

**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 olyan előrehaladott (FIGO III. és IV. stádiumú), high grade epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritoneum-carcinomában szenvedő felnőtt betegek monoterápiás fenntartó kezelésére javallott, akik az elsővonalbeli platinaalapú kemoterápia befejezését követően (teljesen vagy részlegesen) reagálnak a kezelésre.

A Rubraca a platinaalapú kemoterápiára (teljesen vagy részlegesen) reagáló, platinaszenzitív,

recidiváló, high grade epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritoneum-carcinómában szenvedő felnőtt betegek monoterápiás fenntartó kezelésére javallott.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

### Adagolás

A Rubraca ajánlott dózisa naponta kétszer 600 mg, 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.

#### *A kezelés időtartama*

##### Előrehaladott petefészek-daganat elsővonalbeli fenntartó kezelése:

A betegek a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy a kétéves kezelés befejezéséig folytathatják a kezelést.

##### Platinaérzékeny, recidiváló petefészek-daganat fenntartó kezelése:

A betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytathatják a kezelést.

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-oxálacetát-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 dózisának változtatása nélkül vagy a kezelés módosításával (megszakítás és/vagy dóziscsökkentés) kezelhető. A 4. fokozatú reakcióknál 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 tabletta naponta kétszer)
Első dóziscsökkentés	500 mg naponta kétszer (két 250 mg-os tabletta naponta kétszer)
Második dóziscsökkentés	400 mg naponta kétszer (két 200 mg-os tabletta naponta kétszer)
Harmadik dóziscsökkentés	300 mg naponta kétszer (egy 300 mg-os tabletta 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	Májfunkcióteszt-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 ( $\geq 65$  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 mellékhatások mellékhatásokat.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Rubraca biztonságosságát és hatásosságát 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 órás 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.

### Myelodysplasiás szindróma/akut myeloid leukaemia

Myelodysplasiás 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 kb. 6 év 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-HT<sub>3</sub>-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 kezelték. A rukaparibbal kezelt betegek 3,5%-ánál alakult ki súlyos intestinalis obstrukció, halálos kimenetel pedig 1 rukaparibbal kezelt beteg (0,1% alatt) esetén fordult elő. 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 betegekenél kisebb volt az expozíció (lásd 5.3 pont).

## Terhesség és fogamzásgátlás

A terhes nőt 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 reprodukív potenciállal rendelkező nőknél.

## Segédanyagok

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

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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, pimoziid, 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 gyógyszerkészítmények 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 1594, rukaparib-monoterápiával kezelt, petefészek carcinómában szenvedő beteg klinikai vizsgálati adatain alapul. A betegek rukaparib-expozíciójának medián időtartama 7,4 hónap volt.

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, étvágycsökkenés, hasmenés és neutropenia voltak. A mellékhatások többsége enyhe-közepes volt (1. vagy 2. fokozat).

A  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatások a betegek  $>5\%$ -ánál fordultak elő, és azok az anaemia (25%), a GPT-szint megemelkedése (10%), a neutropenia (10%), a kimerültség/asthenia (9%), thrombocytopenia (7%). Az egyetlen, a betegek  $>2\%$ -ánál előforduló súlyos mellékhatás az anaemia volt (5%).

A leggyakrabban dóziscsökkentéshez vagy megszakításhoz vezető mellékhatások az anaemia (23%), a kimerültség/asthenia (15%), a hányinger (14%), a thrombocytopenia (14%), a neutropenia (10%) és a megnövekedett GPT/GOT-szint (10%) voltak. Végleges abbahagyáshoz vezető mellékhatások a betegek 15%-ánál fordultak elő; a leggyakrabban jelentett 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 szervrendszerosztályok szerint

	<b>Mellékhatások</b>	
<b>MedDRA szervrendszeri kategória</b>	<b>Az összes CTCAE fok gyakorisága</b>	<b>3-as és magasabb CTCAE-fokok gyakorisága</b>
<b>Benignus, malignus és nem specifikus (például ciszta és polip) neopláziák</b>	<b>Gyakori</b> Myelodysplasiás szindróma / Akut myeloid leukaemia <sup>a</sup>	<b>Gyakori</b> Myelodysplasiás szindróma / Akut myeloid leukaemia <sup>a</sup>
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Anaemia <sup>b</sup> , Thrombocytopenia <sup>b</sup> , Neutropenia <sup>b</sup> , Leukopenia <sup>b</sup> <b>Gyakori</b> Lymphopenia <sup>b</sup> , Lázás neutropenia	<b>Nagyon gyakori</b> Anaemia <sup>b</sup> , Neutropenia <sup>b</sup> <b>Gyakori</b> Thrombocytopenia <sup>b</sup> , Lázás neutropenia, Leukopenia <sup>b</sup> , Limfopenia <sup>b</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	<b>Gyakori</b> Túlérzékenység <sup>c</sup>	<b>Nem gyakori</b> Túlérzékenység <sup>c</sup>
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Étvágycsökkenés, Megnövekedett vér-kreatininszint <sup>b</sup> , Hypercholesterolaemia <sup>b</sup> <b>Gyakori</b> Kiszáradás	<b>Gyakori</b> Étvágycsökkenés, Kiszáradás, Hypercholesterinaemia <sup>b</sup> <b>Nem gyakori</b> Megnövekedett vér-kreatininszint <sup>b</sup>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Dysgeusia, Szédülés	<b>Nem gyakori</b> Dysgeusia, Szédülés
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Nehézlégzés	<b>Nem gyakori</b> Nehézlégzés
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Hányinger, Hányás, Hasmenés, Dyspepsia, Hasi fájdalom <b>Gyakori</b> Intestinalis obstrukció <sup>d</sup> , Stomatitis	<b>Gyakori</b> Hányinger, Hányás Hasmenés, Hasi fájdalom, Intestinalis obstrukció <sup>d</sup> <b>Nem gyakori</b> Dyspepsia, Stomatitis
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Megnövekedett alanin-aminotranszferáz, Megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz <b>Gyakori</b> Emelkedett transzaminázszint <sup>b</sup>	<b>Gyakori</b> Megnövekedett alanin-aminotranszferáz, Megnövekedett aszpartát-aminotranszferáz <b>Nem gyakori</b> Emelkedett transzaminázszint <sup>b</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Fotoszenzitivitási reakció, Bőrkiütés <b>Gyakori</b> Maculo-papularis kiütés, Palmo-plantaris erythroderma-szindróma	<b>Nem gyakori</b> Fotoszenzitivitási reakció, Bőrkiütés, Maculo-papularis kiütés, Palmo-plantaris erythroderma-szindróma

	szindróma, Erythema	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	<b>Nagyon gyakori</b> Kimerültség <sup>e</sup> , Láz	<b>Gyakori</b> Kimerültség <sup>e</sup> <b>Nem gyakori</b> Láz

a Az MDS/AML-arány az egy dózis orális rukaparibot kapó, 3025 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 46%, 26%, illetve 21%-ánál. Az anaemia a betegek 2%-ánál, a thrombocytopenia a betegek 1%-ánál abbahagyáshoz vezetett. A betegek 25%-ánál (anaemia), 10%-ánál (neutropenia) és 7%-ánál (thrombocytopenia) fordult elő CTCAE 3. vagy magasabb fokú mellékhatás. A 3. vagy magasabb fokozatú mieloszuppresszió 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 (1,1%) az összes betegnél, beleértve a hosszú távú biztonságossági követést is (az arányt az összes klinikai vizsgálatban legalább egy dózis rukaparibot *per os* kapott, 3025 betegből álló teljes biztonságossági populáció alapján számolták). Az ARIEL3 és ATHENA-MONO placebo-kontrollált, III. fázisú vizsgálatokban az MDS/AML incidenciája a kezelés alatt a rukaparibot kapó betegeknél 1,6%, illetve 0,5% volt. Noha nem számoltak be egy esetről sem a kezelés alatt a placebót kapó betegeknél, hat 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 37%-ánál hányást, 68%-ánál hányingert jelentettek, amelyek általában alacsony fokozatúak voltak (CTCAE 1-2. fok). A hasi fájdalomról (összetett kifejezés, része a hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomorfájdalom) a rukaparibbal kezelt betegek 39%-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 10%-ánál jelentették alacsony fokozatú bőrreakciókként (CTCAE 1. vagy 2. fokozat) és a betegek 0,2%-ánál CTCAE  $\geq 3$ . fokozatúként. A kockázatcsökkentést és -kezelést lásd 4.4 pont.

#### *A szérum-aminotranszferázok (GOT/GPT) szintjének növekedései*

A GOT vagy a GPT szintjének növekedésével összefüggő eseményeket a betegek 39%-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 37%-ánál (minden fokozat) és 10%-ánál ( $\geq$ CTCAE 3. fokozat), emelkedett GOT-szintet a betegek 33%-ánál (minden fokozat) és 3%-ánál ( $\geq$ CTCAE 3. fokozat), illetve emelkedett GPT- és GOT-szintet a betegek 31%-ánál (minden fokozat) és 3%-ánál ( $\geq$ CTCAE 3. fokozat) észleltek. Egyetlen esemény sem elégtette 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 17%-ánál a rukaparib-kezelés első néhány hetében; a betegek 0,6%-ánál 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 (16%) és a memóriaromlás (4%) gyakorisága magasabb volt, mint a  $< 75$  éves betegeknél (sorrendben 16%, 14%, 11% és 1%).

#### *Vesekárosodás*

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CLcr=30-59 ml/perc) néhány 3. vagy magasabb fokú mellékhatás gyakorisága megnövekedett: az anaemia (34%), neutropenia (13%), thrombocytopenia (12%), fáradtság/asthenia (12%) és a GOT- valamint a GPT-szintnövekedés (összesen 12%) gyakorisága magasabb volt, mint a normál veseműködésű betegeknél (CLcr  $> 90$  ml/perc) (23%, 8%, 5%, 7% 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

#### *Az előrehaladott petefészek-daganat elsővonalbeli fenntartó kezelése*

A rukaparib hatásosságát a III. fázisú, kettős vak, multicentrikus ATHENA vizsgálatban értékelték, amelybe 538, olyan előrehaladott petefészek-daganatban (EOC), petevezeték-daganatban (FTC) vagy primer peritoneum-daganatban (PPC) szenvedő beteget vontak be, akik reagáltak az elsővonalbeli platinaalapú kemoterápiára és a műtetre. A kezelésre adott válasz meghatározás szerint: a betegség progressziójának radiológiai vagy CA-125-emelkedésen alapuló (a Gynecological Cancer Intergroup [GCIG] irányelvei szerinti) bizonyítékának hiánya az elsővonalbeli kezelés ideje alatt bármikor; és vagy a RECIST 1.1-es verziója szerint mérhető betegségre utaló bizonyíték hiánya a műtétet követően, ha teljes reszekció történt, vagy válasz (teljes vagy részleges) megléte, ha mérhető betegség volt jelen a műtétet követően és a kemoterápia előtt, vagy GCIG szerinti CA-125-válasz, ha ugyanebben a helyzetben nem mérhető betegség volt jelen.

Minden beteg 4–8 ciklus platinaalapú dublettkezelést kapott (beleértve  $\geq 4$  ciklus platina/taxán-kombinációt). A bevacizumab-kezelés az elsővonalbeli kemoterápia alatt engedélyezett volt, de a fenntartó rukaparib-kezelés alatt nem. Minden beteget az utolsó kemoterápiás ciklus első napjától számított 8 héten belül randomizáltak.

A betegeket 4:1 arányban randomizálták, hogy szájon át naponta kétszer 600 mg rukaparib-tablettát ( $n=427$ ) vagy placebót ( $n=111$ ) kapjanak. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig, illetve legfeljebb 2 évig folytatták. A randomizálást a kemoterápia utáni betegségstátusz (reziduális betegség vs. nincs reziduális betegség), a műtét ütemezése (primer műtét vs. daganateltávolító intervallumműtét) és a biomarkerstátusz alapján rétegezték. A biomarkerstátusz a homológ rekombinációshiány- (HRD) teszttel került meghatározásra; biomarker-pozitív tumornak számított az, amelynél káros tumor BRCA- (tBRCA-) mutáció vagy a tBRCA vad típusa (tBRCAwt)/a heterozigótaság nagymértékű genomikai elvesztése (LOH<sup>high</sup>) volt jelen, biomarker-negatív pedig az a tumor volt, amelynél nem volt jelen HRD, és amelyet tBRCAwt/alacsony genomikai LOH (LOH<sup>low</sup>) jellemezett.

A fő hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (invPFS) volt, amelyet a RECIST (Válaszértékelési kritériumok szolid tumorokban, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1-es verziója szerint értékelték. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a RECIST 1.1-es verziója szerinti teljes túlélés (OS) és objektív válaszadási arány (ORR). Az invPFS, OS és ORR vizsgálatát hierarchikusan végezték: először a HRD-csoportban, majd az ITT-populációban. A randomizálástól a második progresszióig vagy a halálozásig eltelt idő (PFS2) egy további hatásossági végpont volt.

A rukaparibbal kezelt betegek medián életkora 61 év (tartomány: 30–83), a placebót kapó betegeké 62 év (tartomány: 31–80) volt. A Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) szerinti teljesítménystátusz a rukaparibbal kezelt betegek 69%-ánál, míg a placebót kapó betegek 68%-ánál volt 0. A rukaparib- vagy placebo-kezelésre randomizált 538 beteg 75%-a FIGO III. stádiumú, 25%-a IV. stádiumú betegségben szenvedett, és 16%-uk teljes választ mutatott a legutóbbi platinaalapú kezelésre. A rukaparib- vagy placebo-kezelésre randomizált 538 beteg 78%-ának EOC-, 13%-ának FTC- és 9%-ának PPC-betegsége volt, a legtöbb betegnek (>90%) szövettanilag szerózus daganata volt. Az ITT-populációban a betegek által kapott platinaalapú dublett kemoterápia mediánja 6 ciklus volt, és a betegek 17,8%-a kapott bevacizumabot az elsővonalbeli kemoterápia során. A betegek 48,1%-ánál végeztek primer daganateltávolító műtétet, és a betegek 51,9%-a esett át neoadjuváns kemoterápián, majd intervallumműtéten.

Összességében 43%-uknak volt HRD-je (21%-uknál volt kimutatható káros tBRCA-mutáció és 22%-uknál tBRCAwt/LOH<sup>high</sup>), 44%-uk volt HRD-negatív (tBRCAwt/LOH<sup>low</sup>), 12%-uk HRD-státusza

pedig ismeretlen volt.

Az ATHENA statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az invPFS-ben a HRD-csoportban és az ITT-populációban a rukaparib-kezelésre randomizált betegek körében a placebohoz képest. Az invPFS-re vonatkozó eredmények az új daganatellenes kezelésre és a kihagyott vizitekre vonatkozó cenzorálással és anélkül is konzisztensek voltak. A hatásossági eredményeket a 4. Táblázat, valamint az 1. és 2. ábra mutatja.

**4. táblázat. Hatásossági eredmények – ATHENA (vizsgálói értékelés)**

	<b>HRD-csoport<sup>a</sup></b>		<b>ITT-populáció<sup>b</sup></b>	
	<b>Rubraca (n=185)</b>	<b>Placebo (n=49)</b>	<b>Rubraca (n=427)</b>	<b>Placebo (n=111)</b>
<u>PFS<sup>c</sup>-események, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>A PFS mediánértéke hónapokban (95%-os CI)</u>	28,7 (23,0; NR)	11,3 (9,1; 22,1)	20,2 (15,2; 24,7)	9,2 (8,3; 12,2)
<u>Kockázati arány (95%-os CI)</u>	0,47 (0,31; 0,72)		0,52 (0,40; 0,68)	
<u>p-érték<sup>d</sup></u>	0,0005		<0,0001	
<u>OS<sup>e</sup>-események, n (%)</u>	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
<u>Az OS mediánértéke hónapokban</u>	NR	NR	NR	46,2
<u>Kockázati arány (95%-os CI)</u>	0,84 (0,44; 1,58)		0,83 (0,58; 1,17)	
<u>p-érték<sup>d</sup></u>	0,5811		0,2804	

a Az összes káros tBRCA-mutációval rendelkező (n=115) vagy tBRCAwt/LOH<sup>high</sup> (n=119) beteget magában foglalja.

b Minden randomizált beteg.

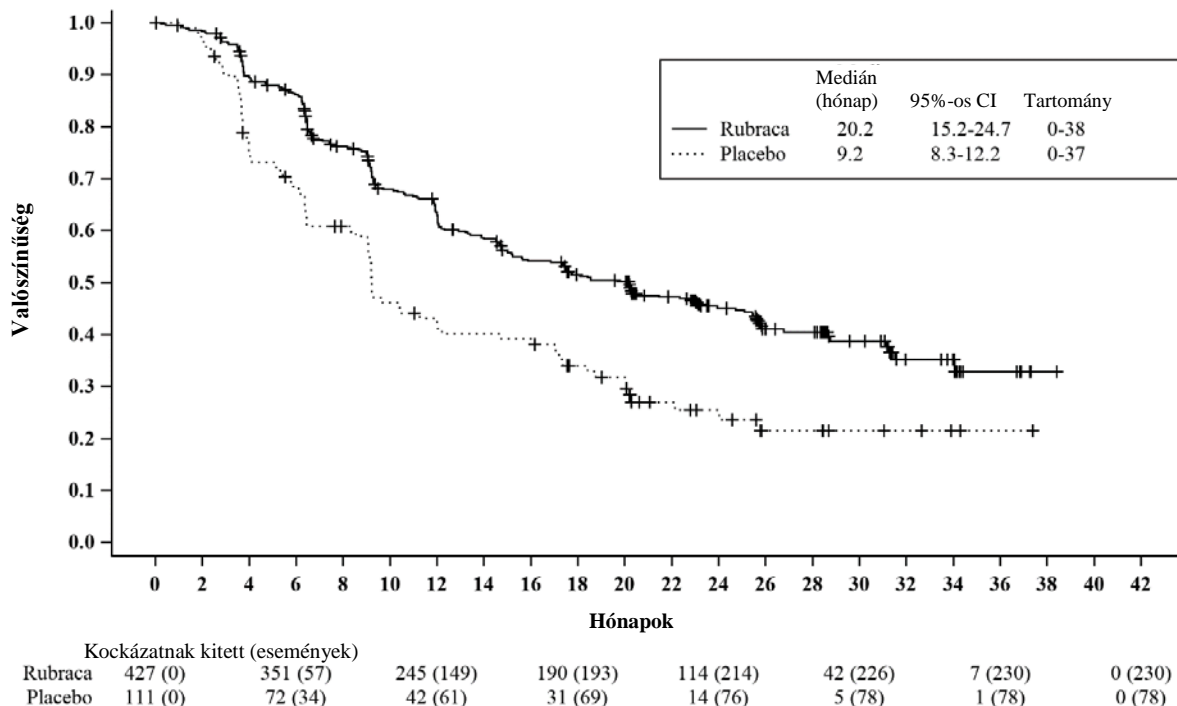
c A medián utánkövetési idő 26 hónap volt a rukaparib- és a placebocar esetén is.

d p-érték a rétegzett logrank teszt alapján.

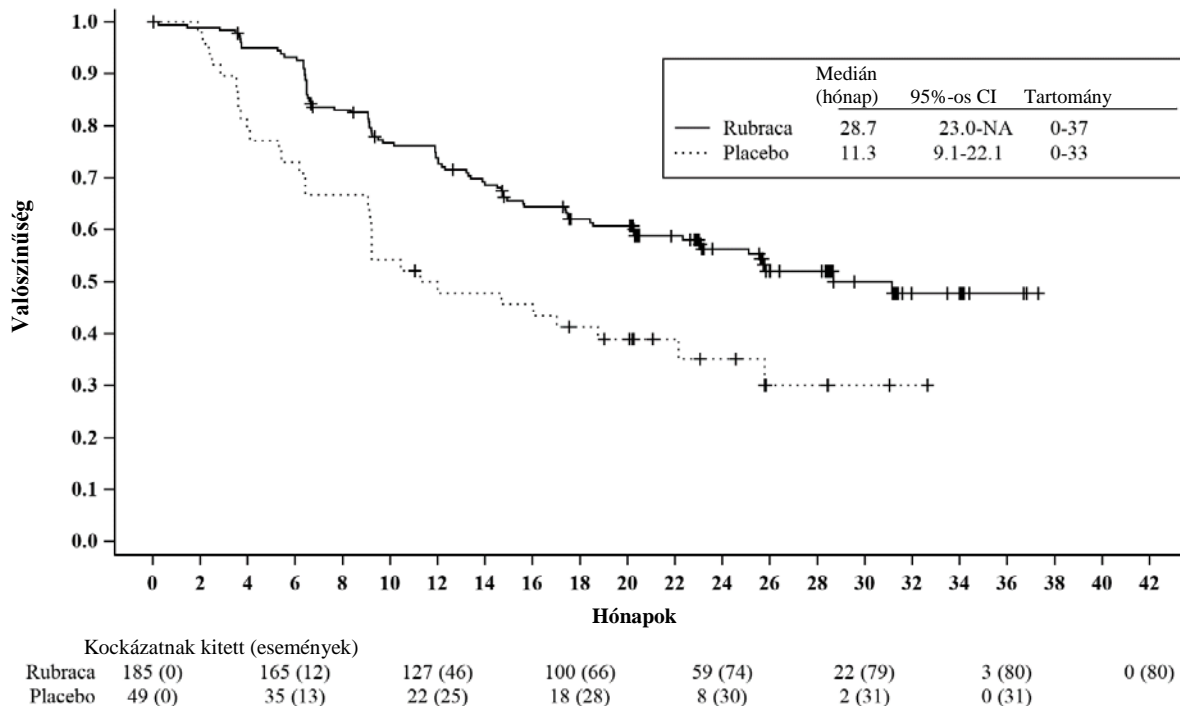
e A második időközi elemzés idején az OS-adatok még nem voltak elégségesek (a betegek 35%-a elhunyt); a medián utánkövetési idő 37 hónap volt a rukaparib- és a placebocar esetén is.

NR: Nem érték el.

1. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi az ATHENA vizsgálatban a vizsgáló értékelése szerint: ITT-populáció



2. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi az ATHENA vizsgálatban a vizsgáló értékelése szerint: HRD-populáció



Alcsoportelemzés (a PFS vizsgálói értékelése)

A HRD-populáción belül a tBRCA-mutációval rendelkező betegek alcsoportjában (n=115) 0,40-os (95%-os CI [0,21; 0,75]) kockázati arányt figyeltek meg. A nem tBRCA/LOH<sup>high</sup>-betegek alcsoportjában (n=119) 0,58-os (95%-os CI [0,33; 1,01]) kockázati arányt mértek. A HRD-negatív alcsoportban (n=238) 0,65-os (95%-os CI [0,45; 0,95]) kockázati arányt figyeltek meg.

## 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 daganatantigén 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 az invPFS volt, amelyet a vizsgáló a RECIST 1.1-es verziója alapján értékelt. A kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpont a PFS vakon végzett, független radiológiai értékelése (blinded independent radiology review, IRR) volt. A másodlagos hatásossági végpontok egyike a teljes túlélés (overall survival, OS) volt.

A rukaparibot kapó betegek átlagéletkora 61 év volt (tartomány: 36–85 év), többségük fehér bőrű volt (80%), és minden beteg 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. Az 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 placebót kapók 23%-a esetében korábbi bevacizumab-terápiáról számoltak be. A demográfiai jellemzők, az alapbetegség karakterisztikája, valamint a kezelési anamnézisek általánosságban véve egyensúlyban voltak a rukaparib- és a placebókar 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 teljesítette az elsődleges végpontját, a placebohoz képest az invPFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a rukaparib-karra randomizált betegeknél az ITT populációban és a HRD- és tBRCA-csoportokban is. Az ITT populációban a belső megtérülési ráta (Internal Rate of Return, IRR) értékelése az elsődleges végpontot támasztotta alá. A PFS-eredményeket az 5. táblázat, valamint a 3. ábra foglalja össze.

### **5. táblázat. ARIEL3 hatásossági eredmények (Az elsődleges celkitűzés [PFS] kimenetének áttekintése)**

Paraméter	Vizsgálói értékelés		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
<b>ITT populáció<sup>a</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0001	
<b>HRD-csoport<sup>c</sup></b>				
Betegek száma, n	236	118	236	118
PFS-események száma, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
PFS, medián időtartam [hónap] (95%-os CI)	13,6 (10,9–16,2)	5,4 (5,1–5,6)	22,9 (16,2–NA)	5,5 (5,1–7,4)
[HR (95%-os CI)	0,32 (0,24–0,42)		0,34 (0,24–0,47)	
p-érték <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0001	
<b>tBRCA-csoport<sup>d</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	<0,0001		<0,0001	
<b>nem BRCA LOH+ csoport</b>				
Betegek száma, n	106	52	106	52
PFS-események száma, n (%)	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 <sup>b</sup>	<0,0001		0,0135	
<b>nem BRCA LOH- csoport</b>				
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 <sup>b</sup>	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 heterozigótáság 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.

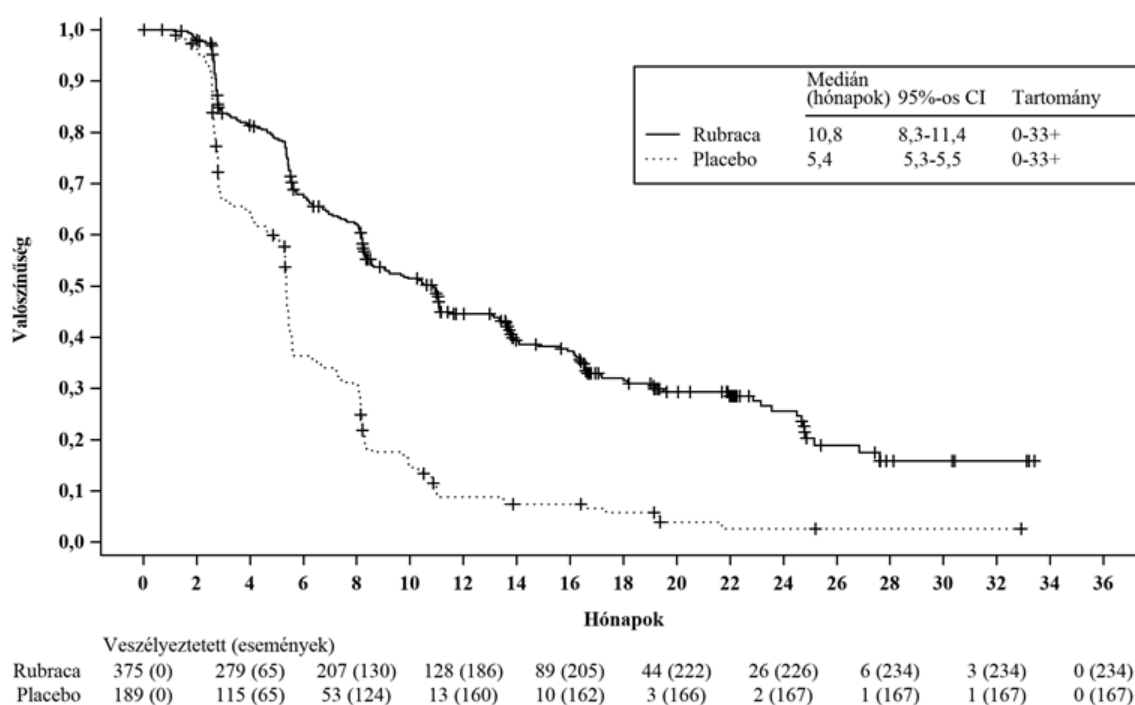
HR: Kockázati arány. Rukaparib esetén <1 érték előnyös.

NA (not achieved): Nem érték el

CI: Konfidenciaintervallum



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



A végső OS-analízis (70%-os érettségnél) idején a kockázati arány (HR) 1,00 (95%-os CI: 0,81-1,22; medián: 36 hónap a rukaparib, vs. 43,2 hónap a placebo esetén) volt az ITT-populációban. A jelentett HR 1,01 (95%-os CI: 0,77–1,32; medián: 40,5 hónap a rukaparib, vs. 47,8 hónap a placebo esetén) volt a HRD-alcsoportban, illetve 0,83 volt (95%-os CI: 0,58–1,19; medián: 45,9 hónap a rukaparib, vs. 47,8 hónap a placebo esetén) volt a tBRCA-alcsoportban. Egy tBRCA-mutációval (nem egymásba ágyazott, nem tBRCA-alpopuláció [LOH+, LOH-, LOH ismeretlen]) rendelkező betegeken végzett kiegészítő alcsoportvizsgálatban az OS HR 1,084 (95%-os CI: 0,841–1,396; medián: 32,2 hónap a rukaparib, vs. 38,3 hónap a placebo esetén) volt. A medián túlélési utánkövetés az összes beteg esetén 77 hónap (6,4 év) volt, 2 naptól 93 hónapig (7,6 év) terjedő hosszú távú utánkövetési végpontokkal.

A végső analízis idején a placecokarba sorolt betegek 89%-a részesült legalább egy későbbi kezelésben, akiknek 46%-a PARP-inhibitort kapott. A rukaparib-karban a betegek 78%-a kapott legalább egy későbbi kezelést.

#### 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 dózsisig (ami 1,4-szerese a jóváhagyott ajánlott dózisnak) terjedő tartományban. A megijósolt 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 vizsgálatainak 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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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 különleges betegcsoportokban

#### *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 dózisos 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  $IC_{50}$ -értéke az emberi éter-go-go-hoz kapcsolt génnel (hERG) szemben 22,6  $\mu$ M, 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)  $C_{max}$ -értéknél nem. A rukaparib orális adagolásakor nem észleltek kardialis hatásokat ismételt dózisos 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 határookra 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 filmdoboz

#### *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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **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. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

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

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• 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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja 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.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**



A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
PAES: Az elsővonalbeli platinaalapú kemoterápia befejezését követően (teljes vagy részleges) választ mutató előrehaladott (FIGO III. és IV. stádiumú), high grade epithelialis ovarium-, petevezeték- vagy primer peritoneum-carcinomában szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésében a rukaparib-monoterápia hatásosságának további vizsgálata érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CO-338-087 III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat végleges OS-elemzését.	2027. június 30.

**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)

Alkalmazás 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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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**

Rubrica 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)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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 Önnél 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) inhibitoroként 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. Fenntartó kezelésként alkalmazzák közvetlenül olyan kemoterápiás kezelés után, ami a daganat zsugorodását eredményezte.

### 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). Kezelőorvosa 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 nappfényvel**

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

- a Rubraca szedése alatt tartsa magát távol a közvetlen nappfénytől 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 szuppresszáló 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 pimizid;
- 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 vörösvértestszámnak (anaemia);
- vérzés vagy véraláfutás a szokásosnál hosszabb ideig, ha megsérti magát – ezek jelei lehetnek az alacsony trombocitaszám (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;
- magas koleszterinszint;
- kiütés;
- fekélyek a szájbán.

- **Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):kiszáradás;
- viszketés;

- allergiás reakció (pl. az arc és a szemek duzzanata);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 betegtájékoztatóban 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 kolloid 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**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Bécs  
Ausztria

**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**

Tel: +32 (0)80070484

**Italia**

Tel: +39 800194716

**Deutschland**

Tel: +49 (0)8005892665

**Nederland**

Tel: +31 (0)8000227859

**España**

Tel: +34 913756230

**Österreich**

Tel: +43 (0)800005924

**France**

Tél: +33 (0)149116680

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 (0)800 0093361

**Ireland**

Tel: +353 1800800704

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

Tel: +353 16950030

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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