

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rubraca 200 mg filmtabletta
Rubraca 250 mg filmtabletta
Rubraca 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Rubraca 200 mg filmtabletta

200 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilátot tartalmaz tablettánként.

Rubraca 250 mg filmtabletta

250 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilátot tartalmaz tablettánként.

Rubraca 300 mg filmtabletta

300 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rubraca 200 mg filmtabletta

Kék, 11 mm-es, kerek filmtabletta, „C2” mélynyomással.

Rubraca 250 mg filmtabletta

Fehér, 11 × 15 mm-es, gyémánt alakú filmtabletta, „C25” mélynyomással

Rubraca 300 mg filmtabletta

Sárga, 8 × 16 mm-es, ovális filmtabletta, „C3” mélynyomással

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rubraca a platinaalapú kemoterápiára (teljesen vagy részlegesen) reagáló, platinaszenzitív, recidiváló, high grade epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritoneum-carcinomában szenvedő felnőtt betegnek monoterápiás fenntartó kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A rukaparib-kezelést a rákellenes gyógyszerek alkalmazásában tapasztalt orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig az ajánlott dózis naponta kétszer 600 mg rukaparib, amely napi 1200 mg-os dózissal felel meg.

A betegnek a Rubraca-val való fenntartó kezelést az utolsó dózis platinaalapú kezelés befejezését követő 8 héten belül kell elkezdenie.

Ha a beteg a Rubraca bevétele után hány, nem szabad a dózist újra bevennie, hanem a következő ütemezett dózis kell bevennie.

Kihagyott dózisok

Ha egy dózis kimarad, a betegnek a szedést a következő ütemezett dózis Rubraca-val kell folytatnia.

Dózis módosítás mellékhatások esetén

A mellékhatások kezelhetők az adagolás megszakításával és/vagy a dózis csökkentésével közepesen súlyos–súlyos reakciók esetén (azaz CTCAE [Mellékhatások közös terminológia kritériumai Common terminology criteria of adverse events] (3. vagy 4. fokozat), amilyen a neutropenia, anaemia és thrombocytopenia.

A kezelés korai szakaszában a hepaticus transzaminázok szintje (glutamát-oxalacetát-transzamináz/GOT = aszpartát-aminotranszferáz/ASAT és/vagy glutamát-piruvát-transzamináz/GPT = alanin-aminotranszferáz/ALAT) megemelkedik, és ez általában átmeneti. A GOT/GPT 1–3. fokozatú emelkedései a rukaparib dózisének változtatása nélkül vagy a kezelés módosításával (megszakítás és/vagy dóziscsökkentés) kezelhető. A 4. fokozatú reakciónál a kezelés módosítása szükséges (lásd 2. táblázat)

Egyéb közepesen súlyos–súlyos nem hematológiai mellékhatások (például hányinger és hányás) kezelhetők az adagolás megszakításával és/vagy csökkentésével, ha a megfelelő tüneti kezeléssel nem megfelelően kontrollálhatók.

1. táblázat: Javasolt dózismódosítások

Dóziscsökkentés	Dózis
Kezdő dózis	600 mg naponta kétszer (két 300 mg-os tableta naponta kétszer)
Első dóziscsökkentés	500 mg naponta kétszer (két 250 mg-os tableta naponta kétszer)
Második dóziscsökkentés	400 mg naponta kétszer (két 200 mg-os tableta naponta kétszer)
Harmadik dóziscsökkentés	300 mg naponta kétszer (egy 300 mg-os tableta naponta kétszer)

2. táblázat A terápia okozta GOT/GPT-emelkedés kezelése

A GOT/GPT-emelkedés foka	Kezelés
3. fokozat, hepaticus dysfunctióra utaló egyéb jelek nélkül	Májfunkciósteszt-értékek heti monitorozása, \leq 2 fokozat alá csökkenésig Rukaparib-kezelés folytatása a bilirubin $<$ a normál felső határ és alkalikus foszfatáz $<$ $3 \times$ a normál felső határ csökkenésig A kezelés megszakítása, amennyiben a GOT/GPT-szintek 2 héten belül nem csökkennek 2. fokozat alá, majd a rukaparib-kezelés folytatása azonos vagy csökkentett dózissal.
4. fokozat	A rukaparib-kezelés megszakítása, amíg az értékek 2. fokozat alá csökkennek, majd a

	rukaparib-kezelés folytatása dóziscsökkentéssel, és az LFT-értékek monitorozása hetente, 3 hétig.
--	---

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél (≥ 65 éves) a kezdő dózis módosítása nem javasolt (lásd 4.8 és 5.2 pont). Nem zárható ki egyes 65 éves vagy idősebb betegeknél a nemkívánatos eseményekre való nagyobb fogékonyság. Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a 75 éves vagy idősebb betegeknél.

Májkárosodás

Nincs szükség a kezdő dózis módosítására az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél gondosan monitorozni kell a májfunkciót és a mellékhatásokat. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a súlyos májkárosodásban (vagyis az összbilirubinszint nagyobb, mint a normál felső határ 3-szorosa) szenvedő betegeknél, ezért a rukaparib alkalmazása nem javasolt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Vesekárosodás

Nincs szükség a kezdő dózis módosítására az enyhe vagy közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a súlyos vesekárosodásban (a kreatinin-clearance kevesebb mint 30 ml/perc) szenvedő betegeknél, ezért a rukaparib alkalmazása nem javasolt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A rukaparib kizárólag akkor alkalmazható súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ha a potenciális előnye nagyobb a kockázatnál. A közepesen súlyos–súlyos vesekárosodásban szenvedő betegnél gondosan monitorozni kell a vesefunkciót és a mellékhatásokat.

Gyermekek és serdülők

A Rubraca biztonságosságát és hatását gyermekek vagy 18 évesnél fiatalabb korú serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Rubraca szájon át alkalmazandó, és étellel vagy anélkül is bevehető. A dózisokat körülbelül 12 óras különbséggel kell bevenni. Lásd 5.2 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológiai toxicitás

A rukaparib-kezelés alatt mieloszuppressziós (anaemia, neutropenia, thrombocytopenia) események észlelhetők, melyeket először a rukaparib-kezelés után 8–10 héttel figyeltek meg általában. Ezek a reakciók kezelhetők rutin orvosi kezeléssel és/vagy dózismódosítással súlyosabb esetekben. Tanácsos a teljes vérkép elkészítése a Rubraca-kezelés elkezdése előtt és egy hónappal azután. A betegek nem kezdhetik el a Rubraca-kezelést, amíg nem épültek fel a korábbi kemoterápia által okozott hematológiai toxicitásokból (\leq CTCAE 1. fokozat). Szupportív kezelést kell adni, és a szokásos iránymutatásokat kell alkalmazni az alacsony vérszámok kezelésére az anaemia, illetve a neutropenia terápiájában. A Rubraca alkalmazását meg kell szakítani vagy a dózist csökkenteni kell az 1. táblázat (lásd 4.2 pont) szerint, a vérképet pedig hetente monitorozni kell a felépülésig. Ha a szintek nem állnak vissza legalább a CTCAE 1. fokozatra 4 hét után, akkor a beteget hematológushoz kell

küldeni további kivizsgálásra.

Myelodysplasticus szindróma/akut myeloid leukaemia

Myelodysplasticus szindrómát/akut myeloid leukaemiát (MDS/AML), a halálos eseteket is beleértve jelentettek olyan betegeknél, akik rukaparib-kezelésben részesültek. Az olyan betegeknél, akiknél MDS/AML fejlődött ki, a rukaparib-terápia időtartama 2 hónapnál kevesebb és 4 évnél több között változott.

Ha MDS/AML gyanúja áll fenn, akkor a beteget hematológushoz kell küldeni további kivizsgálásra, beleértve a csontvelő vizsgálatát és a vérvételt citogenetikához. Ha a hosszú ideig fennálló hematológiai toxicitás kivizsgálása után az MDS/AML megerősítésre kerül, a Rubraca alkalmazását abba kell hagyni.

Fotoszenzitivitás

Fotoszenzitivitást figyeltek meg a rukaparibbal kezelt betegeknél. A betegeknél kerülniük kell a közvetlen napfényben való időtöltést, mert könnyebben leéghetnek a rukaparib-kezelés alatt; kültéri tartózkodásnál a betegek viseljenek kalapot és védelmet adó ruházatot, és használjanak napvédő krémet és ajakbalzsamot, amelyek legalább 50-es fényvédő faktorúak (sun protection factor, SPF).

Gastrointestinalis toxicitások

Gyakran jelentettek gastrointestinalis toxicitásokat (hányinger és hányás) a rukaparibbal összefüggésben, amelyek általában alacsony fokúak (CTCAE 1. vagy 2. fokozat), és amelyek dóziscsökkentéssel (lásd 1. táblázat) vagy megszakítással kezelhetők. Antiemetikumok, például 5-HT₃-antagonisták, dexametazon, aprepitant és foszaprepitant használhatók a hányinger/hányás kezelésére, és megfontolandó azok profilaktikus (azaz megelőző) alkalmazása a Rubraca elkezdése előtt. Fontos ezeknek az eseményeknek a proaktív kezelése a tartós vagy sokkal súlyosabb émelygés/hányás megelőzése érdekében, amely potenciálisan olyan szövődményekhez vezethet, mint a dehidráció, vagy a hospitalizációt eredményezhet.

Intestinalis obstrukció

Intestinalis obstrukcióval járó eseteket jelentettek olyan petefészek-daganatos betegeknél, akiket klinikai vizsgálatokban rukaparibbal kezeltek. A betegek 4,5%-ánál súlyos intestinalis obstrukció alakult ki, a halálos kimenetek előfordulása 0,1% alatti volt. Petefészek-daganatos betegeknél az alapbetegség is szerepet játszhat az intestinalis obstrukció kialakulásában. Intestinalis obstrukció gyanúja esetén azonnali diagnosztikai értékelést kell végezni, és a beteget megfelelő ellátásban kell részesíteni.

Embrió-magzati toxicitás

A Rubraca magzati károsodást okozhat, ha terhes nőnek adják be a hatásmechanizmusa és az állatkísérletek eredményei alapján. Reprodukciós állatkísérleteknél a rukaparib vemhes patkányoknak az organogenezis időszakában történő beadása embrió-magzati toxicitást eredményezett olyan expozíciók mellett, amely az ajánlott napi kétszeri 600 mg-os humán dózisban részesülő betegeknél kisebb volt az expozíció (lásd 5.3 pont).

Terhesség és fogamzásgátlás

A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokról. A fogamzóképes nőbetegeket tájékoztatni kell, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt és az utolsó dózis Rubraca utáni 6 hónapig (lásd 4.6 pont). A kezelés megkezdése előtt ajánlatos terhességi teszt végzése a reprodukzív potenciállal rendelkező nőknél.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5. Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a rukaparibra

Nem azonosítottak olyan enzimeket, amelyek felelősek a rukaparib metabolizmusáért. Az *in vitro* adatok alapján a CYP2D6, és kisebb mértékben a CYP1A2 és a CYP3A4, képes volt metabolizálni a rukaparibot. Habár *in vitro* a CYP3A4 által közvetített rukaparib-metabolizmus lassú volt, a CYP3A4 jelentős hozzájárulása *in vivo* nem zárható ki. Óvatosan kell eljárni erős CYP3A4-inhibitorok vagy -induktorok egyidejű alkalmazása során.

In vitro a rukaparib a P-gp és a BCRP szubsztrátjának bizonyult. A P-gp- és BCRP-inhibitorok rukaparib PK-jára gyakorolt hatása nem zárható ki. Óvatossággal kell eljárni, ha a rukaparib-ot egyidejűleg olyan gyógyszerkészítményekkel együtt adják be, amelyek erősen gátolják a P-gp-t.

A rukaparib más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

Daganatos betegekkel végzett, gyógyszerkészítmény-interakciós vizsgálatokban a napi kétszeri 600 mg-os egyensúlyi rukaparib CYP1A2-re, CYP2C9-re, CYP2C19-re, CYP3A-ra, BCRP-re és P-gp-re gyakorolt hatásait egyszeri, orális szenzitív próbák dózisaival értékelték (koffein, S-warfarin, omeprazol, midazolam, rozuvasztatin és digoxin). A rukaparib hatását a kombinált orális fogamzásgátló (etinilösztradiol és levonorgesztrel) farmakokinetikájára ugyancsak értékelték. Az adatok szerint a rukaparib a CYP1A2 közepes inhibitora, illetve a CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A enyhe inhibitora. A rukaparib kis mértékben gátolja a P-gp-t, és gyengén gátolja a BCRP-t is a bélben.

CYP1A2-szubsztrátok

A rukaparib nem gyakorolt hatást a koffein C_{max} -értékére, míg mérsékelten növelte a koffein AUC_{inf} -értékét 2,55-szorosra (90%-os CI: 2,12–3,08). Amikor egyidejűleg CYP1A2 által metabolizált gyógyszerkészítményeket alkalmaznak, különösen olyan gyógyszereknél, melyek terápiás indexe szűk (pl.: tizanidin, theophyllin), akkor meg lehet fontolni a dózismódosítást a megfelelő klinikai monitorozás alapján.

CYP2C9-szubsztrátok

A rukaparib növelte a S-warfarin C_{max} -értékét 1,05-szorosával (90%-os CI: 0,99–1,12), és az $AUC_{0-96\text{ óra}}$ -értékét pedig 1,49-szorosával (90%-os CI: 1,40–1,58). Amikor egyidejűleg CYP2C9-szubsztrát gyógyszerkészítményeket alkalmaznak szűk terápiás indexszel (pl.: warfarin, fenitoin), akkor meg lehet fontolni a dózismódosítást, ha klinikailag javallott. Ha a rukaparibbal egyidejűleg alkalmazzák, akkor óvatosan kell eljárni, és meg kell fontolni a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) további monitorozását warfarinnal együtt adva, illetve a fenitoin terápiás gyógyszer szintje monitorozását, ha rukaparibbal együtt adják.

CYP2C19-szubsztrátok

A rukaparib növelte az omeprazol C_{max} -szintjét 1,09-szorosával (90%-os CI: 0,93–1,27), illetve az AUC_{inf} -szintjét 1,55-szorosával (90%-os CI: 1,32–1,83). Az egyidejűleg adott protonpumpa-gátlók klinikailag releváns hatásának kockázata valószínűleg csekély (lásd 5.2 pont). Nem szükséges dózismódosítást fontolgatni egyidejűleg alkalmazott CYP2C19 szubsztrát gyógyszerkészítmények esetében.

CYP3A-szubsztrátok

A rukaparib növelte a midazolam C_{max} -szintjét 1,139-szorosával (90%-os CI: 0,95–1,36), illetve az AUC_{inf} -szintjét 1,38-szorosával (90%-os CI: 1,13–1,69). Óvatosan tanácsos eljárni, amikor CYP3A-szubsztrát, szűk terápiás indexű gyógyszerkészítményekkel alkalmazzák egyidejűleg (pl.: alfentanil, asztemizol, ciszaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, sziirolimusz, takrolimusz, terfenadin). Megfontolható a dózismódosítás, ha megfigyelt mellékhatások alapján klinikailag javallott.

Orális fogamzásgátlók

A rukaparib 1,09-szorosára növelte az etinilösztadiol C_{max} -értékét (90%-os CI: 0,94–1,27), az AUC_{last} értékét pedig 1,43-szorosára (90%-os CI: 1,15–1,77). A rukaparib 1,19-szorosára növelte a levonorgesztrel C_{max} -értékét (90%-os CI: 1,00–1,42) és az AUC_{last} értékét 1,56-szorosára (90%-os CI: 1,33–1,83). Az egyidejűleg alkalmazott orális fogamzásgátlókra vonatkozóan a dózis módosítása nem ajánlott.

BCRP-szubsztrátok

A rukaparib 1,29-szorosára növelte a rozuvasztatin C_{max} értékét (90%-os CI: 1,07–1,55), az AUC_{inf} értékét pedig 1,35-szorosára (90%-os CI: 1,17–1,57). A BCRP szubsztrátjaként egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetében a dózis módosítása nem ajánlott.

P-gp-szubsztrátok

A rukaparib nem gyakorolt hatást a digoxin C_{max} -értékére, miközben csekély mértékben növelte az $AUC_{0-72\text{ óra}}$ -értékét 1,20-szorosával (90%-os CI: 1,12–1,29). Nem javasolt a dózismódosítás egyidejűleg alkalmazott P-gp-szubsztrát gyógyszerekészítmények esetében.

A rukaparib kölcsönhatását más enzimekkel és transzporterekkel *in vitro* értékelték. A rukaparib a CYP2C8, CYP2D6 és az UGT1A1 gyenge inhibitora. A rukaparib lefelé szabályozta a CYP2B6-ot humán hepatocitákban klinikailag releváns expozícióknál. A rukaparib a MATE1 és a MATE2K potens inhibitora, az OCT1 közepes inhibitora, az OCT2-nek pedig gyenge inhibitora. Mivel ezen transzporterek gátlása csökkentheti a metformin vesében történő kiválasztódását, és csökkentheti a metformin máj általi felvételét, óvatosság tanácsos, amikor a metformint egyidejűleg alkalmazzák a rukaparibbal. Az UGT1A1 gátlásának klinikai jelentősége a rukaparib esetében nem egyértelmű. Óvatosan kell eljárni, ha a rukaparib-ot UGT1A1 szubsztrátokkal (azaz irinotekánnal) együtt adagolják UGT1A1* 28 (gyengén metabolizáló) betegeknek az SN-38 (az irinotekán aktív metabolitja) expozíciója és a kapcsolódó toxikus hatások esetleges növekedése miatt.

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes korban levő nőknek azt kell tanácsolni, hogy kerüljék el a teherbe esést a rukaparib szedése alatt. A betegeket tájékoztatni kell, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt és az utolsó dózis rukaparib utáni 6 hónapig (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A rukaparib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A hatásmechanizmusa és preklinikai adatok alapján a rukaparib okozhat károsodást a magzatban, amikor terhes nőnek adják. A Rubraca nem alkalmazható terhesség idején, kivéve, ha a nő klinikai állapota miatt feltétlenül szükséges a rukaparib-kezelés. A kezelés megkezdése előtt ajánlatos terhességi teszt a reprodukív potenciállal rendelkező nőknél.

Szoptatás

A rukaparib anyatejbe való kiválasztódásával kapcsolatban nem végeztek állatkísérleteket. Nem ismert, hogy a rukaparib és/vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. Az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Rubraca nem alkalmazható a szoptatás alatt.

A szoptatott csecsemőknél rukaparibtól kialakuló súlyos mellékhatások kockázata miatt a szoptatás ellenjavallott a Rubraca-kezelés alatt és a végső dózis után 2 hétig (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A rukaparib humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatkísérletek alapján nem zárható ki a rukaparib alkalmazásával kapcsolatos hatás a termékenységre (lásd 5.3 pont). Ezenkívül, a hatásmechanizmusa alapján a rukaparib befolyásolhatja a humán termékenységet.

4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rubraca kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Óvatosan tanácsos eljárni vezetéskor vagy gépek kezelésekor azoknak a betegeknek, akik fáradtságot, hányinger vagy szédülést jelentenek a Rubraca-kezelés alatt (lásd 4.8 pont).

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A rukaparib teljes biztonságossági profilja 1169, rukaparib-monoterápiával kezelt, petefészek carcinomában szenvedő beteg klinikai vizsgálati adatain alapul.

A rukaparibot kapó betegek $\geq 20\%$ -ánál előforduló mellékhatások a hányinger, fáradtság/asthenia, hasi fájdalom, dysgeusia, anaemia, a GPT-szint megemelkedése, a GOT-szint megemelkedése, thrombocytopenia, hányás, étvágycsökkenés, hasmenés voltak. A mellékhatások többsége enyhe-közepes volt (1. vagy 2. fokozat).

A ≥ 3 . fokozatú mellékhatások a betegek $> 5\%$ -ánál fordultak elő, és azok az anaemia (23%), az GPT-szint megemelkedése (10%), a kimerültség/asthenia (10%) és neutropenia (9%), thrombocytopenia (7%). Az egyetlen, a betegek $> 2\%$ -ánál előforduló súlyos mellékhatás az anaemia volt (6%).

A leggyakrabban dóziscsökkentéshez vagy megszakításhoz vezető mellékhatások az anaemia (21%), a kimerültség/asthenia (16%), a hányinger (15%), a thrombocytopenia (15%), hányás (11%) és a megnövekedett GPT/GOT-szint (9%) voltak. Végleges abbahagyáshoz vezető mellékhatások a betegek 18%-ánál fordultak elő, és a leggyakoribb, végleges abbahagyáshoz vezető mellékhatás a thrombocytopenia, a hányinger, az anaemia és az asthenia/kimerültség volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisága a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint, preferált kifejezések szintjén kerül felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságainak meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása a MedDRA szervrendszer osztályok szerint

Mellékhatások		
MedDRA szervrendszeri kategória	Az összes CTCAE fok gyakorisága	3-as és magasabb CTCAE-fokok gyakorisága
Benignus, malignus és nem specifikus (például ciszta és polip) neopláziák	Gyakori Myelodysplasiás szindróma / Akut myeloid leukaemia ^a	Gyakori Myelodysplasiás szindróma / Akut myeloid leukaemia ^a
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Anaemia ^b , Thrombocytopenia ^b , Neutropenia ^b , Gyakori	Nagyon gyakori Anaemia ^b , Gyakori Thrombocytopenia ^b , Neutropenia ^b , Lázás

	Leukopenia ^b , Lymphopenia ^b , Lázás neutropenia	neutropenia, Leukopenia ^b , Limfopenia ^b
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Túlérzékenység ^c	Nem gyakori Túlérzékenység ^c
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Étvágycsökkenés, Megnövekedett vér kreatininszint ^b Gyakori Hypercholesterolaemia ^b , Kiszáradás	Gyakori Étvágycsökkenés, Kiszáradás Nem gyakori Megnövekedett vér kreatininszint ^b , Hypercholesterinaemia ^b
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Dysgeusia, Szédülés	Nem gyakori Dysgeusia, Szédülés
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Nehézlégzés	Nem gyakori Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hányinger, Hányás, Hasmenés, Dyspepsia, Hasi fájdalom Gyakori Intestinalis obstrukció ^d	Gyakori Hányinger, Hányás Hasmenés, Hasi fájdalom, Intestinalis obstrukció ^d Nem gyakori Dyspepsia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori Megnövekedett alanin-aminotranszferáz, Megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz Gyakori Emelkedett transzaminázszint ^b	Gyakori Megnövekedett alanin-aminotranszferáz, Megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz Nem gyakori Emelkedett transzaminázszint ^b
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Fotoszenzitivitási reakció Gyakori Bőrkiütés, Maculo-papularis kiütés, Palmo-plantaris erythrodysaesthesia-szindróma, Erythema	Nem gyakori Fotoszenzitivitási reakció, Bőrkiütés, Maculo-papularis kiütés, Palmo-plantaris erythrodysaesthesia-szindróma
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Kimerültség ^e , Láz	Gyakori Kimerültség ^e Nem gyakori Láz

^a Az MDS/AML arány az egy dózis orális rukaparibot kapó, 2972 fős teljes betegpopuláción alapul.

^b Beletartoznak a laboratóriumi eredmények.

^c A leggyakrabban megfigyelt események közé tartozik a túlérzékenység, túlérzékenység gyógyszerrel szemben, valamint az arc és a szem duzzanata/ödémája.

^d Beletartozik az intestinalis obstrukció, a vastagbél-obstrukció és a vékonybél-obstrukció.

^e Beletartozik a kimerültség, az asthenia és a letargia.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai toxicitás

Az összes CTCAE fokú anaemia, thrombocytopenia és neutropenia hematológiai mellékhatásait jelentették a betegek 45%, 26%, illetve 18%-ánál. A betegek 1,7%-ánál és 1,7%-ánál a

thrombocytopenia és az anaemia abbahagyáshoz vezetett. A betegek 23%-ánál (anaemia), 9%-ánál (neutropenia) és 7%-ánál (thrombocytopenia) fordult elő CTCAE 3. vagy magasabb fokú mellékhatás. A 3. vagy magasabb fokozatú mielosuppresszió mellékhatásai általában később jelentkeztek a kezelés során (2 vagy több hónap után). A kockázatcsökkentést és -kezelést lásd 4.4 pont.

Myelodysplasiás szindróma/Akut myeloid leukaemia

Az MDS/AML olyan súlyos nemkívánatos reakciók, amelyek nem gyakoriként (0,5%) jelentkeznek a kezelést kapó betegeknél, és a 28 napos biztonságossági követés alatt, valamint gyakoriként (1,0%) az összes betegnél, beleértve a hosszú távú biztonságossági követést is (az arányt az összes klinikai vizsgálatban legalább egy dózis rukaparibot *per os* kapott, 2972 betegből álló teljes biztonságossági populáció alapján számolták). A kemoterápia-kontrollált, III. fázisú vizsgálatban (ARIEL4) és a placebokontrollált III. fázisú vizsgálatban (ARIEL3) az MDS/AML incidenciája a kezelés alatt a rukaparibot kapó betegeknél 3,0%, illetve 1,6% volt. Noha nem számoltak be egy esetről sem a kezelés alatt a kemoterápiát vagy a placebót kapó betegeknél, négy esetről beszámoltak a placebóval kezelt csoportból a hosszú távú biztonságossági utánkövetés alatt. Minden beteg rendelkezett az MDS/AML kifejlődéséhez potenciálisan hozzájáruló tényezővel, mindegyik esetben a betegek korábban platinatartalmú kemoterápiás kezelést és/vagy DNS-károsító szereket kaptak. A kockázatcsökkentést és -kezelést lásd 4.4 pont.

Gastrointestinalis toxicitások

A betegek 41%-ánál hányást, 72%-ánál hányingert jelentettek, amelyek általában alacsony fokozatúak voltak (CTCAE 1-3. fok). A hasi fájdalomról (összetett kifejezés, része a hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomorfájdalom) a rukaparibbal kezelt betegek 40,5%-ánál számoltak be, de nagyon gyakori volt a placebóval kezelt betegeknél is (34%), ami nagy valószínűséggel az alapbetegséggel állt összefüggésben. A kockázatcsökkentést és -kezelést lásd 4.4 pont.

Fotoszenzitivitás

A fotoszenzitivitást a betegek 12%-ánál jelentették alacsony fokozatú bőrreakciókként (CTCAE 1. vagy 2. fokozat) és 2 betegnél (0,2%) CTCAE \geq 3. fokozatúként. A kockázatcsökkentést és -kezelést lásd 4.4 pont.

A szérum-aminotranszferázok szintjének növekedései (GOT/GPT)

A GOT és a GPT szintjének növekedésével összefüggő eseményeket a betegek 37%-ánál (minden fokozat) és 10%-ánál (CTCAE \geq 3. fokozat) figyeltek meg. Ezek az események a rukaparib-kezelés első néhány hetében történtek. Ezek reverzibilisek voltak, és ritkán társultak a bilirubinszint növekedésével. Emelkedett GPT-szintet a betegek 34,6%-ánál (minden fokozat) és 9,6%-ánál (\geq CTCAE 3. fokozat), emelkedett GOT-szintet a betegek 31,7%-ánál (minden fokozat) és 2,5%-ánál (\geq CTCAE 3. fokozat), illetve emelkedett GPT- és GOT-szintet a betegek 28,9%-ánál (minden fokozat) és 2,0%-ánál (\geq CTCAE 3. fokozat) észleltek. Egyetlen esemény sem elégitette ki a gyógyszerindukálta májkárosodás Hy törvényének kritériumait. A GOT/GPT-emelkedések a 2. táblázatban összefoglaltak szerint történő kezelésére lehet szükség a kezelés megszakításával és/vagy dóziscsökkentéssel (lásd 4.2 pont). A legtöbb beteg folytathatja a rukaparib szedését a kezelés módosításával vagy anélkül, a \geq 3 fokozatú májfunkcióteszt-abnormalitások visszatérése nélkül.

A szérumkreatinin-szintjének emelkedései

A szérumkreatinin-szintjének, elsősorban enyhe vagy közepes fokú emelkedését (CTCAE 1. vagy 2. fok) figyelték meg a betegek 19%-ánál a rukaparib-kezelés első néhány hetében. Nyolc (0,7%) betegnél jelentettek CTCAE 3. fokú reakciót. A kreatininszint emelkedése a rukaparib-kezeléssel köszönhető lehet a MATE1 és MATE2-K vesetranszporterek inhibíciójának (lásd 4.5 pont). A szérum kreatininszintjének ezen növekedései klinikailag aszimptomatikusak voltak.

Idősek

A \geq 75 éves betegeknél néhány mellékhatás gyakorisága megnőtt: a vér emelkedett kreatininszintje (33%), szédülés (19%), pruritus (14%) és a memóriaromlás (4%) gyakorisága magasabb volt, mint a < 75 éves betegeknél (sorrendben 18%, 13%, 9% és 1%).

Vesekárosodás

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CL_{cr}=30-59 ml/perc) néhány 3. vagy magasabb fokú mellékhatás gyakorisága megnövekedett: az anaemia (31%), thrombocytopenia (10%), fáradtság/asthenia (13%) és a GOT- valamint GPT-szintnövekedés (összesen 12%) gyakorisága magasabb volt, mint a normál veseműködésű betegeknél (CL_{cr} > 90 ml/perc) (21%, 5%, 8% és 7%).

Gyermekek és serdülők

A rukaparib farmakokinetikájára vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat gyermekgyógyászati betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. Függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9. Túladagolás

A Rubraca túladagolása esetében nincsenek specifikus kezelések, és nem határozták meg a túladagolás tüneteit. Gyanított túladagolás esetében az orvosoknak általános szupportív intézkedéseket kell követniük, és tüneti kezelést kell adniuk.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb neoplastikus szerek, ATC-kód: L01XK03

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A rukaparib a poli(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) enzimek inhibitora, beleértve a PARP-1, PARP-2 és PARP-3 enzimeket, amelyek szerepet játszanak a DNS javításban. *In vitro* vizsgálatok szerint a rukaparib által indukált citotoxicitásba beletartozik a PARP enzimaktivitás gátlása és a PARP-DNS komplexek elfogása, amely a DNS károsodását az apoptosist és a sejthalált növeli.

A rukaparib *in vitro* és *in vivo* tumorelles aktivitást mutatott a BRCA-mutációt hordozó sejtvonalakban szintetikus letalitásként ismert mechanizmussal, amelyben a sejthalálhoz két DNS javítási út elvesztése szükséges. Megnövekedett rukaparib-indukált citotoxicitást és tumorelles aktivitást figyeltek meg a hibás BRCA1/2 és más DNS-javító géneket hordozó tumoros sejtvonalakban. A rukaparib igazoltan csökkentette a tumor növekedését hibás vagy ép BRCA génnel rendelkező humán tumor egér-xenograft modelljénél.

Klinikai hatásosság

Recidiváló petefészek-daganat fenntartó kezelése

A rukaparib hatásosságát az ARIEL3 elnevezésű, kettős vak, multicentrikus klinikai vizsgálatban 564, randomizált (2:1), recidív EOC-, FTC- vagy PPC-ben szenvedő betegnél vizsgálták, akik reagáltak a platinaalapú kemoterápiára és orálisan naponta kétszer kaptak 600 mg Rubraca tablettát (n = 375) vagy placebót (n=189). A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. Minden beteg reagált (teljesen vagy részlegesen) a legutóbbi platinaalapú kemoterápiára, és náluk a CA-125 daganat-antigén szintje a normálérték felső határa alatt volt. A betegeket a platinaalapú kezelés befejezése után 8 héten belül randomizálták, és semmilyen közbeeső fenntartó kezelés nem volt engedélyezve. Ezek a betegek nem kaptak előzetesen rukaparib- vagy más PARP-inhibitor-kezelést. A randomizáció rétegzése a platinára adott (teljes vagy részleges) legjobb válasz, az utolsó előtti platinaterápia utáni progresszióig eltelt idő (6 – ≤ 12 hónap és > 12 hónap) és a

tumor biomarker státusz alapján történt (tBRCA, nem BRCA homológ rekombináció hiány [nbHRD] és biomarker-negatív).

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (investigator-assessed progression-free survival, invPFS) volt, amelyet a vizsgáló a Válaszértékelési kritériumok szolid tumorokban 1.1-es verziója (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST, v1.1) alapján értékelt. A kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpont a PFS vakon végzett, független radiológiai értékelése (blinded independent radiology review, IRR) volt.

A rukaparibot kapó betegek átlagéletkora 61 év volt (tartomány: 36–85 év), többségük fehér bőrű volt (80%), és minden beteg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítményszátusza 0 vagy 1 volt. A legtöbb betegnél a primer daganat petefészek eredetű volt (84%). A legtöbb betegnél (95%) a daganat szövettanilag serosus volt, a betegek 4%-ánál endometrioid szövettan igazolódott. Minden beteg korábban legalább két (tartomány: 2–6), és 28%-uk legalább három platinaalapú kemoterápiát kapott. A betegek 32%-a teljes választ (complete response, CR) adott a legutóbbi terápiára. A utolsó előtti platinakezeléstől eltelt progressziómentes időszak 6-12 hónap volt a betegek 39%-ánál, és > 12 hónap volt a 61%-uknál. A rukaparibot kapó betegek 22%-a, a placebo-t kapók 23%-a esetében korábbi bevacicumab-terápiáról számoltak be. A demográfiai jellemzők, az alapbetegség karakterisztikája, valamint a kezelési anamnézisek általánosságban véve egyensúlyban voltak a rukaparib- és a placebo-kar között.

Egyetlen beteg sem kapott PARP-inhibítort a korábbiakban. Ezáltal a Rubraca hatékonyságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akik előzetesen PARP-inhibitor kezelésben részesültek a fenntartó kezelés alatt, illetve nem lehet a rendelkezésre álló adatok alapján extrapolálni azt.

Minden beteg (N = 564) tumorszövet mintáit központilag vizsgálták a HRD-pozitív státusz meghatározására (definíciója szerint ez a káros tumor BRCA [tBRCA] mutációjának jelenléte vagy a heterozigótaság nagymértékű genomikai elvesztése volt). A tBRCA-betegek 94%-ának (186/196) vérmintáját egy központi vér-csíravonal BRCA- (gBRCA) teszttel értékelték. Ezen eredmények alapján a tBRCA-betegek 70%-ának (130/186) gBRCA-mutációja, 30%-ának (56/186) pedig szomatikus BRCA-mutációja volt.

Az ARIEL3 vizsgálat a placebohoz képest a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a rukaparib-karra randomizált betegeknél az ITT populációban és a HRD- és tBRCA-alcsoportokban is. Az ITT populációban a belső megtérülési ráta (Internal Rate of Return, IRR) értékelése az elsődleges végpontot támasztotta alá. A PFS analízisének időpontjában a teljes túlélési (OS) adatok érettsége nem teljes (az események 22%-a). A hatásossági eredményeket a 3. táblázat, valamint az 1. ábra foglalja össze.

4. táblázat. ARIEL3 Hatásossági eredmények

Paraméter	Vizsgálói értékelés		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
ITT populáció^a				
Betegek száma, n	375	189	375	189
PFS-események száma, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
PFS, medián időtartam [hónap] (95%-os 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%-os CI)]	0,36 (0,30–0,45)		0,35 (0,28–0,45)	
p-érték ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD-csoport^c				
Betegek száma, n	236	118	236	118
PFS-események száma, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
PFS, medián időtartam	13,6 (10,9–	5,4 (5,1–5,6)	22,9 (16,2–NA)	5,5 (5,1–7,4)

[hónap] (95%-os CI)	16,2)			
[HR (95%-os CI)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-érték ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA-csoport^d				
Betegek száma, n	130	66	130	66
PFS-események száma, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
PFS, medián időtartam [hónap] (95%-os CI)	16,6 (13,4–22,9)	5,4 (3,4–6,7)	26,8 (19,2–NA)	5,4 (4,9–8,1)
[HR (95%-os CI)	0,23 (0,16–0,34)		0,20 (0,13–0,32)	
p-érték ^b	< 0,0001		< 0,0001	
nem BRCA LOH+ csoport				
Betegek száma, n	106	52	106	52
PFS-események	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
PFS, medián időtartam [hónap] (95%-os CI)	9,7 (7,9–13,1)	5,4 (4,1–5,7)	11,1 (8,2–NA)	5,6 (2,9–8,2)
[HR (95%-os CI)	0,44 (0,29–0,66)		0,554 (0,35–0,89)	
p-érték ^b	< 0,0001		0,0135	
nem BRCA LOH- csoport				
Betegek száma, n	107	54	107	54
PFS-események száma, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
PFS, medián időtartam [hónap]	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%-os CI)	0,58 (0,40–0,85)		0,47 (0,31–0,71)	
p-érték ^b	0,0049		0,0003	

a. Minden randomizált beteg.

b. Kétoldalas p-érték.

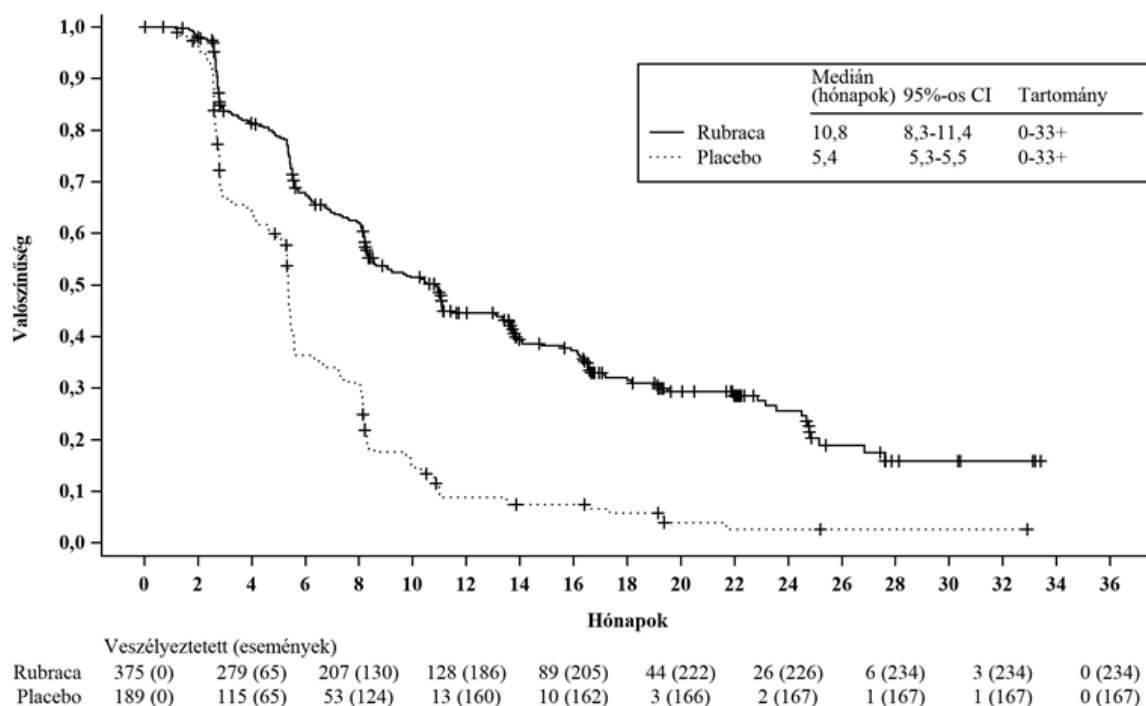
c. A HRD magában foglalja a káros csírvonallal vagy a szomatikus BRCA-mutációval vagy a non-tBRCA-val és a heterozigótaság nagymértékű genomikai elvesztésével rendelkező betegeket, a klinikai vizsgálati módszerrel meghatározva.

d. A tBRCA magában foglalja a káros csírvonallal vagy a szomatikus BRCA-mutációval rendelkező betegeket, a klinikai vizsgálati módszerrel meghatározva.

NA: Nem érték el

CI: Konfidenciaintervallum

1. ábra: A progressziómentes ARIEL3 szerinti túlélés Kaplan–Meier-féle grafikonja a vizsgálo értékelése alapján: ITT-populáció



Az ITT- (kezelési szándék szerinti) populációt tekintve a betegek 38%-a (141/375) a rukaparib-csoportban és 35%-a (66/189) a placebocsoportban mérhető betegséggel rendelkezett a vizsgálat megkezdésekor. Az ebben az alcsoportban végzett előzetes analízis alapján a rukaparibot kapó betegek 18%-ánál (95%-os CI 12–26%) (n=26) válaszadást figyeltek meg a placebót kapó betegek 8%-ához (95%-os CI 3–17%) (n=5) képest (kétoldalas p-érték = 0,0069), 10 betegnél (7%) a rukaparib-csoportban pedig teljes remisszió következett be.

A rukaparibot kapó betegek tBRCA populációjában 31% (40/130), a placebocsoportban 35% (23/66) rendelkezett mérhető betegséggel a vizsgálat megkezdésekor. Egy előzetes analízis alapján a rukaparibot kapó betegek 38%-ánál (95%-os CI 23–54%) (n=15) válaszadást figyeltek meg a placebocsoport 9%-ához (95%-os CI 1–28%) (n=2) képest (kétoldalas p-érték = 0,0055), 7 betegnél (18%) a rukaparib-csoportban pedig teljes remisszió következett be.

Szív-elektrofiziológia

A koncentráció és QTcF-szakasz-megnyúlás összefüggés-elemzését 54 szolid tumoros betegből származó adatok felhasználásával végezték, akiknek folyamatosan adagoltak rukaparibot 40 mg napi egyszeri dózistól 840 mg-os napi kétszeri dóziséig (ami 1,4-szerese a jóváhagyott ajánlott dózishoz) terjedő tartományban. A megjósolt medián egyensúlyi C_{max} -értéknél 600 mg rukaparib naponta kétszer után a tervezett QTcF-szakasz-növekedés a kiindulási értékhez képest 11,5 ms (90%-os CI: 8,77–14,2 ms) volt. Így a klinikailag jelentős QTcF-szakasz-növekedés kockázata a kiindulástól (azaz > 20 ms) alacsony.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Rubraca vizsgálatának eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a petefészekdaganatos gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

A rukaparib plazma expozíciói, a C_{max} - és AUC-értékével mérve, megközelítőleg dózisarányosak voltak az értékelt dózisoknál (40–500 mg naponta, 240–840 mg naponta kétszer). Az egyensúlyi állapotot (steady state) 1 hetes adagolás után érték el. Ismételt napi kétszeri adagolás után az AUC alapján az akkumuláció 3,5–6,2-szeres volt.

Felszívódás

Daganatos betegeknél naponta kétszer 600 mg rukaparib bevétele után az átlagos steady-state C_{max} 1940 ng/ml, az $AUC_{0-12\text{ óra}}$ pedig 16 900 h \times ng/ml volt, a t_{max} pedig 1,9 óra. 12–120 mg rukaparib egyszeri orális dózisa után az átlagos abszolút orális biohasznosulás 36% volt. Az abszolút orális biohasznosulás 600 mg-nál nem került meghatározásra. Rákos betegeknél magas zsírtartalmú étkezés után a C_{max} 20%-kal, az $AUC_{0-24\text{ óra}}$ 38%-kal nőtt, a t_{max} pedig 2,5 órával késett, az éhomi állapotban történő adagoláshoz képest, de az étel hatását a PK-ra nem tekintették klinikailag szignifikánsnak. A Rubraca étellel és anélkül is beadható.

Eloszlás

A rukaparib *in vitro* proteinmegkötése a humán plazmában 70,2% terápiás koncentrációsinteknél. A rukaparib elsősorban a vörösvérsejtekben oszlik el 1,83-es vér/plazma koncentrációarányal. Rákban szenvedő betegeknél a rukaparib steady-state eloszlási térfogata 113–262 l volt egyszeri, intravénás 12–40 mg rukaparib-dózis után.

Biotranszformáció

In vitro, a rukaparib elsődlegesen a CYP2D6-tal metabolizálódik, kisebb mértékben pedig a CYP1A2-vel és a CYP3A4-gyel. Egy populációs PK elemzésben klinikailag releváns PK eltérést nem figyeltek meg a CYP2D6 különböző genotípusaival (gyenge metabolizálók, n=9; közepesen metabolizálók, n=71; normálisan metabolizálók, n=76, és ultragyors metabolizálók, n=4) vagy a CYP1A2 különböző genotípusaival (köztük normálisan metabolizálók, N=28; hiperindukálók, n=136) rendelkező betegek között. Az eredményeket óvatosan kell értelmezni néhány fenotípus-alcsoport alacsony reprezentációja miatt.

A szolid tumorra rendelkező betegeknél ^{14}C -jelölt rukaparib egyszeri orális dózisának beadását követően a változatlan formában maradt rukaparib a plazma radioaktivitásának 64%-áért volt felelős. A rukaparib metabolizációjának fő útvonalai az oxidáció, az N-demetiláció, az N-metiláció, a glükuronidáció és az N-formiláció voltak. A legnagyobb mennyiségben jelen lévő metabolit az M324, a rukaparib oxidatív deaminációjának terméke volt, amely a plazma-radioaktivitás 18,6%-áért volt felelős. *In vitro* az M324 a rukaparibhoz képest legalább 30-szor kevésbé volt hatásos a PARP-1, PARP-2 és PARP-3 enzimekkel szemben. Egyéb, kisebb mennyiségben jelen lévő metabolitok a plazma-radioaktivitás 13,8%-áért voltak felelősek. A vizelet és a széklet radioaktivitásáért a rukaparib 44,9%-ban, illetve 94,9%-ban, az M324 pedig 50%-ban, illetve 5,1%-ban volt felelős.

Elimináció

A clearance tartománya 13,9–18,4 l/óra volt egyszeri, 12–40 mg intravénás rukaparib-dózis után. A ^{14}C -jelölt rukaparib 600 mg egyszeri orális dózisának beadását követően 288 órával a radioaktivitás összesített átlagos visszanyerési aránya 89,3% volt, az átlagos visszanyerési értékből 71,9% a székletből, 17,4% a vizeletből származott. A székletből visszanyert radioaktivitás 90%-át a dózis beadását követő 168 órán belül mérték. A rukaparib átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) 25,9 óra.

Gyógyszerkészítményekkel való kölcsönhatások

In vitro a rukaparib P-gp és BCRP szubsztrátja volt, de nem volt az OAT1, OAT3 és OCT2 vesefelvételi transzporterek vagy az OAPT1B1 és OATP1B3 májtranszporterek szubsztrátja. A P-gp és BCRP inhibitorok rukaparib PK-jára gyakorolt hatása nem zárható ki.

In vitro a rukaparib reverzibilisen gátolta a CYP1A2-t, CYP2C19-et, CYP2C9-et és CYP3A-t, kisebb mértékben pedig a CYP2C8-at, CYP2D6-ot és UGT1A1-et. A rukaparib indukálta a CYP1A2-t, és lefelé szabályozta a CYP2B6-ot és CYP3A4-et a humán hepatocitákban klinikailag releváns expozícióknál.

In vitro a rukaparib a MATE1 és a MATE2K potens inhibitora, az OCT1 közepes inhibitora, az OCT2-nek pedig gyenge inhibitora. Klinikai expozíciókban a rukaparib nem gátolta az epe só export pumpáját (bile salt export pump, BSEP), az OATP1B1-et, az OATP1B3-at, az OAT1-et és az OAT3-at. A klinikai expozíciók mellett nem zárható ki az MRP4 gátlása a rukaparib által. Nem figyeltek meg kölcsönhatást az MRP2-vel vagy MRP3-mal *in vitro* a rukaparib klinikai expozíciójánál, az MRP2 enyhe bifázisos aktivációját és inhibícióját és az MRP3 koncentrációfüggő inhibícióját azonban megfigyelték a rukaparib megfigyelt plazma C_{max} -értékénél magasabb koncentrációknál. Az MRP2 és MRP3 klinikailag releváns interakciója a belekben nem ismert. *In vitro* a rukaparib a BCRP és a P-gp efflux transzporterek inhibitora. Nem figyeltek meg *in vivo* szignifikáns P-gp inhibíciót (4.5 pont).

Populációs PK elemzés utalt arra, hogy az egyidejűleg alkalmazott PPI-k valószínűleg nem gyakorolnak klinikailag jelentős hatást a rukaparib PK-jára. Nem lehet határozott következtetést levonni a rukaparib és a PPI-k együttes adagolásának hatására vonatkozóan, mivel a dózisszintet és az adagolás időpontját a PPI-k esetében nem dokumentálták részletesen.

Farmakokinetika konkrét populációkban

Kor, származás és testtömeg

Populációs PK elemzés alapján nem azonosítottak szignifikáns kapcsolatot a jóslott steady-state expozíció és a beteg kora, származása és testtömege között. A populációs PK vizsgálatba bevont betegek kora 21 és 86 év között volt (58% < 65 éves, 31% 65–74 éves és 11% > 75 éves), 82%-uk kaukázusi, a testtömegük pedig 41 és 171 kg között volt (73%-uk testtömege volt 60 kg felett).

Májkárosodás

Populációs PK elemzést végeztek a májkárosodás rukaparib clearance-re gyakorolt hatásának értékelésére naponta kétszer 600 mg rukaparibot kapó betegeknél. Nem figyeltek meg klinikailag fontos eltérést 34 enyhe májkárosodott (összes bilirubin \leq ULN és GOT > ULN vagy összes bilirubin > 1,0–1,5 \times ULN és bármilyen GOT) beteg esetében 337 normális májfunkcióval rendelkező beteghez képest. A rukaparib farmakokinetikáját közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (N = 8, National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group kritériumok; összbilirubin > 1,5 – \leq 3 \times ULN) felmérő vizsgálatban a rukaparib AUC-értéke 45%-kal magasabb volt egyetlen 600 mg-os dózis után, normál májfunkciójú betegekhez (N = 8) viszonyítva. A C_{max} vagy t_{max} hasonló volt a két csoportban. Nem állnak rendelkezésre adatok a súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Rukaparibbal formális vizsgálatot nem végeztek vesekárosodott betegeknél. Populációs PK-elemzést végeztek a vesekárosodás rukaparib-clearance-re gyakorolt hatásának értékelésére naponta kétszer 600 mg rukaparibot kapó betegeknél. Enyhe vesekárosodásban szenvedő (N=149; CLcr 60 és 89 ml/perc között a Cockcroft–Gault-módszerrel megbecsülve) és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (N=76; CLcr 30 és 59 ml/perc között) betegek körülbelül 15%-kal, illetve 33%-kal magasabb steady-state AUC-értéket mutattak a normál vesefunkcióval (N=147; CLcr nagyobb vagy egyenlő 90 ml/perc) rendelkező betegekhez képest. A rukaparib farmakokinetikai jellemzői kevesebb mint 30 ml/perc CLcr értékkel rendelkező vagy dialízisen lévő betegeknél nem ismertek (lásd 4.2 pont).

5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

Oralis rukaparibbal végzett nemklinikai toxikológiai vizsgálatokban kapott eredmények általában konzisztensek voltak a klinikai vizsgálatokban megfigyelt nemkívánatos eseményekkel. Legfeljebb

3 hónap időtartamú, patkányokkal és kutyákkal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban a célszervek a gastrointestinalis, a haematopoieticus és a lymphopoieticus rendszerek voltak. Ezek az eredmények azon expozícióknál fordultak elő, amelyek a javasolt dózissal kezelt betegeknek megfigyeltek alattiak, és ezek nagyban reverzibilisek voltak az adagolás abbahagyása utáni 4 héten belül.

In vitro, a rukaparib IC₅₀ értéke az emberi éter-go-go-hoz kapcsolt génnel (hERG) szemben 22,6 µM, ami körülbelül 13-szor magasabb, mint a C_{max} a javasolt dózist kapó betegeknek.

A rukaparib intravénás adagolása a patkányokon és a kutyákon magas (5,4–7,3-szer magasabb, mint a betegeknek) C_{max}-értékeknek kardialis hatásokat váltott ki, de alacsonyabb (1,3–3,8-szer magasabb, mint a betegeknek) C_{max}-értékeknek nem. A rukaparib orális adagolásakor nem észleltek kardialis hatásokat ismételt dózisu toxikológiai vizsgálatokban a betegeknek megfigyelt rukaparib C_{max}-értékhez hasonló esetben. Bár az orális adagolás után nem észleltek kardialis hatásokat, az intravénás vizsgálatokban kapott és a biztonsági határokra vonatkozó megállapítások alapján a betegeknek kardialis hatások nem zárhatók ki a rukaparib orális adagolásakor.

Karcinogenitás

A rukaparibbal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Genotoxicitás

A rukaparib nem volt mutagén egy bakteriális reverz mutációs (Ames) vizsgálatban. A rukaparib strukturális kromoszomális aberrációkat indukált az *in vitro* humán limfocita kromoszomális aberrációs vizsgálatban.

Reproduktív toxicitás

Egy patkányokkal végzett embrió-magzatfejlődési vizsgálatban a rukaparib posztimplantációs veszteséggel társult körülbelül a humán AUC 0,04-szoros expozíciójánál a javasolt dózissal.

Termékenységi vizsgálatokat a rukaparibbal nem végeztek. Nem figyeltek meg a hím és nőstény termékenységre gyakorolt hatásokat 3 hónapos általános toxicitási vizsgálatokban patkányoknál és kutyáknál 0,09–0,3-szeres humán AUC-expozícióknál a javasolt dózissal. Egy potenciális kockázat nem zárható ki a megfigyelt biztonsági tartomány alapján. Ezenkívül a hatásmechanizmus alapján a rukaparib ronthatja a humán termékenységet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
nátrium-keményítő-glikolát (A típus)
szilícium-dioxid, vízmentes kolloid
magnézium-sztearát

Rubraca 200 mg filmtabletta

Tablettabevonat

polivinil-alkohol (E1203)
titán-dioxid (E171)
macrogol 4000 (E1521)

talkum (E553b)
brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
indigo carmine aluminium lake (E132)

Rubraca 250 mg filmdoboz

Tablettabevonat

polivinil-alkohol (E1203)
titán-dioxid (E171)
macrogol 4000 (E1521)
talkum (E553b)

Rubraca 300 mg filmdoboz

Tablettabevonat

polivinil-alkohol (E1203)
titán-dioxid (E171)
macrogol 4000 (E1521)
talkum (E553b)
sárga vas-oxid (E172)

6.2. Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4. Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE palack, polipropilén (PP) indukciós tömítő zárással, amely 60 tablettát tartalmaz. Minden kartondobozban egy palack van.

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. május 24.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. március 04.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **A forgalomba hozatalt követő intézkedések elvégzésére vonatkozó kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalomba hozatalt követő hatékonysági vizsgálatok: A rukaparib fenntartó kezelés platinaalapú kemoterápiára (teljesen vagy részlegesen) reagáló, recidiváló, high grade epitheliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális daganat esetében való hatásosságának további vizsgálata céljából a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CO-338-014 III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálat teljes túlélésre vonatkozó végső elemzését és a PFS2-re, a kemoterápiamentes szakaszra, valamint a jelenlegi daganatellenes kezelés kezdési idejére vonatkozó, aktualizált elemzéseket.	2022. december 31.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rubraca 200 mg filmtabletta
rukaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1250/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Tétel

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rubraca 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rubraca 200 mg tableta
rukaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1250/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Tétel

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rubraca 250 mg filmtabletta
rukaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1250/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Tétel

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rubraca 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rubraca 250 mg tableta
rukaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1250/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Tétel

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rubraca 300 mg filmtabletta
rukaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1250/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Tétel

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rubraca 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**PALACK CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Rubraca 300 mg tableta
rukaparib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1250/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Tétel

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rubraca 200 mg filmtabletta
Rubraca 250 mg filmtabletta
Rubraca 300 mg filmtabletta
rukaparib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rubraca, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rubraca szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rubraca-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rubraca-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rubraca, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a Rubraca, és hogyan működik?

A Rubraca hatóanyaga a rukaparib. A Rubraca egy rákellenes gyógyszer, amely PARP (poli-adenozin-difoszfát-ribóz-polimeráz) inhibitoraként is ismert.

A BRCA nevű génben változásokkal (mutációkkal) rendelkező betegeknél több ráktípus kialakulásának veszélye áll fenn. A Rubraca a sejtek pusztulását okozza egy olyan enzim blokkolásával, amely javítja DNS-t a daganatos sejtekben.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rubraca?

A Rubraca a petefészekrák egy típusának kezelésére alkalmazható. Azután alkalmazzák, hogy a rák reagált a korábbi kemoterápiás kezelésekre.

A Rubraca közvetlenül a rákos daganat zsugorodását eredményező kemoterápiás kezelés után, fenntartó kezelésre való.

2. Tudnivalók a Rubraca szedése előtt

Ne szedje a Rubraca-t

- ha allergiás a rukaparibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.

Amennyiben nem biztos benne, kérdezze meg a kezelőorvosát, a gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a Rubraca szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rubraca szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vérvizsgálatokat végez a vérszámok ellenőrzése érdekében:

- a Rubraca-kezelés előtt;
- havonta a Rubraca-kezelés alatt.

Ezt azért teszi, mert a rubraca az alábbiak alacsony vérszámát okozhatja:

- vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy trombociták. További információkért lásd 4. pont. Az alacsony vérszám jelei és tünetei a láz, a fertőzés, a véraláfutás vagy a vérzés.
- az alacsony vérszám lehet súlyos csontvelőprobléma jele is – például mielodiszplastikus-szindróma (MDS) vagy akut mieloid leukaemia (AML). Kezelőorvos megvizsgálhatja a csontvelőjét, hogy ellenőrizze a problémákat.

Kezelőorvosa hetente is végezhet tesztek, ha sokáig alacsony a vérszáma. Leállíthatják a Rubraca-kezelést, amíg a vérszámai nem javulnak.

Legyen óvatos a közvetlen napfényvel

Könnyebben leég a Rubraca-kezelés alatt. Ez azt jelenti, hogy:

- a Rubraca szedése alatt tartsa magát távol a közvetlen napfénytől és ne szoláriumozzon;
- viseljen olyan ruházatot, amely fedi a fejét, karjait és lábait;
- használjon napvédő krémet és ajakbalzsamot, amelyek 50-es vagy magasabb fényvédő faktorosak (sun protection factor, SPF).

Tünetek, amelyekkel tisztában kell lennie

Beszéljen a kezelőorvosával, ha rosszul van (émelyeg), rosszul volt (hányt), hasmenése vagy hasi fájdalma volt. Lehetnek olyan jelei és tünetei a Rubraca-nak, amely a gyomrát vagy a beleit érinti.

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek a Rubraca nem adható. Ezt a gyógyszert nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Rubraca

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ennek oka, hogy a Rubraca hatással lehet arra, ahogyan más gyógyszerek működnek. A Rubraca működésére is hatással lehetnek más gyógyszerek.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- antikoaguláns gyógyszerek, amelyek segítik a szabad véráramlást – például warfarin;
- görcsoldó gyógyszerek a rohamok és epilepszia kezelésére – például fenitoin;
- a vér koleszterinszintjének csökkentésére használt gyógyszerek – például rozuvasztatin;
- gyomorproblémák kezelésére használt gyógyszerek – például ciszaprid, omeprazol;
- az immunrendszert szuppressáló gyógyszerek – például ciklosporin, szirolimusz vagy takrolimus;
- migrén és fejfájás kezelésére használt gyógyszerek – például dihidroergotamin vagy ergotamin;
- a súlyos fájdalom kezelésére használt gyógyszerek – például alfentanil vagy fentanil;
- kontrollálatlan mozgások vagy mentális rendellenességek kezelésére használt gyógyszerek – például pimozid;

- vércukorszint csökkentésére és cukorbetegség (diabetes) kezelésére használt gyógyszerek – például metformin;
- szabálytalan szívritmus kezelésére használt gyógyszerek – például digoxin vagy kinidin;
- allergiás reakciók kezelésére használt gyógyszerek – például asztemizol vagy terfenadin;
- aluszékonyságot vagy álmoságot okozó gyógyszerek – például midazolam;
- az izmok nyugtatására használt gyógyszerek – például tizanidin;
- asztma kezelésére használt gyógyszerek – például teofillin.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével.

Terhesség

- A Rubraca nem ajánlott terhesség alatt. Ennek oka, hogy károsíthatja a meg nem született csecsemőt.
- A fogamzóképes nőknél javasolt terhességi tesztet végezni a Rubraca-val folytatott kezelés megkezdése előtt.

Szoptatás

- A szoptatás tilos a Rubraca-kezelés alatt és az utolsó adag bevétele után két hétig. Ennek oka, hogy nem ismert, hogy a rukaparib bekerül-e az anyatejbe.

Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes nők kötelesek hatékony fogamzásgátlást alkalmazni:
 - a Rubraca-kezelés alatt és
 - 6 hónapig az utolsó adag Rubraca bevétele után.

Erre azért van szükség, mert a rukaparib befolyásolhatja a magzatot.

- Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a leghatékonyabb fogamzásgátló módszerekről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rubraca befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Legyen óvatos, ha fáradtnak vagy rosszul érzi magát (émelyeg).

A Rubraca nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Rubraca-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell bevenni?

- A szokásos javasolt adag napi kétszer 600 mg. Ez azt jelenti, hogy összesen napi 1200 mg-ot vesz be. Ha Önnél bizonyos mellékhatások jelentkeznek, akkor kezelőorvosa kisebb adagot javasolhat, vagy időlegesen felfüggesztheti kezelését.
- A Rubraca 200 mg-os, 250 mg-os vagy 300 mg-os tablettákban kapható.

A gyógyszer szedése

- Vegye be a tablettákat egyszer reggel és egyszer este, körülbelül 12 órás eltéréssel.
- A tablettákat étkezéstől függetlenül szedheti.

- Ha rosszul érzi magát (hány) a Rubraca bevétele után, ne vegyen be extra adagot. A szokásos időben vegye be a következő adagot.

Ha az előírtnál több Rubraca-t vett be

Ha a szükségesnél több tablettát vett be, rögtön mondja el a kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Lehet, hogy orvosi segítségre lesz szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a Rubraca-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot. Majd a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rubraca szedését

- Fontos, hogy minden nap szedje a Rubraca-t - amíg kezelőorvosa felírja Önnek.
- Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy először a kezelőorvosával nem beszélne.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Rögtön mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatásokat észleli, sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- légszomj, fáradtság, sápadt bőr vagy gyors szívverés - ezek jelei lehetnek az alacsony vörösvértestszámoknak (anaemia);
- vérzés vagy véraláfutás a szokásosnál hosszabb ideig, ha megsérti magát – ezek jelei lehetnek az alacsony trombocitaszámoknak (trombocitopénia);
- láz vagy fertőzés - ezek jelei lehetnek az alacsony fehérvérsejtszámnak (neutropenia).

Egyéb mellékhatások között vannak a következők:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- hányinger;
- fáradtságérzés;
- hányás;
- hasi fájdalom;
- az ételek ízlelésében bekövetkező változások;
- kóros vérvizsgálati eredmény – a májenzimsszintek emelkedése;
- étvágytalanság;
- hasmenés;
- kóros vérvizsgálati eredmény - a vér kreatininszintjének növekedése;
- légzési nehézség;
- szédülés;
- leégés a napon;
- gyomorégés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- magas koleszterinszint;
- kiszáradás;
- viszketés;

- allergiás reakció (pl. az arc és a szemek duzzanata;
- kiütés;
- bőrpír, duzzanat és fájdalom a tenyéren és/vagy a talpakon;
- piros foltok a bőrön;
- bélelzáródás; súlyos csontvelőbetegség, például „myelodysplasiás-szindróma” (MDS) vagy „akut myeloid leukaemia” (AML) (lásd 2. pont).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rubraca-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A palackon és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rubraca?

- A készítmény hatóanyaga a rukaparib.

Rubraca 200 mg filmtabletta: Minden filmtabletta 200 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilátot tartalmaz.

Rubraca 250 mg filmtabletta: Minden filmtabletta 250 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilátot tartalmaz.

Rubraca 300 mg filmtabletta: Minden filmtabletta 300 mg rukaparibnak megfelelő rukaparib-kamszilátot tartalmaz.

- Egyéb összetevők:

- Tabletta tartalma: mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát (A típus), vízmentes koloid szilícium-dioxid és magnézium-sztearát.
- Tablettabevonat:
 - Rubraca 200 mg filmtabletta: polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), macrogol 4000 (E1521), talkum (E553b), brilliant blue FCF alumínium lake (E133) és indigó carmine alumínium lake (E132).
 - Rubraca 250 mg filmtabletta: polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), macrogol 4000 (E1521) és talkum (E553b).
 - Rubraca 300 mg filmtabletta:

polivinil-alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), macrogol 4000 (E1521), talkum ((E553b) és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Rubraca külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Rubraca 200 mg-os filmtabletta kék, kerek filmtabletta egyik oldalán „C2” jelöléssel.
- A Rubraca 250 mg-os filmtabletta fehér, gyémántalakú filmtabletta egyik oldalán „C25” jelöléssel.
- A Rubraca 300 mg-os filmtabletta sárga, ovális filmtabletta egyik oldalán „C3” jelöléssel.

A Rubraca műanyag palackokban van. Mindegyik palackban 60 filmtabletta található.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Clovis Oncology Ireland Ltd.

1st Floor

Building Two

The Green

Dublin Airport Central

Dublin Airport

Swords

Co. Dublin

K67 E2H3

Írország

Gyártó

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA

Egyesült Királyság

vagy

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).