

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Rubraca 200 mg filmom obložene tablete  
Rubraca 250 mg filmom obložene tablete  
Rubraca 300 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rubraca 200 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 200 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

Rubraca 250 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 250 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

Rubraca 300 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 300 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Rubraca 200 mg filmom obložena tableta

Plava, 11 mm, okrugla, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „C2”.

Rubraca 250 mg filmom obložena tableta

Bijela, 11 x 15 mm, romboidna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „C25”.

Rubraca 300 mg filmom obložena tableta

Žuta, 8 x 16 mm, ovalna, filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „C3”.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Rubraca je indicirana kao monoterapija u terapiji održavanja kod odraslih bolesnica s relapsnim, na platinu osjetljivim epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom visokog gradusa koje imaju odgovor (potpun ili djelomičan) na kemoterapiju na bazi platine.

Rubraca je indicirana kao monoterapijsko liječenje u odraslih bolesnica s relapsnim ili progresivnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom (germinativnom i/ili somatskom), a koje su liječene s dvije ili

više prethodnih linija kemoterapije na bazi platine i koje ne podnose daljnju kemoterapiju na bazi platine.

## 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom rukaparib treba započeti i nadgledati liječnik koji je iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

### Otkrivanje BRCA mutacije

Nije obavezno testiranje na gen BRCA prije primjene lijeka Rubraca za terapiju održavanja u odraslih bolesnica s relapsnim epitelnim rakom jajnika (engl. epithelial ovarian cancer, EOC), jajovoda (engl. fallopian tube cancer, FTC) ili primarnim peritonealnim rakom (engl. primary peritoneal cancer, PPC) visokog gradusa koje imaju potpun ili djelomičan odgovor na kemoterapiju na bazi platine.

Prije uzimanja lijeka Rubraca kao terapije za relapsni ili progresivni EOC, FTC ili PPC, bolesnice moraju imati potvrdu o štetnim germinativnim ili somatskim mutacijama u genu raka dojke 1 (BRCA1) ili genu raka dojke 2 (BRCA2) primjenom validiranog testa.

### Doziranje

Preporučena doza je 600 mg rukapariba dva puta dnevno, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1200 mg, sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Kod terapije održavanja bolesnice trebaju započeti s terapijom održavanja lijekom Rubraca najkasnije 8 tjedana nakon primitka posljednje doze režima koji sadrži platinu.

Ako bolesnica povratu nakon uzimanja lijeka Rubraca, ne smije ponovno uzeti dozu već sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme predviđeno za sljedeću dozu.

### *Propuštene doze*

Ako je doza propuštena, bolesnica treba nastaviti uzimati lijek Rubraca u uobičajeno vrijeme predviđeno za sljedeću dozu.

### *Prilagodbe doze kod nuspojava*

Nuspojave se mogu zbrinjavati prekidima primjene doza i/ili smanjenjima doza kod umjerenih do teških reakcija (tj. CTCAE 3. ili 4. stupnja) kao što je neutropenija, anemija ili trombocitopenija.

Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT)) javljaju se ranije tijekom liječenja i uglavnom su prolazne. Povišene vrijednosti AST/ALT-a 1. - 3. stupnja mogu se zbrinjavati bez promjene doze rukapariba ili modifikacijom liječenja (prekid i/ili smanjenje doze). Reakcije 4. stupnja zahtijevaju modifikaciju liječenja (vidjeti Tablicu 2).

Druge umjerene do teške nehematološke nuspojave poput mučnine i povraćanja mogu se zbrinjavati prekidima primjene doza i/ili smanjenjem doze ako se adekvatno ne kontroliraju odgovarajućim zbrinjavanjem simptoma.

**Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze**

<b>Smanjenje doze</b>	<b>Doza</b>
Početna doza	600 mg dva puta dnevno (dvije tablete od 300 mg dva puta dnevno)
Prvo smanjenje doze	500 mg dva puta dnevno (dvije tablete od 250 mg dva puta dnevno)
Drugo smanjenje doze	400 mg dva puta dnevno (dvije tablete od 200 mg dva puta dnevno)

	dnevno)
Treće smanjenje doze	300 mg dva puta dnevno (jedna tableta od 300 mg dva puta dnevno)

**Tablica 2. Zbrinjavanje povišenih vrijednosti AST-a/ALT-a nastalih tijekom liječenja**

Stupanj povišenih vrijednosti AST-a/ALT-a	Zbrinjavanje
3. stupanj bez drugih znakova disfunkcije jetre	Tjedno praćenje testova funkcije jetre dok se vrijednosti ne poboljšaju na $\leq 2$ . stupanj Nastavak primjene rukapariba pod uvjetom da je bilirubin $< \text{GGN}$ i da je alkalna fosfataza $< 3 \times \text{GGN}$ Prekid liječenja ako se razine AST-a/ALT-a ne smanje unutar 2 tjedna do $\leq 2$ . stupnja, zatim nastavak primjene rukapariba u istoj ili smanjenoj dozi
4. stupanj	Prekid primjene rukapariba dok se vrijednosti ne vrate na $\leq 2$ . stupanj; zatim nastavak primjene rukapariba uz smanjenje doze i tjedno praćenje testova funkcije jetre tijekom 3 tjedna

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Ne preporučuje se prilagodba početne doze za starije bolesnice (u dobi od  $\geq 65$  godina) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2). Ne može se isključiti veća osjetljivosti na štetne događaje kod nekih starijih bolesnika (u dobi od  $\geq 65$  godina). Postoje ograničeni podaci u bolesnica u dobi od 75 godina i starijih.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo nadzirati funkciju jetre i potencijalne nuspojave. Nisu dostupni klinički podaci u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre (tj. vrijednost ukupnog bilirubina veća od 3-struke vrijednosti GGN), stoga se rukaparib ne preporučuje za primjenu u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Ne postoje klinički podaci u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr manji od 30 ml/min), stoga se rukaparib ne preporučuje za primjenu u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Rukaparib se može koristiti u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega samo ako potencijalna korist nadmašuje rizik. Kod bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo motriti funkciju bubrega i nuspojave.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Rubraca u djece ili adolescenata u dobi mlađoj od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Rubraca je namjenjena za peroralnu primjenu i može se uzeti sa ili bez hrane. Doze je potrebno uzimati u razmaku od otprilike 12 sati. Vidjeti dio 5.2.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Dojenje (vidjeti dio 4.6).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost lijeka Rubraca kao terapije za relapsni ili progresivni EOC, FTC ili PPC nije ispitana u bolesnica koje su primile prethodno liječenje inhibitorom PARP-a. Stoga se ne preporučuje primjena u ovoj populaciji bolesnica.

##### Hematološka toksičnost

Tijekom liječenja rukaparibom, mogu se opaziti događaji mijelosupresije (anemija, neutropenija, trombocitopenija), a uobičajeno se prvi put opažaju nakon 8 - 10 tjedana liječenja rukaparibom. Te se reakcije mogu zbrinjavati rutinskim medicinskim liječenjem i/ili prilagodbom doze u težim slučajevima. Savjetuje se napraviti kompletnu krvnu sliku prije početka liječenja lijekom Rubraca i jednom mjesečno nakon toga. Bolesnice ne trebaju početi liječenje lijekom Rubraca sve dok se ne oporave od hematoloških toksičnosti uzrokovanih prethodnom kemoterapijom ( $\leq$  CTCAE 1. stupnja).

Potrebno je primijeniti suportivnu njegu i smjernice ustanove za zbrinjavanje niskog broja krvnih stanica s ciljem liječenja anemije i neutropenije. Primjenu doza lijeka Rubraca treba prekinuti ili smanjiti dozu prema Tablici 1 (vidjeti dio 4.2) i svaki tjedan pratiti broj krvnih stanica sve do oporavka. Ako se razine nakon 4 tjedna ne oporave na CTCAE 1. stupnja ili bolje od tog, bolesnicu treba uputiti hematologu radi daljnjih pretraga.

##### Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija

Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija (MDS/AML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnica koje su primale rukaparib. Trajanje terapije rukaparibom u bolesnica koje su razvile MDS/AML variralo je u rasponu od manje od 1 mjeseca do približno 28 mjeseci.

Ako postoji sumnja na MDS/AML, bolesnicu treba uputiti hematologu radi daljnjih pretraga, uključujući analizu koštane srži i uzorkovanje krvi za citogenetske pretrage. Ako se potvrdi MDS/AML nakon ispitivanja vezano uz produljenu hematološku toksičnost, s primjenom lijeka Rubraca je potrebno prestati.

##### Fotoosjetljivost

Fotoosjetljivost je uočena u bolesnica liječenih rukaparibom. Bolesnice trebaju izbjegavati boravljenje na izravnoj sunčevoj svjetlosti jer mogu lakše dobiti opekline tijekom liječenja rukaparibom; kada su vani, bolesnice trebaju nositi šešir i zaštitnu odjeću te koristiti kremu za sunčanje i balzam za usne sa zaštitnim faktorom (SPF) 50 ili višim.

##### Gastrointestinalne toksičnosti

Gastrointestinalne toksičnosti (mučnina i povraćanje) često prijavljene s rukaparibom, općenito su niskog stupnja (CTCAE 1. ili 2. stupnja) i mogu se zbrinjavati smanjenjem doze (vidjeti Tablicu 1) ili prekidom. Antiemetici, poput 5-HT<sub>3</sub> antagonista, deksametazona, aprepitanta i fosaprepitanta, mogu se koristiti za liječenje mučnine/povraćanja, a mogu se također razmotriti za profilaktičnu (tj. preventivnu) primjenu prije početka primjene lijeka Rubraca. Važno je proaktivno zbrinjavati ove događaje kako bi se izbjegli dugotrajni ili teži slučajevi mučnine/povraćanja koji mogu potencijalno dovesti do komplikacija kao što je dehidracija ili hospitalizacija.

##### Embrio-fetalna toksičnost

Na temelju njenih mehanizama djelovanja i rezultata ispitivanja na životinjama, Rubraca može uzrokovati oštećenja fetusa ako se daje ženama u trudnoći. U ispitivanjima reproduktivnosti životinja, primjena rukapariba gravidnim ženama štakora tijekom organogeneze, uzrokovala je embrio-fetalnu toksičnost pri izloženosti manjoj od one kod bolesnica koje su priprimale preporučenu dozu za ljude od 600 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.3).

## Trudnoća/kontracepcija

Trudne žene moraju se informirati o potencijalnom riziku za fetus. Žene u reproduktivnoj dobi moraju se upozoriti o upotrebi djelotvorne kontracepcije tijekom liječenja i 6 mjesec nakon posljednje doze lijeka Rubraca (vidjeti dio 4.6). Ženama u reproduktivnoj dobi preporučuje se napraviti test na trudnoću prije početka liječenja.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinak drugih lijekova na rukaparib

Nisu identificirani enzimi koji su odgovorni za metabolizam rukapariba. Na temelju *in vitro* podataka, CYP2D6 i u manjoj mjeri CYP1A2 i CYP3A4, mogli su metabolizirati rukaparib. Iako je metabolizam rukapariba *in vitro* posredovan CYP3A4 bio spor, značajan doprinos CYP3A4 *in vivo* ne može se isključiti. Potreban je oprez prilikom usporedne primjene s jakim inhibitorima ili induktorima CYP3A4.

*In vitro*, rukaparib se pokazao kao supstrat P-gp i BCRP. Utjecaj inhibitora P-gp i BCRP na farmakokinetiku rukapariba ne može se isključiti. Preporučuje se oprez prilikom istodobne primjene rukapariba s lijekovima koji su jaki inhibitori P-gp.

### Učinci rukapariba na druge lijekove

U ispitivanjima interakcija lijekova u bolesnica oboljelih od raka, pri dozi od 600 mg dva puta dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže, procijenjeni su učinci rukapariba na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP i P-glikoprotein (P-gp) uz jednu peroralnu dozu osjetljivih proba (kofein, S-varfarin, omeprazol, midazolam, rosuvastatin i digoksin). Ispitivan je i učinak rukapariba na farmakokinetiku kombiniranog oralnog kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel). Podaci ukazuju da je rukaparib umjereni inhibitor CYP1A2 i blagi inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A. Rukaparib također marginalno inhibira P-gp i slabo inhibira BCRP u crijevima.

#### *Supstrati CYP1A2*

Rukaparib nije pokazao učinak na  $C_{max}$  kofeina dok je umjereni povećao  $AUC_{inf}$  kofeina za 2,55 puta (90% CI: 2,12; 3,08). Kad se istodobno primjenjuju lijekovi koje metabolizira CYP1A2, osobito lijekovi uskog terapijskog indeksa (npr. tizanidin, teofilin), mogu se razmotriti prilagodbe doze na temelju odgovarajućeg kliničkog praćenja.

#### *Supstrati CYP2C9*

Rukaparib je povećao  $C_{max}$  S-varfarina za 1,05 puta (90% CI: 0,99; 1,12) i  $AUC_{0-96h}$  za 1,49 puta (90% CI: 1,40; 1,58). Kad se istodobno primjenjuju lijekovi koji su supstrati CYP2C9 s uskim terapijskim indeksom (npr. varfarin, fenitoin), mogu se razmotriti prilagodbe doze ako je klinički indicirano. Potreban je oprez te je potrebno razmotriti i dodatno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) kod istodobne primjene varfarina odnosno praćenje terapijske razine fenitoina ako se primjenjuje istodobno s rukaparibom.

#### *Supstrati CYP2C19*

Rukaparib je povećao  $C_{max}$  omeprazola za 1,09 puta (90% CI: 0,93; 1,27) i  $AUC_{inf}$  za 1,55 puta (90% CI: 1,32; 1,83). Rizik za klinički relevantni učinak istodobne primjene inhibitora protonske pumpe (IPP) vjerojatno je malen (vidjeti dio 5.2). Smatra se da nije potrebna prilagodba doze za istodobno primjenjivane lijekove koji su supstrati CYP2C19.

#### *Supstrati CYP3A*

Rukaparib je povećao  $C_{max}$  midazolama za 1,13 puta (90 % CI: 0,95; 1,36) i  $AUC_{inf}$  za 1,38 puta (90 % CI: 1,13; 1,69). Potreban je oprez kod istodobne primjene lijekova uskog terapijskog indeksa koji su supstrati CYP3A (npr. alfentanila, astemizola, cisaprida, ciklosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanila, pimozida, kinidina, sirolimusa, takrolimusa, terfenadina). Mogu se razmotriti prilagodbe doze ako je klinički indicirano na temelju uočenih nuspojava.

#### *Oralni kontraceptivi*

Rukaparib je povećao  $C_{max}$  etinilestradiola za 1,09 puta (90 % CI: od 0,94 do 1,27) i  $AUC_{last}$  etinilestradiola za 1,43 puta (90 % CI: od 1,15 do 1,77). Rukaparib je povećao  $C_{max}$  levonorgestrela za 1,19 puta (90 % CI: od 1,00 do 1,42) i  $AUC_{last}$  levonorgestrela za 1,56 puta (90 % CI: od 1,33 do 1,83). Ne preporučuje se prilagodba doze kod istodobne primjene oralnih kontraceptiva.

#### *Supstrati BCRP-a*

Rukaparib je povećao  $C_{max}$  rosuvastatina za 1,29 puta (90 % CI: od 1,07 do 1,55) i  $AUC_{inf}$  rosuvastatina za 1,35 puta (90 % CI: od 1,17 do 1,57). Ne preporučuje se prilagodba doze kod istodobne primjene lijekova koji su supstrati BCRP-a.

#### *Supstrati P-gp*

Rukaparib nije pokazao učinak na  $C_{max}$  digoksina dok je marginalno povećao  $AUC_{0-72h}$  za 1,20 puta (90 % CI: 1,12; 1,29). Ne preporučuje se nikakva prilagodba doze za istodobno primjenjivane lijekove koji su supstrati P-gp.

Interakcija rukapariba s drugim enzimima i transporterima procijenjena je *in vitro*. Rukaparib je slab inhibitor CYP2C8, CYP2D6 i UGT1A1. Rukaparib je doveo do regulacije na niže (engl. *down regulation*) CYP2B6 u ljudskim hepatocitima pri klinički relevantnim izloženostima. Rukaparib je snažan inhibitor MATE1 i MATE2-K, umjeren inhibitor OCT1 te slab inhibitor OCT2. Budući da inhibicija ovih transportera može smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i smanjiti unos metformina u jetru, savjetuje se oprez kad se metformin primjenjuje istodobno s rukaparibom. Klinička relevantnost inhibicije UGT1A1 rukaparibom nije jasna. Potreban je oprez prilikom istodobne primjene rukapariba i supstrata UGT1A1 (tj. irinotekana) kod pacijenata s UGT1A1\*28 (slab metabolizator) radi mogućeg povećanja izlaganju SN-38 (aktivnom metabolitu irinotekana) i povezanom toksičnošću.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u žena

Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju lijek rukaparib. Bolesnice treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka rukaparib (vidjeti dio 4.5).

### Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primjeni rukapariba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na temelju mehanizma djelovanja i nekliničkih podataka, rukaparib može uzrokovati oštećenje fetusa kad se primjenjuje trudnicama. Lijek Rubraca se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje rukaparibom. Ženama u reproduktivnoj dobi preporučuje se napraviti test na trudnoću prije početka liječenja.

### Dojenje

Ne postoje ispitivanja na životinjama o izlučivanju rukapariba u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se rukaparib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Rizik po novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Lijek Rubraca ne smije se koristiti tijekom dojenja.

Zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava rukapariba kod dojenčadi, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja lijekom Rubraca i 2 tjedna nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.3).

## Plodnost

Ne postoje podaci o učinku rukapariba na plodnost kod ljudi. Rezultati iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se utjecaj na plodnost povezan s primjenom rukapariba ne može isključiti. (vidjeti dio 5.3). Nadalje, na temelju njegovog mehanizma djelovanja, rukaparib može utjecati na plodnost kod ljudi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Rubraca malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Savjetuje se oprez kod upravljanja vozilima ili rada sa strojevima bolesnicama koje prijave umor, mučninu ili vrtoglavicu tijekom liječenja lijekom Rubraca (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Cjelokupni sigurnosni profil rukapariba temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja raka jajnika u 937 bolesnica liječenih monoterapijom rukaparibom.

Nuspojave koje se javljaju u  $\geq 20$  % bolesnica koje primaju rukaparib bile su mučnina, umor/astenija, povraćanje, anemija, bol u abdomenu, disgeuzija, povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a, smanjen apetit, proljev, trombocitopenija i povišene vrijednosti kreatinina. Većina nuspojava bile su blage do umjerene (1. ili 2. stupanj).

Nuspojave stupnja  $\geq 3$  koje su se pojavile u  $> 5$  % bolesnica bile su anemija (23 %), povišene vrijednosti ALT-a (10 %), umor/astenija (10 %), neutropenija (8 %), trombocitopenija (6 %) i mučnina (5 %). Jedina ozbiljna nuspojava koja se pojavila u  $> 2$  % bolesnica bila je anemija (5 %).

Nuspojave koje su najčešće dovele do smanjenja doze ili prekida bile su anemija (20 %), umor/astenija (18 %), mučnina (16 %), trombocitopenija (15 %) i povišene vrijednosti AST-a/ALT-a (10 %). Nuspojave koje su dovele do trajnog prestanka primjene pojavile su se u 10 % bolesnika, a trombocitopenija, mučnina, anemija i umor/astenija bile su najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prestanka primjene.

#### Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class, SOC*) na razini preporučenog pojma. Učestalosti pojave nuspojava definirane su kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).



**Tablica 3. Tablični prikaz nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava**

	<b>Nuspojave</b>	
<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost svih CTCAE stupnjeva</b>	<b>Učestalost CTCAE 3. stupnja ili više</b>
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	<b>Često</b> mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija <sup>a</sup>	<b>Često</b> mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija <sup>a</sup>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	<b>Vrlo često</b> anemija <sup>b</sup> , trombocitopenija <sup>b</sup> , neutropenija <sup>b</sup> , <b>Često</b> leukopenija <sup>b</sup> , limfopenija <sup>b</sup> , febrilna neutropenija	<b>Vrlo često</b> anemija <sup>b</sup> <b>Često</b> trombocitopenija <sup>b</sup> , neutropenija <sup>b</sup> , febrilna neutropenija, leukopenija <sup>b</sup> <b>Manje često</b> limfopenija <sup>b</sup>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	<b>Vrlo često</b> smanjen apetit, povišene vrijednosti kreatinina u krvi <sup>b</sup> <b>Često</b> hiperkolesterolemija <sup>b</sup> , dehidracija	<b>Često</b> smanjen apetit, dehidracija <b>Manje često</b> povišene vrijednosti kreatinina u krvi <sup>b</sup> , hiperkolesterolemija <sup>b</sup>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	<b>Vrlo često</b> disgeuzija, vrtoglavica	<b>Manje često</b> disgeuzija, vrtoglavica
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>	<b>Često</b> dispneja	<b>Manje često</b> dispneja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<b>Vrlo često</b> mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu	<b>Često</b> mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu <b>Manje često</b> dispepsija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	<b>Vrlo često</b> povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze <b>Često</b> povišene vrijednosti transaminaza <sup>b</sup>	<b>Često</b> povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze <b>Manje često</b> povišene vrijednosti transaminaza <sup>b</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<b>Vrlo često</b> reakcije fotoosjetljivosti, osip <b>Često</b> makulo-papularni osip, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, eritem	<b>Manje često</b> reakcije fotoosjetljivosti, osip, makulo-papularni osip, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	<b>Vrlo često</b> umor <sup>c</sup> , pireksija	<b>Često</b> umor <sup>c</sup> <b>Manje često</b> pireksija

<sup>a</sup> Stopa MDS/AML-a temelji se na ukupnoj populaciji od 1321 bolesnice koje su primile jednu dozu oralnog rukapariba

<sup>b</sup> Uključuje laboratorijske nalaze

<sup>c</sup> Uključuje umor, asteniju i letargiju

Opis odabranih nuspojava

### *Hematološka toksičnost*

Hematološke nuspojave svih CTCAE stupnjeva anemije, trombocitopenije i neutropenije prijavljene su u 42 %, 26 % i 16 % bolesnika. Trombocitopenija i anemija dovele su do prestanka primjene u 1,8 % i 2,1 % bolesnica. Nuspojave CTCAE stupnja 3. ili više pojavile su se u 23 % (anemija), 8 % (neutropenija) i 6 % (trombocitopenija) bolesnica. Vrijeme do početka nuspojava mijelosupresije stupnja 3. ili više bilo je uglavnom kasnije u liječenju (nakon 2 ili više mjeseci). Za ublažavanje rizika i zbrinjavanje, vidjeti dio 4.4.

### *Mijelodisplastični sindrom/akutna mijeloična leukemija*

MDS/AML su ozbiljne nuspojave koje se javljaju manje često (0,5 %) u bolesnica na liječenju i tijekom 28 dana sigurnosnog praćenja te često (1,3 %) za sve bolesnice uključujući tijekom dugoročnog sigurnosnog praćenja (stopa se računa na temelju ukupne populacije za ocjenu sigurnosti koja obuhvaćala 1321 bolesnicu izloženu najmanje jednoj dozi oralnog rukapariba u svim kliničkim ispitivanjima). U pivotalnom ispitivanju faze 3 (ARIEL3) incidencija MDS/AML-a tijekom liječenja u bolesnica koje su primale rukaparib iznosila je 0,8 %. Iako u bolesnica koje su primale placebo nije prijavljen nijedan slučaj za samo vrijeme trajanja njegove primjene, jedan slučaj u bolesnice koja je primala placebo prijavljen je tijekom dugoročnog sigurnosnog praćenja. Sve bolesnice imale su potencijalne faktore koji su doprinijeli razvoju MDS/AML-a; u svim slučajevima bolesnice su prethodno primile režim kemoterapije koji sadrži platinu i/ili druge lijekove koji oštećuju DNK. Za ublažavanje rizika i zbrinjavanje vidjeti dio 4.4.

### *Gastrointestinalne toksičnosti*

Povraćanje i/ili mučnina prijavljeni su u 42 % odnosno 77 % bolesnica i uglavnom su bili niskog stupnja (CTCAE 1. do 3. stupanj). Bol u abdomenu (što obuhvaća bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena) prijavljen je u 40,1 % bolesnica liječenih rukaparibom, no bio je i vrlo čest (33 %) u bolesnica koje su primale placebo, te je vjerojatno povezan s postojećom bolešću. Za ublažavanje rizika i zbrinjavanje, vidjeti dio 4.4.

### *Fotoosjetljivost*

Fotoosjetljivost je prijavljena u 13 % bolesnica kao kožna reakcija niskog stupnja (CTCAE 1. ili 2. stupanj) te u 2 (0,2 %) bolesnica kao reakcija  $\geq$  CTCAE 3. stupanj. Za ublažavanje rizika i zbrinjavanje, vidjeti dio 4.4.

### *Povišene vrijednosti transaminaza u serumu (AST/ALT)*

Događaji povezani s povišenim vrijednostima alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) opaženi su u 38 % (svi stupnjevi) i 11 % ( $\geq$  CTCAE 3. stupanj) bolesnica. Ti događaji dogodili su se unutar prvih nekoliko tjedana liječenja rukaparibom, bili su reverzibilni i rijetko povezani s povišenim vrijednostima bilirubina. Povišene vrijednosti ALT-a opažene su u 34,8 % (svi stupnjevi) i 9,9 % ( $\geq$  CTCAE 3. stupanj) bolesnica, povišene vrijednosti AST-a u 31,4 % (svi stupnjevi) i 2,8 % ( $\geq$  CTCAE 3. stupanj) bolesnica, dok su povišene vrijednosti ALT-a i AST-a opažene u 28,6 % (svi stupnjevi) i 2,1 % ( $\geq$  CTCAE 3. stupanj) bolesnica. Nijedan događaj nije ispunjavao kriterije Hyevog zakona za ozljedu jetre izazvanu lijekovima. Povišene vrijednosti AST-a/ALT-a možda će se trebati zbrinuti prekidom liječenja i/ili smanjenjem doze kako je opisano u Tablici 2 (vidjeti dio 4.2). Većina bolesnica mogla je nastaviti primati rukaparib bez ili uz prilagodbu liječenja a bez ponovne pojave abnormalnosti u testovima funkcije jetre  $\geq$  3. stupnja.

### *Povišene vrijednosti kreatinina u serumu*

Povišene vrijednosti kreatinina u serumu, pretežno blage do umjerene (CTCAE 1. ili 2. stupnja), opažene su u 20 % bolesnica unutar prvih nekoliko tjedana liječenja rukaparibom. Kod četiri bolesnice (0,4 %) zabilježena je reakcija CTCAE 3. stupnja. Povišene vrijednosti kreatinina u liječenju rukaparibom mogu nastati zbog inhibicije bubrežnih transportera MATE1 i MATE2-K (vidjeti dio 4.5). Te povišene vrijednosti kreatinina u serumu bile su klinički asimptomatske.

### *Starije osobe*

U bolesnica u dobi  $\geq$  75 godina, učestalosti nekih nuspojava su se povećale: povišen kreatinin u krvi (32 %), omaglica (20 %), pruritus (15 %) i poremećaj pamćenja (4 %) bile su više nego u bolesnica u dobi  $<$ 75 godina (18 %, 15 %, 9 % odnosno 1 %).

### *Bolesnice s oštećenom funkcijom bubrega*

U bolesnica s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (CLcr od 30-59 ml/min), učestalosti nekih nuspojava su se povećale: anemija 3. ili 4. stupnja (31 %), trombocitopenija 3. ili 4. stupnja (12 %) i umor/astenija 3. stupnja (15 %) bile su više nego u bolesnica sa umjereno oštećenom funkcijom bubrega (CLcr > 59-80 ml/min) ili normalnom funkcijom bubrega (CLcr > 80 ml/min) (21 %, 5 % i 8 %).

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike rukapariba u pedijatrijskoj populaciji.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja lijekom Rubraca i nisu utvrđeni simptomi predoziranja. U slučaju sumnje na predoziranje, liječnici trebaju slijediti opće suportivne mjere i provoditi simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XK03

### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Rukaparib je inhibitor enzima poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP), uključujući PARP-1, PARP-2 i PARP-3, koji igra ulogu u popravku DNK-a. *In vitro* ispitivanja pokazala su da citotoksičnost izazvana rukaparibom uključuje inhibiciju enzimske aktivnosti PARP-a i hvatanje PARP-DNK kompleksa što dovodi do povećanog oštećenja DNK-a, apoptoze i smrti stanice.

Pokazalo se da rukaparib *in vitro* i *in vivo* ima antitumorsku aktivnost u staničnim linijama s BRCA mutacijama putem mehanizma poznatog kao sintetička smrtnost, u kojima je za smrt stanice potreban gubitak dva puta popravka DNK-a. Povećana protutumorska aktivnost i citotoksičnost uzrokovana rukaparibom uočeni su u linijama tumorskih stanica s nedostacima gena BRCA1/2 i drugih gena za popravak DNK. Pokazalo se da rukaparib smanjuje rast tumora u mišjim modelima ksenografta ljudskog karcinoma s nedostacima gena BRCA ili bez njih.

### Klinička djelotvornost

Terapija održavanja za recidivirajući rak jajnika

Djelotvornost rukapariba ispitana je u dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju ARIEL3 u sklopu kojega su 564 bolesnice s recidivirajućim EOC-om, FTC-om ili PPC-om koje su postigle odgovor na kemoterapiju na bazi platine randomizirane (2:1) u skupine za peroralnu terapiju Rubraca tabletama od 600 mg dvaput dnevno (n = 375) ili placebom (n = 189). Liječenje je nastavljeno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Sve bolesnice postigle su odgovor (potpun ili djelomičan) na zadnju kemoterapiju na bazi platine a karcinomski antigen 125 (CA-125) bio im je ispod gornje granice normale (GGN). Pacijentice su randomizirane unutar 8 tjedana nakon završetka kemoterapije na bazi platine i nije bila dozvoljena intervencijska terapija održavanja.

Pacijentice nisu mogle ranije primati rukaparib ili drugu terapiju inhibitorom PARP-a. Randomizacija je stratificirana prema najboljem odgovoru na posljednju terapiju platinom (potpuni ili djelomični), vremenu do progresije bolesti nakon prethodne terapije platinom (6 do ≤ 12 mjeseci i > 12 mjeseci) te statusu tumorskih biomarkera (tBRCA, deficijencija homologne rekombinacije koja nije BRCA [nbHRD] i negativni biomarkeri).

Primarni ishod učinkovitosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (invPFS), procijenjeno prema Kriterijima procjene odgovora solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), verzija 1.1 (v1.1). PFS, procijenjen maskiranim nezavisnim radiološkim pregledom (engl. Blinded independent radiology review, BIR), bio je ključni sekundarni ishod učinkovitosti.

Srednja dob bila je 61 godina (raspon: od 36 do 85); većina bolesnica bile su bjelkinje (80 %) i sve su imale funkcionalni status prema ECOG-u 0 ili 1. Primarni tumor u većine bolesnica bio je rak jajnika (84 %); većina bolesnica (95 %) imala je seroznu histologiju (95 %), a 4 % bolesnica imalo je endometrioidnu histologiju. Sve bolesnice primile su barem dvije prethodne kemoterapije na bazi platine (raspon: od 2 do 6), a 28 % bolesnica primilo je barem tri prethodne kemoterapije na bazi platine. Ukupno 32 % bolesnica postiglo je potpun odgovor (CR) na zadnju terapiju. Interval bez progresije bolesti za prethodnu terapiju platinom iznosio je 6 – 12 mjeseci u 39 % bolesnica te > 12 mjeseci u 61 % njih. Prethodna terapija bevacizumabom zabilježena je za 22 % bolesnica koje su primale rukaparib te 23 % bolesnica koje su primale placebo. Demografija, karakteristike bolesti na početku ispitivanja i anamneza prethodne terapije općenito su bili dobro uravnoteženi između skupine koja je primala rukaparib i skupine koja je primala placebo.

Nijedna od bolesnica nije primila prethodnu terapiju inhibitorom PARP-a. Stoga nije ispitana djelotvornost lijeka Rubraca u bolesnica koje su primile prethodnu terapiju inhibitorom PARP-a u okviru terapije održavanja te se ne može ekstrapolirati iz dostupnih podataka.

Uzorci tumorskog tkiva za sve bolesnice (N = 564) centralno su testirani kako bi se utvrdio pozitivan HRD status (kako se definira prisutnošću štetne mutacije gena BRCA [tBRCA] u tumorskom tkivu ili visokim genomskim gubitkom heterozigotnosti). Uzorci krvi za 94 % (186/196) bolesnica s tBRCA procijenjeni su u centralnom laboratoriju na germinativne mutacije u genu BRCA (gBRCA) pomoću krvnih testova. Na temelju tih rezultata, 70 % (130/186) bolesnica s tBRCA imalo je mutaciju gBRCA, a 30 % (56/186) imalo je somatsku mutaciju gena BRCA.

Ispitivanje ARIEL3 pokazalo je statistički značajno poboljšanje PFS-a u bolesnica koje su randomizirane za primanje rukapariba u odnosu na placebo u ITT populaciji te u podskupinama s HRD-om i tBRCA-om. Procjena IRR-a (engl. Independent radiology review) za ITT populaciju podupirala je primarni ishod. U vrijeme analize PFS-a, OS podaci nisu bili potpuni (uz 22 % događaja). Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 4. te na slici 1.

**Tablica 4. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju ARIEL3**

Parametar	Procjena ispitivača		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
<b>ITT populacija<sup>a</sup></b>				
Bolesnice, n	375	189	375	189
Događaji PFS-a, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, medijan u mjesecima (95 %-tni 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 %-tni CI)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Skupina s HRD-om<sup>c</sup></b>				
Bolesnice, n	236	118	236	118
Događaji PFS-a, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)

PFS, medijan u mjesecima (95 %-tni CI)	13,6 (10,9; 16,2)	5,4 (5,1; 5,6)	22,9 (16,2; nije primjenjivo)	5,5 (5,1; 7,4)
HR (95 %-tni CI)	0,32 (0,24; 0,42)		0,34 (0,24; 0,47)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Skupina s tBRCA-om<sup>d</sup></b>				
Bolesnice, n	130	66	130	66
Događaji PFS-a, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, medijan u mjesecima (95 %-tni CI)	16,6 (13,4; 22,9)	5,4 (3,4; 6,7)	26,8 (19,2; nije primjenjivo)	5,4 (4,9; 8,1)
HR (95 %-tni CI)	0,23 (0,16; 0,34)		0,20 (0,13; 0,32)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Skupina s mutacijama koje nisu BRCA pozitivna na gubitak heterozigotnosti</b>				
Bolesnice, n	106	52	106	52
Događaji PFS-a, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, medijan u mjesecima (95 %-tni CI)	9,7 (7,9; 13,1)	5,4 (4,1; 5,7)	11,1 (8,2; nije primjenjivo)	5,6 (2,9; 8,2)
HR (95 %-tni CI)	0,44 (0,29; 0,66)		0,554 (0,35; 0,89)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0135	
<b>Skupina s mutacijama koje nisu BRCA negativna na gubitak heterozigotnosti</b>				
Bolesnice, n	107	54	107	54
Događaji PFS-a, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, medijan u mjesecima (95 %-tni 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 %-tni CI)	0,58 (0,40; 0,85)		0,47 (0,31; 0,71)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	0,0049		0,0003	

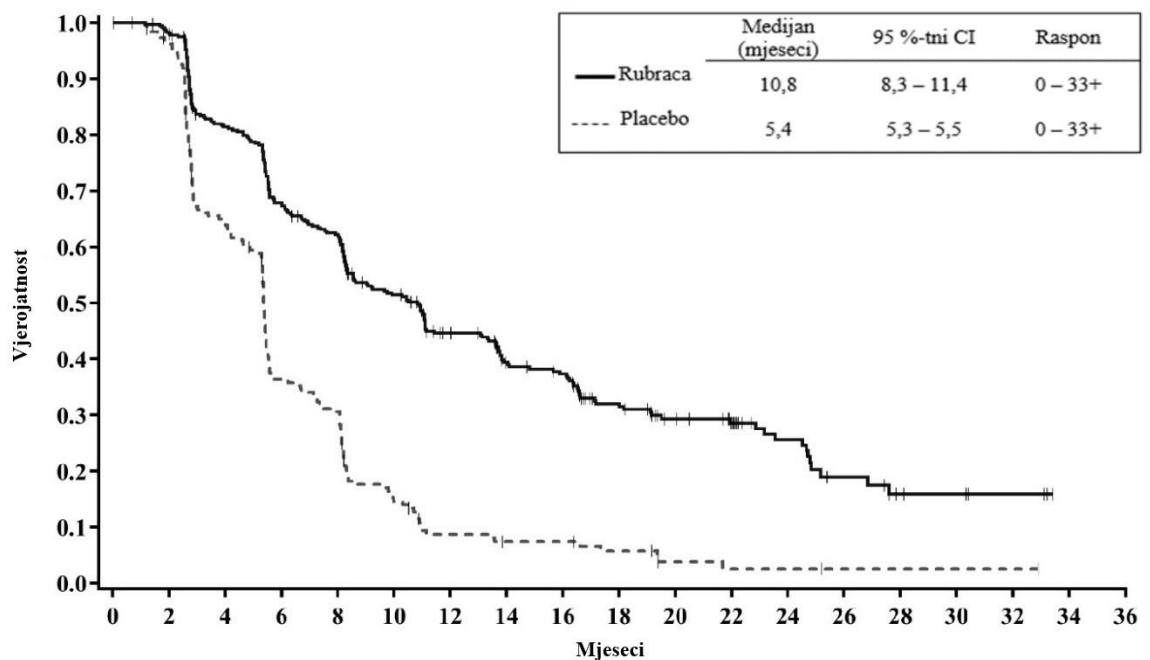
a. Sve randomizirane ispitanice.

b. Dvostrana p-vrijednost

c. HRD uključuje sve ispitanice sa štetnom germinativnom ili somatskom mutacijom u genu BRCA ili ispitanice bez tBRCA s visokim genomskim gubitkom heterozigotnosti, koji utvrđuje test kliničkog ispitivanja (engl. Clinical trial assay, CTA).

d. tBRCA uključuje sve ispitanice sa štetnom germinativnom ili somatskom mutacijom u genu BRCA, koji utvrđuje CTA.

**Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u ispitivanju ARIEL 3 prema procjeni ispitivača: ITT populacija**



Pod rizikom (dogadaji)										
Rubraca	375 (0)	279 (65)	207 (130)	128 (186)	89 (205)	44 (222)	26 (226)	6 (234)	3 (234)	0 (234)
Placebo	189 (0)	115 (65)	53 (124)	13 (160)	10 (162)	3 (166)	2 (167)	1 (167)	1 (167)	0 (167)

U populaciji ITT, 38 % ispitanica (141/375) u skupini koja je primala rukaparib i 35 % ispitanica (66/189) u skupini koja je primala placebo imalo je mjerljivu bolest na početku ispitivanja. Pri istraživačkoj analizi te podskupine zabilježen je odgovor u 18 % (95 % CI 12 % – 26 %) ispitanica (n = 26) koje su primale rukaparib u odnosu na 8 % (95 % CI 3 % – 17 %) ispitanica (n = 5) koje su primale placebo (dvostrana p vrijednost = 0,0069), uključujući 10 ispitanica (7 %) u skupini koja je primala rukaparib koje su postigle potpunu remisiju.

U populaciji s tBRCA-om, 31 % ispitanica (40/130) u skupini koja je primala rukaparib i 35 % ispitanica (23/66) u skupini koja je primala placebo imalo je mjerljivu bolest na početku ispitivanja. Pri eksplorativnoj analizi zabilježen je odgovor u 38 % (95 % CI 23 % – 54 %) ispitanica (n = 15) za rukaparib u odnosu na 9 % (95 % CI 1 % – 28 %) ispitanica (n = 2) za placebo (dvostrana p vrijednost = 0,0055), uključujući 7 ispitanica (18 %) u skupini koja je primala rukaparib koje su postigle potpunu remisiju.

#### Liječenje raka jajnika s BRCA mutacijama nakon 2 ili više kemoterapija

Djelotvornost rukapariba ispitana je na 106 bolesnica u 2 multicentrična, otvorena klinička ispitivanja na jednoj skupini, Ispitivanje 10 i ARIEL2, na bolesnicama s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom s BRCA mutacijama koje su imale progresiju nakon 2 ili više prethodnih kemoterapija (populacija za ocjenu primarnog ishoda djelotvornosti). Histologija tumora bila je serozni tip visokog gradusa u 91,5 % bolesnica, endometrioidni u 2,8 % bolesnica i miješane histologije u 4,7 %. Nijedan bolesnik nije prethodno liječen PARP inhibitorima. BRCA status na temelju lokalnog testa bio je poznat za neke bolesnice u vrijeme uključivanja. Središnje BRCA testiranje provedeno je retrospektivno nakon uključivanja bolesnica. Svih 106 bolesnica dobivalo je rukaparib 600 mg dva puta dnevno. Bolesnice koje su bile hospitalizirane zbog opstrukcije crijeva u posljednja 3 mjeseca su bile isključene.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je stopa objektivnog odgovora (objective response rate, ORR) prema procjeni ispitivača u skladu s verzijom 1.1. RECIST-a. Također je provedena analiza preživljenja bez progresije (progression-free survival, PFS).

Karakteristike populacije Ispitivanja 10 na 42 bolesnice bile su: medijan dobi od 57 godina (raspon 42

do 84), bjelkinje (83 %), funkcionalni status prema ECOG-u bio je 0 (62 %) ili 1 (38 %), rak jajnika visokog gradusa (100 %), 3 ili više prethodnih linija kemoterapije (36 %), medijan vremena od dijagnoze raka jajnika iznosio je 43 mjeseca [raspon: 6 - 178], medijan intervala bez progresije od posljednjeg liječenja platinom iznosio je 8,0 mjeseci [raspon: 6,0 - 116,4].

Karakteristike populacije ispitivanja ARIEL2 u 64 bolesnice bile su: medijan dobi od 60 godina (raspon 33 do 80), bjelkinje (75 %), funkcionalno stanje prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini bilo je 0 (61 %) ili 1 (39 %), rak jajnika visokog gradusa (100%), 3 ili više prethodnih linija kemoterapije (78 %), medijan vremena od dijagnoze raka jajnika iznosio je 53 mjeseca [raspon: 22 - 197], medijan intervala bez progresije od posljednjeg liječenja platinom iznosio je 7,6 mjeseci [raspon: 0,7 - 26,5].

U većini populacije za ocjenu primarnog ishoda djelotvornosti bolesnice su imale: rak osjetljiv na platinu (n=79; 74,5 %); preostale bolesnice su imale rak otporan na platinu (n=20; 18,9 %) ili refraktor na platinu (n=7; 6,6 %). Uključene su pacijentice s germinativnim mutacijama (g)BRCA (n=88; 83,0 %) ili somatskim (s)BRCA (n=18; 17,0 %).

U podskupini od 79 bolesnica osjetljivih na platinu interval bez progresije nakon posljednje doze platine bio je  $\geq 6 - 12$  mjeseci za 55 (69,6 %) bolesnica i  $> 12$  mjeseci za 24 (30,4 %) bolesnice. Bolesnice s rakom osjetljivim na platinu primile su 2 (n=47; 59,5 %), 3 (n=28; 35,4 %) ili  $> 3$  (n=4; 5,1 %) prethodne linije kemoterapije na bazi platine. Omjer bolesnica s rakom osjetljivim na platinu s gBRCA i sBRCA mutacijama bio je usporediv s populacijom za ocjenu primarnog ishoda djelotvornosti pri n=66 (83,5 %) odnosno n=13 (16,5 %).

Rezultati djelotvornosti od svih liječenih bolesnica sažeto su prikazani u Tablici 5.

**Tablica 5. Sažetak rezultata primarnog ishoda djelotvornosti na osnovu ispitivačeve procjene odgovora za bolesnice s rakom jajnika s BRCA mutacijama koje su primale rukaparib 600 mg dvaput dnevno i dva ili više prethodnih režima kemoterapije**

	<b>Primarni ishod djelotvornosti n=106</b>	<b>Osjetljiv na platinu n=79</b>
Stopa objektivnog odgovora (ORR) n % (95 % CI)	58 54,7 (44,8, 64,4)	51 64,6 (53,0, 75,0)
Potpuni odgovor %	8,5	10,1
Djelomični odgovor %	46,2	54,4
Medijan trajanja odgovora <sup>a</sup> – u danima (95 % CI)	288 (202-392)	294 (224-393)
Medijan preživljenja bez progresije – u danima (95 % CI)	289 (226-337)	332 (255-391)
Cenzurirani n (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Medijan ukupnog preživljenja - mjeseci (95 % CI)	NP (21,7-NA)	NP (NP-NP)
Cenzurirani n (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

<sup>a</sup> Medijan trajanja odgovora određen je kod bolesnica koje su imale objektivni odgovor prema RECIST smjernici, nakon liječenja rukaparibom.

NP: Nije postignuto

CI: Interval pouzdanosti

Četiri (5,1 %) od 79 bolesnica s rakom osjetljivim na platinu ukupno je imalo progresivnu bolest kao najbolji odgovor. ORR je bio sličan za bolesnice koje su imale rak jajnika s germinativnim BRCA mutacijama ili somatskim BRCA mutacijama i za bolesnice s mutacijom BRCA1 gena ili mutacijom BRCA2 gena.

ORR, prema neovisnoj radiološkoj ocjeni za populaciju s rakom osjetljivim na platinu, bio je 42/79,

53,2 % (95 % CI [41,6-64,5]).

Za populaciju s rakom otpornim na platinu (N=20), ORR prema ocjeni ispitivača bio je 35,0 % (95 % CI [15,4, 59,2]), sa stopom potpunog odgovora od 5,0 % i stopom djelomičnog odgovora od 30,0 %. Medijan trajanja odgovora bio je 196 dana (95 % CI [113 – NA]). Medijan preživljenja bez progresije bio je 282 dana (95 % CI [218-335]), a medijan ukupnog preživljenja bio je 18,8 mjeseci (95 % CI [12,9-NP]).

Za populaciju s rakom refraktornim na platinu (N=7), nije bilo ispitanica s odgovorom. Medijan preživljenja bez progresije bio je 162 dana (95 % IP [51-223]). Medijan ukupnog preživljenja nije postignut u ovoj populaciji.

### Srčana elektrofiziologija

Analiza odnosa koncentracije i produljenja QTcF provedena je upotrebom podataka od 54 bolesnice sa solidnim tumorom kojima su primjenjivane kontinuirane doze rukapariba u rasponu od 40 mg jednom dnevno do 840 mg dva puta dnevno (1,4 puta više od odobrene preporučene doze). Pri predviđenom medijanu  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže nakon 600 mg rukapariba dvaput dnevno, predviđeni porast QTcF od početne točke bio je 11,5 msec (90 % CI: 8,77 do 14,2 msec). Stoga je rizik za klinički značajno povećanje QTcF u odnosu na početnu vrijednost (tj. > 20 msec) nizak.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rubraca u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak jajnika (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Izloženosti rukaparibu u plazmi, mjereno s  $C_{max}$  i AUC-om, bile su otprilike proporcionalne dozi za doze koje su se ispitivale (40 do 500 mg dnevno, 240 do 840 mg dva puta dnevno). Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 1 tjedna doziranja. Nakon ponovljenog doziranja uz primjenu dva puta dnevno, akumulacija na temelju AUC-a bila je u rasponu od 3,5- do 6,2-struke.

### Apsorpcija

U bolesnica s rakom nakon doziranja rukapariba 600 mg dva puta dnevno, srednja vrijednost  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1940 ng/ml, a vrijednost  $AUC_{0-12h}$  bila je 16900 h·ng/ml s  $T_{max}$  od 1,9 sati. Srednja vrijednost apsolutne peroralne bioraspoloživosti nakon jedne peroralne doze od 12 do 120 mg rukapariba bila je 36 %. Apsolutna oralna bioraspoloživost kod 600 mg nije utvrđena. U bolesnika s rakom, nakon obroka s visokim sadržajem masti,  $C_{max}$  povećao se za 20 %,  $AUC_{0-24h}$  povećao se za 38 %, a  $T_{max}$  je bio odgođen za 2,5 sati, u usporedbi s doziranjem u uvjetima na tašte. Utjecaj hrane na PK nije smatran klinički značajnim. Rubraca se može primjenjivati sa ili bez hrane.

### Distribucija

Vežanje rukapariba za proteine *in vitro* iznosi 70,2 % u ljudskoj plazmi pri terapijskim koncentracijama. Rukaparib se preferencijalno distribuira u eritrocite s omjerom koncentracije krv-plazma od 1,83. U bolesnica s rakom, rukaparib u stanju dinamičke ravnoteže ima volumen distribucije od 113 l do 262 l nakon jedne intravenske doze od 12 mg do 40 mg rukapariba.

### Biotransformacija



*In vitro*, rukaparib se metabolizira primarno pomoću CYP2D6, a u manjoj mjeri pomoću CYP1A2 i CYP3A4. U populacijskoj PK analizi nisu uočene klinički relevantne PK razlike među bolesnicima s različitim CYP2D6 fenotipovima. (uključujući slabe metabolizatore, n=9; intermedijarne metabolizatore, n=71; normalne metabolizatore, n=76; i vrlo brze metabolizatore, n=4) ili pacijente s različitim CYP1A2 fenotipovima (uključujući normalne metabolizatore, n=28; hiperinduktore, n=136). Rezultate je potrebno oprezno interpretirati zbog ograničene zastupljenosti nekih fenotipskih podskupina.

Nakon primjene jedne oralne doze [<sup>14</sup>C]-rukapariba kod bolesnika sa solidnim tumorima nepromijenjeni rukaparib bio je odgovoran za 64,0 % radioaktivnosti u plazmi. Oksidacija, N-demetilacija, N-metilacija, glukuronidacija i N-formilacija bili su glavni metabolički putevi za rukaparib. Najobilniji metabolit bio je M324, produkt rukapariba koji nastaje oksidativnom deaminacijom i odgovoran je za 18,6 % radioaktivnosti u plazmi. *In vitro*, M324 je bio najmanje 30 puta manje snažan od rukapariba protiv PARP-1, PARP-2 i PARP-3. Ostali manji metaboliti bili su odgovorni za 13,8 % radioaktivnosti u plazmi. Rukaparib je bio odgovoran za 44,9 % i 94,9 % radioaktivnosti u urinu odnosno u fecesu, dok je M324 bio odgovoran za 50,0 % i 5,1 % radioaktivnosti u urinu odnosno u fecesu.

### Eliminacija

SKlirens se kretao u rasponu od 13,9 do 18,4 l/sat, nakon jedne intravenske doze rukapariba od 12 mg do 40 mg. Nakon primjene jedne oralne doze [<sup>14</sup>C]-rukapariba od 600 mg kod bolesnika ukupna srednja vrijednost oporavka radioaktivnosti iznosila je 89,3 %, pri čemu je srednja vrijednost oporavka u fecesu iznosila 71,9 %, a u urinu 17,4 % do 288 sati nakon doze. Devedest posto zabilježenog fekalnog oporavka postignuto je unutar 168 sati nakon doze. Srednja vrijednost poluvijeka ( $t_{1/2}$ ) rukapariba bila je 25,9 sati.

### Interakcije lijeka

*In vitro* se pokazalo da je rukaparib supstrat P-gp-a i BCRP-a, ali nije supstrat bubrežnog transportera za unos OAT1, OAT3 i OCT2 ili jetrenih transportera OATP1B1 i OATP1B3. Učinak P-gp i BCRP inhibitora na PK rukapariba ne može se isključiti.

*In vitro*, rukaparib je reverzibilno inhibirao CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A i u manjoj mjeri CYP2C8, CYP2D6 i UGT1A1. Rukaparib je inducirao CYP1A2 i regulirao na niže CYP2B6 i CYP3A4 u ljudskim hepatocitima pri klinički relevantnim izloženostima.

*In vitro*, rukaparib je snažan inhibitor MATE1 i MATE2-K, umjeren inhibitor OCT1 i slab inhibitor OCT2. Pri kliničkim izloženostima, rukaparib nije inhibirao pumpu za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3. Inhibicija MRP4 rukaparibom pri kliničkoj izloženosti ne može se u potpunosti isključiti. Nije opažena nikakva interakcija s MRP2 ili MRP3 *in vitro* pri kliničkoj izloženosti rukaparibu, međutim, blaga bi-fazna aktivacija i inhibicija MRP2 i inhibicija MRP3 ovisna o koncentraciji opažene su pri koncentracijama višim od uočenog  $C_{max}$  rukapariba u plazmi. Klinički značaj interakcije MRP2 i MRP3 u crijevima nije poznat. *In vitro*, rukaparib inhibira BCRP i P-gp efluks transportere. Nije opažena značajna P-gp inhibicija *in vivo* (dio 4.5).

Populacijska PK analiza sugerira da je malo vjerojatno da istodobna primjena s IPP-ima ima klinički značajan utjecaj na PK rukapariba. Ne može se donijeti čvrst zaključak o učinku istodobne primjene rukapariba i IPP-a jer razina doze i vrijeme primjene nisu detaljno dokumentirani za IPP-e.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama

#### *Dob, rasa i tjelesna težina*

Na temelju populacijske PK analize, nisu identificirani klinički značajni odnosi između predviđene izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže i dobi, rase i tjelesne težine bolesnika. Bolesnice uključene u

PK analizu populacije bile su u dobi od 21 do 86 godina (58 % < 65 godina, 31 % 65 - 74 godine i 11 % > 75 godina), 82 % su bile bijele rase, s tjelesnom težinom između 41 i 171 kg (73 % je imalo tjelesnu težinu > 60 kg).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Populacijska PK analiza provedena je za procjenu učinka oštećenja funkcije jetre na klirens rukapariba u bolesnica koje su primale 600 mg dva puta dnevno. Nisu opažene klinički važne razlike između 34 bolesnice s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin  $\leq$  GGN i AST > GGN ili ukupni bilirubin > 1,0 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) i 337 bolesnica s normalnom funkcijom jetre. U ispitivanju u kojemu je ocjenjivana farmakokinetika rukapariba u bolesnica s oštećenjem funkcije jetre, bolesnice s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (N=8, Nacionalni onkološki institut – kriteriji Radne skupine za disfunkciju organa (NCI-ODWG); ukupni bilirubin > 1,5 -  $\leq$  3 puta veći od GGN-a) imale su 45 % viši AUC rukapariba nakon primjene pojedinačne doze od 600 mg u usporedbi s pacijenticama s normalnom funkcijom jetre (N=8). Vrijednosti  $C_{max}$  ili  $T_{max}$  bile su slične u obje skupine. Nisu dostupni podaci za bolesnice s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena formalna ispitivanja rukapariba u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega. populacijska PK analiza provedena je za procjenu učinka oštećenja funkcije bubrega na klirens rukapariba u bolesnica koje su primale 600 mg dva puta dnevno. Bolesnice s blagim oštećenjem funkcije bubrega (N=149; CLcr između 60 i 89 ml/min, procijenjeno Cockcroft-Gaultovom metodom) i one s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (N=76; CLcr između 30 i 59 ml/min) pokazale su otprilike 15 % odnosno 33 % veći AUC u stanju dinamičke ravnoteže, u usporedbi s bolesnicama s normalnom funkcijom bubrega (N=147; CLcr veći od ili jednak 90 ml/min). Farmakokinetičke karakteristike rukapariba u bolesnica s CLcr manjim od 30 ml/min ili bolesnica na dijalizi nisu poznate (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Opća toksikologija

Rezultati ne kliničkih toksikoloških ispitivanja provedenih s oralnim rukaparibom bili su uglavnom dosljedni štetnim događajima opaženim u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u trajanju do 3 mjeseca na štakorima i psima, ciljni organi bili su gastrointestinalni, hematopoetski i limfopoetski sustavi. Ovi su se rezultati pojavili pri izloženostima ispod onih opaženih u bolesnica liječenih preporučenom dozom i bili su većinom reverzibilni u roku od 4 tjedna od prestanka doziranja. *In vitro*,  $IC_{50}$  rukapariba za hERG (engl. humani Ether  $\alpha$ -go-go Related Gene) bio je 22,6  $\mu$ M, što je otprilike 13 puta više nego  $C_{max}$  kod bolesnica pri preporučenoj dozi.

Intravenska primjena rukapariba kod štakora i pasa uzrokovala je kardiološke učinke pri visokim  $C_{max}$  (5,4 do 7,3 puta više nego kod bolesnica), ali ne i pri niskom  $C_{max}$  (1,3 to 3,8 puta veći nego kod bolesnica). Nikakvi kardiološki učinci nisu uočeni pri peroralnim dozama rukapariba u toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza pri vrijednosti  $C_{max}$  rukapariba usporedivoj s onom primjećenom u pacijenata. Iako nisu uočeni kardiološki učinci nakon peroralnog doziranja lijeka, na temelju rezultata ispitivanja s intravenskom primjenom i granica sigurnosti, kardiološki učinci u bolesnica ne mogu se isključiti pri peroralnom davanju rukapariba.

#### Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s rukaparibom.

#### Genotoksičnost

Rukaparib nije bio mutagen u testu bakterijske reverzne mutacije (Ames). Rukaparib je inducirao strukturalne kromosomske aberacije u *in vitro* testu kromosomskih aberacija na ljudskim limfocitima.

#### Reproduktivna toksikologija

U embrionalno-fetalnom razvojnom ispitivanju na štakorima, rukaparib se povezivao s postimplantacijskim gubitkom pri izloženostima od otprilike 0,04 puta AUC-a u ljudi pri preporučenoj dozi.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s rukaparibom. Nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka i ženki u 3-mjesečnim ispitivanjima opće toksikologije na štakorima i psima pri izloženosti od 0,09 do 0,3 puta AUC-a u ljudi pri preporučenoj dozi. Potencijalni rizik ne može se isključiti na temelju uočenih granica sigurnosti. Nadalje, na temelju mehanizma djelovanja, rukaparib može imati potencijal za uzrokovanje poremećaja plodnosti kod žena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Rubraca 200 mg filmom obložene tablete

##### *Ovojnica tablete*

Poli(vinilni alkohol) (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 4000 (E1521)  
talk (E553b)  
brilliant blue FCF aluminium lake (E133)  
indigo carmine aluminium lake (E132)

#### Rubraca 250 mg filmom obložene tablete

##### *Ovojnica tablete*

poli(vinilni alkohol) (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 4000 (E1521)  
talk (E553b)

#### Rubraca 300 mg filmom obložene tablete

##### *Ovojnica tablete*

poli(vinilni alkohol) (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 4000 (E1521)  
talk (E553b)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

HDPE boca, s polipropilenskim (PP) zatvaračem koja sadrži 60 tableta. Svaka kutija sadrži jednu bocu.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. svibnja 2018.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. travnja 2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Ispitivanje djelotvornosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno ispitala djelotvornost rukapariba u terapiji održavanja u bolesnica s relapsnim epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom visokog gradusa, koje imaju odgovor (potpuni ili djelomični) na kemoterapiju na bazi platine, nositelj odobrenja treba dostaviti konačnu analizu ukupnog preživljenja (OS) i ažurirane analize za PFS2, interval bez kemoterapije i vrijeme početka sljedećeg antitumorskog liječenja u okviru randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja faze 3 CO-338-014.	31. prosinca 2022.

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi se dodatno potvrdila sigurnost i djelotvornost rukapariba u liječenju relapsnog ili progresivnog, na platinu osjetljivog, epitelnog raka jajnika, jajovoda ili primarnog peritonealnog raka, visokog gradusa, s BRCA mutacijama (germinativnim i/ili somatskim), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba dostaviti rezultate ispitivanja CO-338-043 (ARIEL4), multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja faze 3 za procjenu djelotvornosti i sigurnosti rukapariba u usporedbi s kemoterapijom za liječenje relapsnog raka jajnika.	Datum dospijeca: drugo tromjesečje 2023.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rubraca 200 mg filmom obložene tablete rukaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 200 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1250/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rubraca 200 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rubraca 200 mg tablete  
rukaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 200 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1250/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rubraca 250 mg filmom obložene tablete rukaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 250 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1250/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rubraca 250 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rubraca 250 mg tablete  
rukaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 250 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport



Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1250/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rubraca 300 mg filmom obložene tablete rukaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 300 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1250/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Rubraca 300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOCI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rubraca 300 mg tablete  
rukaparib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 300 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1250/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Rubraca 200 mg filmom obložene tablete**  
**Rubraca 250 mg filmom obložene tablete**  
**Rubraca 300 mg filmom obložene tablete**  
rukaparib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Rubraca i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Rubraca
3. Kako uzimati lijek Rubraca
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Rubraca
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Rubraca i za što se koristi**

##### **Što je Rubraca i kako djeluje**

Rubraca sadrži djelatnu tvar rukaparib. Rubraca je lijek protiv raka, također poznat kao „PARP inhibitor (inhibitor poli adenozin difosfat-riboza polimeraze)“.

Bolesnice s promjenama (mutacijama) na genima koji se nazivaju BRCA imaju rizik od razvoja brojnih vrsta raka. Rubraca blokira enzim koji popravlja oštećenu DNK u stanicama raka, što rezultira smrću tih stanica.

##### **Za što se Rubraca koristi**

Rubraca se koristi za liječenje jedne vrste raka jajnika. Koristi se nakon što je rak odgovorio na prethodno liječenje kemoterapijom.

Rubraca se može primjenjivati kao terapija održavanja odmah nakon ciklusa kemoterapije kojom je postignuto smanjenje tumora.

Rubraca se također može primjenjivati ako je Vaš rak napredovao nakon primjene kemoterapije a imate abnormalnost gena BRCA.

Ako uzimate lijek Rubraca jer je Vaš rak uznapredovao, morat ćete obaviti kliničku pretragu da bi se utvrdila abnormalnost gena BRCA.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Rubraca**

##### **Nemojte uzimati lijek Rubraca**

- ako ste alergični na rukaparib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako dojite.

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Rubraca.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Rubraca.

### **Pretrage krvi**

Vaš liječnik ili medicinska sestra obaviti će pretrage krvi kako bi provjerili broj Vaših krvnih stanica:

- prije liječenja lijekom Rubraca
- svakog mjeseca tijekom liječenja lijekom Rubraca

To je stoga što pretrage krvi mogu pokazati nizak broj krvnih stanica:

- eritrocita, leukocita ili trombocita. Vidjeti dio 4 za više informacija. Znakovi i simptomi niskog broja krvnih stanica uključuju vrućicu, infekciju, pojavu modrica ili krvarenja.
- nizak broj krvnih stanica može biti znak ozbiljnog problema s koštanom srži - poput „mijelodisplastičnog sindroma”(MDS) ili „akutne mijeloične leukemije” (AML). Vaš liječnik može testirati vašu koštanu srž kako bi provjerio ima li nekakvih problema.

Vaš liječnik može također obavljati pretrage svakog tjedna ako dulje vrijeme imate nizak broj krvnih stanica. Može prekinuti liječenje lijekom Rubraca sve dok Vam se ne poboljša broj krvnih stanica.

### **Budite oprezni na izravnoj sunčevoj svjetlosti.**

Možete mnogo lakše dobiti opekline tijekom liječenja lijekom Rubraca. To znači da biste trebali:

- držati se dalje od izravne sunčeve svjetlosti i ne koristiti solarije dok uzimate lijek Rubraca
- nositi odjeću koja pokriva glavu, ruke i noge
- koristiti kremu za sunčanje i balzam za usne sa zaštitnim faktorom (SPF) 50 ili višim.

### **Simptomi na koje trebate obratiti pažnju:**

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate mučninu, povraćanje ili ste imali proljev. To mogu biti znakovi i simptomi da Rubraca utječe na vaš želudac.

### **Djeca i adolescenti**

Djeca mlađa od 18 godina ne smiju primati lijek Rubraca. Lijek nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Rubraca**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga jer Rubraca može utjecati na djelovanje nekih lijekova. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Rubraca.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- antikoagulanse koji pomažu u nesmetanom protoku krvi - kao što je varfarin
- antikonvulzante koji se koriste u liječenju napadaja i epilepsije - kao što je fenitoin
- lijekove za sniženje razine kolesterola u krvi - kao što je rosuvastatin
- lijekove za liječenje želučanih problema - kao što je cisaprid, omeprazol
- lijekove koji potiskuju imunološki sustav - kao što je ciklosporin, sirolimus ili takrolimus
- lijekove za liječenje migrena i glavobolja - kao što su dihidroergotamin ili ergotamin
- lijekove protiv snažnih bolova - kao što je alfentanil ili fentanil
- lijekove koji se koriste za liječenje nekontroliranih pokreta ili mentalnih poremećaja - kao što je pimoziid
- lijekove za smanjenje razina šećera u krvi i za liječenje dijabetesa - kao što je metformin
- lijekove za liječenje nepravilnih otkucaja srca - kao što je digoksin ili kinidin



- lijekove za liječenje alergijskih reakcija - kao što je astemizol ili terfenadin
- lijekove koji uzrokuju pospanost ili omamljenost - kao što je midazolam
- lijekove koji se koriste za opuštanje mišića - kao što je tizanidin
- lijekove koji se koriste za liječenje astme - kao što je teofilin

### **Trudnoća, dojenje i kontracepcija**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### Trudnoća

- Rubraca se ne preporučuje tijekom trudnoće. To je zato jer može naštetiti vašem nerođenom djetetu.
- Za žene koje mogu zatrudnjeti, prije liječenja lijekom Rubraca preporučuje se napraviti test na trudnoću.

#### Dojenje

- Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Rubraca te još dva tjedna od uzimanja posljednje doze. To je stoga što nije poznato izlučuje li se rukaparib u majčino mlijeko.

#### Kontracepcija

- Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontrolu začeca (kontracepciju):
  - tijekom liječenja lijekom Rubraca i
  - 6 mjeseci nakon uzimanja posljednje doze lijeka Rubraca.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o najučinkovitijim metodama kontracepcije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Rubraca može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima i strojevima. Budite oprezni ako se osjećate umorno ili imate mučninu.

### **Informacije o ostalim sastojcima ovog lijeka**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati lijek Rubraca**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

#### **Koliko uzeti**

- Uobičajena preporučena doza je 600 mg dva puta dnevno. To znači da ukupno uzimate 1200 mg svakoga dana. Ako imate određene nuspojave, vaš liječnik može preporučiti nižu dozu ili privremeno prekinuti vaše liječenje.
- Rubraca je dostupna kao tableta od 200 mg, 250 mg ili 300 mg.

#### **Uzimanje lijeka**

- Uzmite tablete jednom ujutro i jednom uvečer uz razmak od otprilike 12 sati.
- Možete uzeti tablete sa ili bez hrane.
- Ako povraćate nakon uzimanja lijeka Rubraca, nemojte uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme predviđeno za sljedeću dozu.

#### **Ako uzmete više lijeka Rubraca nego što ste trebali**

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Možda vam je potrebna medicinska pomoć.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Rubraca**

- Ako ste zaboravili uzeti dozu, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

#### **Ako prestanete uzimate lijek Rubraca**

- Važno je svakoga dana uzimati lijek Rubraca – sve dok Vam ga liječnik propisuje.
- Nemojte prestati uzimati lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje:**

**Vrlo često** (može se javiti u više od 1 u 10 osoba):

- nedostatak zraka, osjećaj umora, blijeda koža ili ubrzani otkucaji srca - to mogu biti znakovi niskog broja eritrocita (anemija)
- krvarenje ili modrice koji traju dulje nego što je uobičajeno nakon ozljede - to mogu biti znakovi niskog broja trombocita (trombocitopenija)
- vrućica ili infekcija - to mogu biti znakovi niskog broja leukocita (neutropenija)

Ostale nuspojave uključuju:

**Vrlo često** (može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- osjećaj umora
- povraćanje
- bol u trbuhu
- promjena okusa hrane
- abnormalni rezultati krvnih pretraga – povišene razine jetrenih enzima
- gubitak apetita
- proljev
- abnormalni rezultati krvnih pretraga – povišene razine kreatinina u krvi
- otežano disanje
- omaglica
- opekline od sunca
- žgaravica
- osip

**Često** (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoke razine kolesterola
- loša probava
- dehidracija
- svrbež

**Manje često** (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- crvenilo, oticanje i bol u dlanovima i tabanima
- crvene mrlje na koži

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Rubraca

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Rubraca sadrži

- Djelatna tvar je rukaparib.

Rubraca 200 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

Rubraca 250 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

Rubraca 300 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg rukapariba u obliku rukaparibkamsilata.

- Drugi sastojci su:
  - Sadržaj tablete: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (vrsta A), koloidni, bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat
  - Ovojnica tablete:
    - Rubraca 200 mg filmom obložene tablete: Poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), brilliant blue FCF aluminium lake (E133) i indigo carmine aluminium lake (E132).
    - Rubraca 250 mg filmom obložene tablete: Poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 4000 (E1521) i talk (E553b).
    - Rubraca 300 mg filmom obložene tablete: Poli(vinilni) alkohol (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172).

### Kako Rubraca izgleda i sadržaj pakiranja

- Rubraca 200 mg filmom obložene tablete su plave, okrugle, filmom obložene tablete s oznakom „C2” na jednoj strani.
- Rubraca 250 mg filmom obložene tablete su bijele, romboidne, filmom obložene tablete s oznakom „C25” na jednoj strani.
- Rubraca 300 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne, filmom obložene tablete s oznakom „C3” na jednoj strani.

Rubrica dolazi u plastičnim bocama. Jedna boca sadrži 60 filmom obloženih tableta.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>