Körpergewicht zwischen 41 und 171 kg (73 % hatten ein Körpergewicht > 60 kg).

Leberfunktionsstörung

Zur Beurteilung der Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Clearance von Rucaparib bei Patienten, die zweimal täglich Rucaparib 600 mg erhalten, wurde eine populationsbezogene PK-Analyse durchgeführt. Zwischen 34 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 x ULN und beliebiger AST-Wert) und 337 Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede festgestellt. In einer Studie zur Evaluierung der Pharmakokinetik von Rucaparib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zeigten Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (N=8, Kriterien der Organ Dysfunction Working Group des National Cancer Institute; Gesamtbilirubin > 1,5- bis \leq 3-fache ULN) nach einer Einzeldosis mit 600 mg Rucaparib 45 % höhere AUC-Werte als Patienten mit normaler Leberfunktion (N=8). C_{max} und T_{max} waren in beiden Gruppen ähnlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine offiziellen Studien zu Rucaparib bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Zur Beurteilung der Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Clearance von Rucaparib bei Patienten, die zweimal täglich Rucaparib 600 mg erhalten, wurde eine populationsbezogene PK-Analyse durchgeführt. Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (N = 149; ClCr zwischen 60 und 89 ml/min, ermittelt anhand der Cockcroft-Gault-Methode) und Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (N = 76; ClCr zwischen 30 und 59 ml/min) wiesen einen um ungefähr 15 % bzw. 33 % höheren Steady-State-AUC-Wert auf im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 147; ClCr größer als oder gleich 90 ml/min). Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rucaparib bei Patienten mit einer ClCr unter 30 ml/min oder bei dialysepflichtigen Patienten sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie

Die Befunde nach wiederholter oraler Gabe von Rucaparib entsprachen im Allgemeinen den in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen. In bis zu 3-monatigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen bei Ratten und Hunden waren die Zielorgane die gastrointestinalen, hämatopoetischen und lymphopoetischen Systeme. Diese Befunde traten unterhalb der humantherapeutischen Exposition auf, die geringer waren als bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden, und waren größtenteils innerhalb von 4 Wochen nach der Gabe reversibel. *In vitro* betrug der IC₅₀-Wert von Rucaparib am humanen äther-à-go-go-ähnlichen Gen (hERG) 22,6 µM, was dem ungefähr 13-Fachen der humantherapeutischen Exposition entspricht.

Die intravenöse Verabreichung von Rucaparib bei Ratte und Hund induzierte bei einer hohen C_{max} (5,4- bis 7,3-fach höher als bei Patienten), aber nicht bei einer niedrigen C_{max} (1,3- bis 3,8-fach höher als bei Patienten) kardiale Effekte. Bei wiederholter oraler Gabe von Rucaparib in Toxizitätsstudien bei einer C_{max}, die mit der bei Patienten beobachteten C_{max} vergleichbar war, wurden im humantherapeutischen Dosisbereich keine kardialen Effekte beobachtet. Obwohl nach oraler Gabe keine kardialen Effekte beobachtet wurden, können aufgrund der Ergebnisse der intravenösen Studien und der Sicherheitsabstände kardiale Effekte bei Patienten nach oraler Gabe von Rucaparib nicht ausgeschlossen werden.

Karzinogenität

Mit Rucaparib wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Genotoxizität

Rucaparib wirkte in einem Rückmutationstest an Bakterien (Ames) nicht mutagen. Rucaparib induzierte jedoch im *in vitro* durchgeführten Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten strukturelle Chromosomenanomalien.

Reproduktionstoxikologie

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten war Rucaparib bei Expositionen, die etwa dem 0,04-fachen der humanen AUC in der empfohlenen Dosis entsprachen, mit einem Postimplantationsverlust verbunden.

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Rucaparib durchgeführt. In toxikologischen Studien bei wiederholter Gabe über 3 Monate an Ratten und Hunden wurden bei Expositionen mit dem 0,09- bis 0,3-Fachen des humanen AUC-Werts bei der empfohlenen Dosis keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Ein potenzielles Risiko kann aufgrund des beobachteten Sicherheitsabstandes nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus könnte sich Rucaparib aufgrund seines Wirkmechanismus negativ auf die menschliche Fertilität auswirken.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Rubraca 200 mg Filmtabletten

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)
Brillantblau FCF-Aluminiumsalz (E133)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Rubraca 250 mg Filmtabletten

Tablettenüberzug

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

Rubraca 300 mg Filmtabletten

Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit Verschluss mit Polypropylen(PP)-Induktionsversiegelung, die 60 Tabletten enthält. Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Mai 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung<en> nach der Zulassung (PAES): Zur näheren Untersuchung der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Rucaparib bei Patientinnen mit rezidiviertem, <i>high-grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell), sollte der Inhaber der Zulassung die Schlussanalyse des Gesamtüberlebens (OS) und aktualisierte Analysen zu PFS2, chemotherapiefreiem Intervall und Zeit bis zum Beginn der nächsten Krebstherapie aus der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie CO-338-014 vorlegen.	31. Dezember 2022

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rucaparib bei der Behandlung von platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, <i>high grade</i> epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primär peritonealem Karzinom mit BRCA-Mutation (Keimbahn und/oder somatisch) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie CO-338-043 (ARIEL4), einer multizentrischen, offenen, randomisierten Studie der Phase 3 zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib versus Chemotherapie zur Behandlung von rezidiviertem Ovarialkarzinom, einreichen.	Fällig: Q2 2023

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 200 mg Filmtabletten
Rucaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 200 mg Rucaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1250/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rubraca 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 200 mg Tabletten
Rucaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 200 mg Rucaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1250/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 250 mg Filmtabletten
Rucaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 250 mg Rucaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1250/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rubraca 250 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 250 mg Tabletten
Rucaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 250 mg Rucaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1250/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 300 mg Filmtabletten
Rucaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 300 mg Rucaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1250/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rubraca 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER UNMITTELBAREN UMHÜLLUNG

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 300 mg Tabletten
Rucaparib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 300 mg Rucaparib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1250/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Rubraca 200 mg Filmtabletten

Rubraca 250 mg Filmtabletten

Rubraca 300 mg Filmtabletten

Rucaparib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rubraca und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rubraca beachten?
3. Wie ist Rubraca einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rubraca aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rubraca und wofür wird es angewendet?

Was ist Rubraca und wie wirkt es?

Rubraca enthält den Wirkstoff Rucaparib. Rubraca ist ein Arzneimittel gegen Krebs, auch „Polyadenosindiphosphat-Ribose-Polymerase(PARP)-Inhibitor“ genannt.

Bei Patientinnen mit Veränderungen (Mutationen) an Genen mit der Bezeichnung BRCA besteht die Gefahr, eine Reihe von Krebsarten zu entwickeln. Rubraca blockiert ein Enzym, das beschädigte DNS in Krebszellen repariert, wodurch diese absterben.

Wofür wird Rubraca angewendet?

Rubraca wird zur Behandlung einer Art von Eierstockkrebs angewendet. Es wird angewendet, nachdem der Krebs auf vorherige Chemotherapiebehandlungen angesprochen hat.

Rubraca kann als Erhaltungstherapie unmittelbar nach einer Chemotherapie angewendet werden, durch die der Tumor geschrumpft ist.

Rubraca kann außerdem angewendet werden, wenn Ihre Krebserkrankung auch nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist und bei Ihnen eine Anomalie des BRCA-Gens festgestellt wurde.

Wenn Sie Rubraca einnehmen, weil Ihre Krebserkrankung fortgeschritten ist, wird bei Ihnen ein klinischer Test durchgeführt, um eine etwaige Anomalie des BRCA-Gens nachzuweisen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rubraca beachten?

Rubraca darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rucaparib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rubraca anwenden.

Blutuntersuchungen

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal führt zu folgenden Zeitpunkten Blutuntersuchungen durch, um Ihre Blutzellzahlen zu prüfen:

- vor der Behandlung mit Rubraca
- jeden Monat während der Behandlung mit Rubraca

Das beruht darauf, dass Rubraca möglicherweise niedrige Werte verursachen kann, für:

- rote Blutzellen, weiße Blutzellen oder Blutplättchen Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4. Die Anzeichen und Symptome niedriger Blutwerte sind unter anderem Fieber, Infektionen, Bluterguss oder Blutungen.
- Niedrige Blutwerte können ein Zeichen für eine schwerwiegende Knochenmarkserkrankung sein, beispielsweise „myelodysplastisches Syndrom“ (MDS) oder „akute myeloische Leukämie“ (AML). Ihr Arzt kann bei Ihnen das Knochenmark auf eventuelle Probleme hin untersuchen.

Ihr Arzt kann auch wöchentliche Blutuntersuchungen durchführen, wenn Sie über einen längeren Zeitraum niedrige Blutwerte haben. Die Behandlung mit Rubraca könnte so lange ausgesetzt werden, bis sich Ihre Blutwerte gebessert haben.

Vorsicht in direktem Sonnenlicht

Während der Behandlung mit Rubraca können Sie leichter einen Sonnenbrand bekommen. Sie sollten also:

- sich keiner direkten Sonneneinstrahlung aussetzen und nicht auf die Sonnenbank gehen, während Sie Rubraca einnehmen
- Kleidung tragen, die Kopf, Arme und Beine bedeckt
- Sonnencreme und Lippenbalsam mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) 50 oder höher benutzen.

Symptome, auf die Sie achten sollten

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Ihnen übel ist, Sie sich übergeben haben oder Sie Durchfall hatten. Diese Anzeichen und Symptome können darauf hindeuten, dass sich Rubraca auf Ihren Magen auswirkt.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 18 Jahren dürfen Rubraca nicht erhalten. Dieses Arzneimittel wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Anwendung von Rubraca zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Der Grund dafür ist, dass Rubraca die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigen kann. Andere Arzneimittel können ebenso die Wirkung von Rubraca beeinträchtigen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- gerinnungshemmende Arzneimittel, die helfen, dass das Blut ungehindert fließen kann, z. B. Warfarin
- krampflösende Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen (Krampfanfällen) und Epilepsie, z. B. Phenytoin
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut, z. B. Rosuvastatin
- Arzneimittel zur Behandlung von Magenproblemen, z. B. Cisaprid, Omeprazol
- Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken, z. B. Ciclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne und Kopfschmerzen, z. B. Dihydroergotamin oder Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen, z. B. Alfentanil oder Fentanyl
- Arzneimittel zur Behandlung unwillkürlicher Bewegungen oder psychischer Störungen, z. B. Pimozid
- Arzneimittel zur Senkung des Blutzuckerspiegels und zur Behandlung von Diabetes, z. B. Metformin
- Arzneimittel zur Behandlung unregelmäßiger Herzschläge, z. B. Digoxin und Quinidin)
- Arzneimittel zur Behandlung allergischer Reaktionen, z. B. Astemizol oder Terfenadin
- Arzneimittel zur Schlafanstoßung oder Beruhigung, z. B. Midazolam
- Arzneimittel zur Muskelentspannung, z. B. Tizanidin
- Arzneimittel zur Behandlung von Asthma, z. B. Theophyllin

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

- Die Einnahme von Rubraca wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Der Grund dafür ist, dass es Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.
- Frauen, die schwanger werden können, wird vor dem Behandlungsbeginn mit Rubraca ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Stillzeit

- Während der Behandlung mit Rubraca und zwei Wochen lang nach der letzten Einnahme dürfen Sie nicht stillen. Der Grund dafür ist, dass nicht bekannt ist, ob Rucaparib in die Muttermilch übergeht.

Empfängnisverhütung

- Frauen, die schwanger werden können, müssen wirksame Methoden der Empfängnisverhütung (Verhütungsmittel) anwenden, und zwar:
 - während der Behandlung mit Rubraca und
 - in den 6 Monaten nach der letzten Einnahme von Rubraca.

Der Grund dafür ist, dass Rucaparib das ungeborene Kind beeinträchtigen kann.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die wirksamsten Methoden der Empfängnisverhütung.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rubraca kann Ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen. Seien Sie vorsichtig, wenn Sie sich müde fühlen oder Ihnen übel ist.

Informationen zu sonstigen Bestandteilen dieses Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Rubraca einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel ist einzunehmen?

- Die übliche empfohlene Dosis beträgt 600 mg zweimal täglich. Dies bedeutet, dass Sie jeden Tag insgesamt 1.200 mg einnehmen. Wenn bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten, kann Ihnen Ihr Arzt eine niedrigere Dosis empfehlen oder die Behandlung vorübergehend aussetzen.
- Rubraca ist in Form von Tabletten mit 200 mg, 250 mg oder 300 mg erhältlich.

Wie ist dieses Arzneimittel einzunehmen?

- Nehmen Sie die Tabletten einmal morgens und einmal abends, ungefähr mit einem Abstand von 12 Stunden ein.
- Sie können die Tabletten zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.
- Wenn Sie sich nach der Einnahme von Rubraca übergeben müssen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur regulären Uhrzeit.

Wenn Sie eine größere Menge von Rubraca eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten einnehmen, als Sie sollten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Sie benötigen möglicherweise medizinische Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Rubraca vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Rubraca abbrechen

- Es ist wichtig, dass Sie Rubraca jeden Tag einnehmen – solange wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt.
- Sprechen Sie erst mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche der folgenden Nebenwirkungen auftreten – Sie benötigen eventuell dringend medizinische Behandlung:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kurzatmigkeit, Müdigkeitsgefühl, blasse Haut oder schneller Herzschlag – diese Anzeichen können auf eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) hindeuten
- Blutungen oder Blutergüsse, die nach Verletzungen länger als gewöhnlich anhalten – diese Anzeichen können auf eine niedrige Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie) hindeuten
- Fieber oder Infektion – diese Anzeichen können auf eine niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen (Neutropenie) hindeuten

Sonstige Nebenwirkungen umfassen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Müdigkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Veränderte Geschmacksempfindungen
- Auffällige Blutwerte – Anstieg der Leberenzymwerte
- Verminderter Appetit
- Durchfall
- Auffällige Blutwerte – Anstieg der Kreatininwerte im Blut
- Atemschwierigkeiten
- Schwindelgefühl
- Sonnenbrand
- Sodbrennen
- Hautausschlag

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hoher Cholesterinspiegel
- Verdauungsstörung
- Dehydratation
- Juckreiz

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Rötung, Schwellung und Schmerzen der Handflächen und/oder Fußsohlen
- Rote Flecken auf der Haut

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rubraca aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rubraca enthält

- Der Wirkstoff ist Rucaparib.

Rubraca 200 mg Filmtabletten: jede Filmtablette enthält Rucaparibcamsylat, entsprechend 200 mg Rucaparib.

Rubraca 250 mg Filmtabletten: jede Filmtablette enthält Rucaparibcamsylat, entsprechend 250 mg Rucaparib.

Rubraca 300 mg Filmtabletten: jede Filmtablette enthält Rucaparibcamsylat, entsprechend 300 mg Rucaparib.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tabletteninhalt: Mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat (Typ A), Wasserfreies hochdisperses Siliziumdioxid und Magnesiumstearat
 - Tablettenüberzug:
 - Rubraca 200 mg Filmtabletten: Polyvinylalkohol (E1203), Titaniumdioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum (E553b), Brillantblau FCF Aluminium Lake (E133) und Indigokarmin Aluminium Lake (E132)
 - Rubraca 250 mg Filmtabletten: Polyvinylalkohol (E1203), Titaniumdioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521) und Talkum E553b)
 - Rubraca 300 mg Filmtabletten: Polyvinylalkohol (E1203), Titaniumdioxid (E171), Macrogol 4000 (E1521), Talkum (E553b) und gelbes Eisenoxid (E172)

Wie Rubraca aussieht und Inhalt der Packung

- Rubraca 200 mg Filmtabletten sind blaue, runde Filmtabletten mit der Prägung „C2“ auf einer Seite.
- Rubraca 250 mg Filmtabletten sind weiße, diamantförmige Filmtabletten mit der Prägung „C25“ auf einer Seite.
- Rubraca 300 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale Filmtabletten mit der Prägung „C3“ auf einer Seite.

Rubraca wird in Plastikflaschen bereitgestellt. Jede Flasche enthält 60 Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

oder

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

A91 P9KD
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.