

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur
Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur
Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 200 mg af rucaparíb.

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 250 mg af rucaparíb.

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 300 mg af rucaparíb.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Rubraca 200 mg filmuhúðuð tafla

Blá, 11 mm, hringlaga filmuhúðuð tafla, auðkennd með „C2”.

Rubraca 250 mg filmuhúðuð tafla

Hvít, 11 x 15 mm, demantslaga filmuhúðuð tafla, auðkennd með „C25”.

Rubraca 300 mg filmuhúðuð tafla

Gul, 8 x 16 mm, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla, auðkennd með „C3”.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rubraca er ætlað til staklyfsmeðferðar við viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með plátínunæmt, endurtekið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu af háu stigi sem hafa sýnt svörun (fulla svörun eða hlutasvörun) við krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á plátínulyfi.

Rubraca er ætlað til staklyfsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með plátínunæmt, endurkomið eða ágengt, BRCA stökkbreytt (kímlínu og/eða líkamsfrumu), þekjuvefskrabbamein á háu stigi í

eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið í lífhimnu sem hafa gengist undir tvær eða fleiri krabbameinslyfjameðferðir byggðar á platínulyfi og sem þola alls ekki frekari krabbameinslyfjameðferðir byggðar á platínulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með rucaparíb skal hafin og fara fram undir handleiðslu læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Greining á BRCA stökkbreytingu

Engin þörf er á BRCA-prófun fyrir notkun Rubraca ef um er að ræða viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurtekið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið í lífhimnu af háu stigi sem hafa sýnt fulla svörun eða svörun að hluta til við krabbameinslyfjameðferð byggða á platínulyfi.

Áður en notkun Rubraca er hafin sem meðferð við endurteknu eða ágengu þekjuvefskrabbameini í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomnu í lífhimnu skulu sjúklingar hafa staðfesta greiningu á kímlínu- eða líkamsfrumustökkbreytingu á brjóstakrabbameinsgeni 1 (BRCA1) eða brjóstakrabbameinsgeni 2 (BRCA2) úr viðurkenndu prófi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 600 mg af rucaparíb tvisvar á dag, sem samsvarar 1.200 mg daglegum skammti, þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða of miklar.

Ef um er að ræða viðhaldsmeðferð skulu sjúklingar hefja viðhaldsmeðferð með Rubraca ekki síðar en 8 vikum eftir síðasta skammtinn af krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á platínulyfi.

Ef sjúklingur kastar upp eftir að hafa tekið Rubraca inn ætti hann ekki taka skammtinn aftur heldur bíða eftir næsta ráðgerða skammti.

Gleymdir skammtar

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt skal hann næst taka lyfið samkvæmt næsta áætlaða skammti.

Aðlögun skammtastærða vegna aukaverkana

Hægt er að hafa stjórn á aukaverkunum með því að gera tímabundið hlé á gjöf skammta og/eða minnka skammta vegna í meðallagi alvarlegra til alvarlegra aukaverkana (þ.e. CTCAE stig 3 eða 4) svo sem daufkyrningafæðar, blóðleysi og blóðflagnafæðar.

Hækkun lifrartransamínasa (aspartat amínótransferasa (ASAT) og/eða alanín amínótransferasa (ALAT)) kemur fram snemma í meðferðinni og er yfirleitt tímabundin. Hægt er að hafa stjórn á 1.-3. stigs hækkun í ASAT/ALAT án þess að breyta skammti rucaparíbs eða með því að breyta skammti rucaparíbs (hlé og/eða minnkun skammta). Breyta þarf meðferð ef 4 stigs aukaverkanir koma fram (sjá töflu 2).

Hægt er að hafa stjórn á öðrum í meðallagi alvarlegum til alvarlegum aukaverkunum sem tengjast ekki blóði, til dæmis ógleði og uppköstum, með því að gera tímabundið hlé á gjöf skammta og/eða minnka skammta, ef viðeigandi einkenameðferð dugar ekki.

Tafla 1. Ráðlögð skammtaaðlögun

Minnkun skammts	Skammtur
Upphafsskammtur	600 mg tvisvar á dag (tvær 300 mg töflur tvisvar á dag)
Fyrsta minnkun skammts	500 mg tvisvar á dag (tvær 250 mg töflur tvisvar á dag)
Önnur minnkun skammts	400 mg tvisvar á dag (tvær 200 mg töflur tvisvar á dag)
Priðja minnkun skammts	300 mg tvisvar á dag (ein 300 mg töflur tvisvar á dag)

Tafla 2. Meðferð hækkunar á ASAT/ ALAT af völdum meðferðar

Stig hækkunar á ASAT/ALAT	Meðferð
Stig 3 án annarra einkenna um vanstarfsemi lifrar	Fylgjast skal vikulega með lifrarprófum þar til stigi ≤ 2 er náð að nýju Halda skal áfram notkun rucaparíbs svo lengi sem gallrauði er $< \text{ULN}$ og alkalískur fosfatasi er $< 3 \times \text{ULN}$. Gera skal hlé á meðferð ef ASAT/ALAT gildi lækka ekki niður í stig ≤ 2 innan 2 vikna og síðan skal hefja notkun rucaparíbs á ný a sama eða lægri skammti
Stig 4	Gera skal hlé á notkun rucaparíbs þar til stigi ≤ 2 er náð að nýju; síðan skal hefja notkun rucaparíbs á ný í lægri skammti og fylgjast vikulega með lifrarprófum í 3 vikur

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með að upphafsskammtar séu aðlagðir fyrir aldraða sjúklinga (≥ 65 ára) (sjá kafla 4.8 og 5.2). Hjá sumum öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) er ekki hægt að útiloka aukið næmi fyrir aukaverkunum. Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru 75 ára og eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga stærð upphafsskammts fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Hafa skal náðið eftirlit með lifrarstarfsemi og aukaverkunum hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. heildargallrauði > 3 sinnum ULN), þess vegna er ekki mælt með rucaparíb fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga stærð upphafsskammts fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr innan við 30 ml/mín.), þess vegna er ekki mælt með rucaparíb fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Aðeins má nota rucaparíb hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ef hugsanlegur ávinningur vegur meira en áhætta. Fylgjast skal grannt með nýrnastarfsemi sjúklinga með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hugsanlegum aukaverkunum.

Börn

Öryggi og verkun Rubraca fyrir börn eða unglunga yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Rubraca er ætlað til inntöku og það má taka með eða án matar. Skammtana skal taka með um það bil 12 klukkustunda millibili. Sjá kafla 5.2.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun Rubraca til meðferðar við endurteknu þekjuvefskrabbameini í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða krabbameini sem er frumkomið í lífhimnu hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem hafa áður gengist undir meðferð með PARP-hemli. Þess vegna er ekki mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum sem tilheyra þessum hópi.

Eiturverkun á blóð

Á meðan á rucaparíb meðferð stendur gætir stundum mergbælandi áhrifa (blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð), en þau koma vanalega fyrst fram á 8.-10. viku rucaparíb meðferðar. Hægt er að hafa stjórn á þessum aukaverkunum með hefðbundinni lækni meðferð og/eða aðlögun á skammtastærðum í alvarlegri tilfellum. Ráðlagt er að framkvæma blóðkornatalningu áður en meðferð með Rubraca er hafin og með mánaðar millibili eftir að hún hefst; sjúklingar ættu ekki að hefja meðferð með Rubraca áður en þeir hafa jafnað sig af þeim eiturverkunum á blóð sem fyrri lyfjameðferðir höfðu í för með sér (≤ CTCAE stig 1). Hefja skal stuðningsmeðferð og fara að viðmiðunarreglum stofnana hjá sjúklingum þar sem blóðleysi og daufkyrningafæð koma fram við blóðkornatalningu. Gera á hlé á meðferð með Rubraca eða minnka skammta til samræmis við töflu 1 (sjá kafla 4.2) og fylgjast vikulega með blóðkornatalningu þar til bati fæst. Ef gildin hafa ekki gengið til baka að CTCAE stigi 1 eða betri eftir 4 vikur ætti að vísa sjúklingi til blóðsjúkdómalæknis til frekari rannsóknna.

Mergmisvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Greint hefur verið frá mergmisvexti/bráðu kyrningahvítblæði (MDS/AML), þ.m.t. banvæn tilvik hjá sjúklingum sem fengu rucaparíb. Lengd rucaparíb meðferðar hjá sjúklingum sem fengu MDS/AML var frá því að vera innan við 1 mánuður til u.þ.b. 28 mánuðir.

Ef grunur leikur á MDS/AML skal sjúklingi vísað til blóðsjúkdómalæknis til frekari rannsóknna, þ.m.t. greiningu á beinmerg og blóðprufu fyrir litningarannsóknir. Ef rannsókn vegna langvarandi eiturverkana í blóði staðfestir MDS/AML skal hætta meðferð með Rubraca.

Ljósnaemi

Ljósnaemi hefur verið staðfest hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með rucaparíb. Sjúklingar ættu að forðast að dvelja í beinu sólarljósi, þar sem þeir gætu sólbrunnið fyrir meðan á rucaparíb meðferð stendur. Þegar sjúklingar eru utandyra ættu þeir að nota hatt og hlífðarfatnað og nota sólarvörn og varasalva með sólarvörn hærri en SPF 50.

Eiturverkanir á meltingarfæri

Tilkynningar um eiturverkanir á meltingarfæri (ógleði og uppköst) eru algengar fyrir rucaparíb, en þær eru yfirleitt vægar (CTCAE stig 1 eða 2), en hægt er að hafa stjórn á þeim með því að minnka skammta (sjá töflu 1) eða gera hlé á meðferð. Ógleðistillandi lyf, svo sem 5-HT3 blokkar, dexametasón, aprepítant og fósaprepítant er hægt að nota við ógleði/uppköstum en einnig má íhuga að nota þau sem fyrirbyggjandi meðferð áður en meðferð með Rubraca hefst. Mikilvægt er að meðhöndla þessi tilvik með forvirkum hætti til að koma í veg fyrir langvarandi eða alvarlegri tilvik ógleði/uppkasta sem geta valdið fylgikvillum á borð við vessapurrð eða krafist innlagningar á sjúkrahús.

Eiturverkanir á fósturvísa/fóstur

Byggt á verkunarhætti og niðurstöðum dýrarrannsókna getur Rubraca valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Í æxlunarrannsóknum á dýrum leiddi gjöf rucaparíbs, hjá rottum með fangi, meðan á líffæramyndun stóð, til eiturverkana á fósturvísa/fóstur við útsetningu sem var minni en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta fyrir menn, 600 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.3)

Meðganga/getnaðarvarnir

Upplýsa skal konur um mögulega áhættu fyrir fóstur. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt Rubraca (sjá kafla 4.6). Mælt er með að framkvæmt sé þungunarpróf á konum á barneignaraltri áður en meðferð er hafin.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á rucaparíb

Ekki liggur fyrir hvaða ensím taka þátt í efnaskiptum rucaparíbs. Samkvæmt upplýsingum *in vitro* voru CYP2D6 og að minna marki CYP1A2 og CYP3A4 fær um að brjóta rucaparíb niður. Þó að *in vitro* niðurbrot rucaparíbs með milligöngu CYP3A4 hafi verið hægt, er ekki hægt að útiloka veruleg áhrif CYP3A4 *in vivo*. Sýna ætti varúð við samhliða notkun á öflugum CYP3A4 hemlum eða örvum.

Fram kom að *in vitro* að rucaparíb er hvarfefni P-gp og BCRP. Ekki er hægt að útiloka áhrif P-gp og BCRP hemla á lyfjahvörf rucaparíbs. Mælt er með að varúðar sé gætt þegar rucaparíb er gefið samhliða lyfjum sem eru öflugir P-gp hemlar.

Áhrif rucaparíbs á önnur lyf

Í rannsóknnum á milliverkunum lyfja hjá krabbameinssjúklingum voru áhrif 600 mg rucaparíbs skammts tvisvar sinnum á dag í jafnvægi á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP og P-gp metin með stökum skömmtum af næmum könnunarefnum til inntöku (koffín, S-warfarín, ómeprazol, mídazolam, rosuvastatín og dígoxín, talið í sömu í röð). Áhrif rucaparíbs á lyfjahvörf samsettra getnaðarvarna til inntöku (etinýlestradíól og levónorgestrel) voru einnig metin. Niðurstöðurnar gefa til kynna að rucaparíb er í meðallagi öflugur hemill á CYP1A2 og vægur hemill á CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A. Rucaparíb hamlar að litlu leyti P-gp og hamlar örlítið BCRP í þörmum.

CYP1A2 hvarfefni

Rucaparíb sýndi engin áhrif á C_{max} fyrir koffín en jók lítillega, eða 2,55 sinnum, AUC_{inf} fyrir koffín (90% CI: 2,12; 3,08). Hafa skal í huga að breyta skömmtum við samhliða gjöf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2, sérstaklega fyrir lyf með þröngan lækningarlegan stuðul (t.d. tízanídín, theophyllín), til samræmis við viðeigandi klínískt eftirlit.

CYP2C9 hvarfefni

Rucaparíb jók C_{max} S-warfaríns 1,05 falt (90% CI: 0,99 til 1,12) og $AUC_{0-96klst}$ 1,49 falt (90% CI: 1,40 til 1,58), í þeirri röð. Íhuga á aðlögun skammta við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni CYP2C9 og hafa þröngan lækningarlegan stuðul (t.d., warfarín, phenytóín), ef klínísk gögn segja þar til um. Gæta á varúðar og gera viðbótar INR-mælingar við samhliða gjöf með warfaríni og hafa í huga eftirlit með meðferðargildum phenytóíns, ef það er gefið samhliða rucaparíbi.

CYP2C19 hvarfefni

Rucaparíb jók C_{max} fyrir omeprazol 1,09 falt (90% CI: 0,93 til 1,27) og AUC_{inf} 1,55 falt (90% CI: 1,32 til 1,83). Hættan á klínískt mælanlegum áhrifum lyfjagjafar samhliða prótónpumpuhemlum er að öllum líkindum lítil (sjá kafla 5.2). Ekki er talin þörf á að aðlaga skammta við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni CYP2C19.

CYP3A hvarfefni

Rucaparíb jók C_{max} fyrir midazolam 1,13 falt (90% CI: 0,95 til 1,37) og AUC_{inf} 1,38 falt (90% CI: 1,13 til 1,69). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A og með þröngan lækningarlegan stuðul (t.d. alfentaníl, astemizól, cisapríd, dihydroergotamím, ergotamín, fentanýl, pímozíd, quinídín, sírólímus, tacrólímus, terfenadín). Íhuga má aðlögun skammta, ef klínísk á við byggt á aukaverkunum sem fram koma.

Getnaðarvarnir til inntöku

Rucaparíb jók C_{max} fyrir etinýlestradíól 1,09 falt (90% CI: 0,94 til 1,27) og AUC_{last} 1,43 falt (90% CI: 1,15 til 1,77). Rucaparíb jók C_{max} fyrir levónorgestrel 1,19 falt (90% CI: 1,00 til 1,42) og AUC_{last} 1,56 falt (90% CI: 1,33 til 1,83). Engin skammtaaðlögun er ráðlögð fyrir getnaðarvarnir til inntöku sem gefnar eru samhliða.

BCRP hvarfefni

Rucaparíb jók C_{\max} fyrir rosuvastatín 1,29 falt (90% CI: 1,07 til 1,55) og AUC_{inf} 1,35 falt (90% CI: 1,17 til 1,57). Engin skammtaáðlögun er ráðlögð fyrir lyf sem eru gefin samhliða og eru BCRP hvarfefni.

P-gp hvarfefni

Rucaparíb sýndi engin áhrif á C_{\max} fyrir dígóxín en jók lítillega $AUC_{0-72\text{klst}}$ (90% CI: 1,12 til 1,29) eða 1,20 falt. Ekki er mælt með að aðlaga skammta við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni P-gp.

Milliverkanir á milli rucaparíbs og annarra ensíma og ferja var metin *in vitro*. Rucaparíb er veikur hemill fyrir CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1. Rucaparíb hægði á CYP2B6 í lifrarfrumum manna við útsetningu sem hefur klíniska þýðingu. Rucaparíb er öflugur MATE1 og MATE2-K hemill, miðlungs OCT1 hemill og veikur OCT2 hemill. Hömlun á þessum ferjum gæti dregið úr brotthvarfi metformíns um nýru og minnkað upptöku metformíns í lifur, gæta skal varúðar þegar metformín er gefið samhliða rucaparíb. Klínísk þýðing UGT1A1 hömlunar vegna rucaparíbs er ekki ljós. Gæta ætti varúðar þegar rucaparíb er gefið samhliða UGT1A1 hvarfefnum (þ.e. irinotecan) hjá sjúklingum með UGT1A1*28 (slakir umbrjótar) vegna mögulegrar aukningar á SN-38 útsetningu (virka umbrotsefni írnótékans) og tengdra eiturverkana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barnsburðaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Ráðleggja ætti konum sem eru á barnsburðaraldri að forðast að verða barnshafandi meðan þær fá rucaparíb meðferð. Ráðleggja skal sjúklingum að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir seinasta skammt af rucaparíbi (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun rucaparíb hjá barnshafandi konum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Byggt á verkunarhætti lyfsins og forklínískra upplýsinga getur rucaparíb valdið fósturskaða væri það gefið barnshafandi konum. Rubraca ætti ekki að nota á meðan á þungun stendur nema ef klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með rucaparíbi. Mælt er með að framkvæmt sé þungunarpróf á konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Brjóstgjöf

Engar rannsóknir á dýrum hafa verið gerðar um það hvort rucaparíb skilst út í móðurmjólk. Ekki er vitað hvort rucaparíb/umbrotsefni þess skiljist út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir ungbörn sem eru á brjósti. Rubraca má alls ekki nota á meðan brjóstgjöf stendur.

Þar sem rucaparíp getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstmylkingum, skal ekki hafa börn á brjósti á meðan meðferð með Rubraca stendur og í 2 vikur eftir að síðasti skammtur hefur verið tekinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engin gögn eru til varðandi áhrif rucaparíb á frjósemi í mönnum. Skv. dýraránnsóknunum er ekki hægt að útiloka áhrif á frjósemi sem tengist notkun rucaparíbs (sjá kafla 5.3). Byggt á verkunarhætti þess gæti rucaparíb haft áhrif á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rubraca hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir máttleysi, ógleði eða sundli meðan á Rubraca meðferð stendur að sýna varúð við akstur eða notkun véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Heildar öryggisupplýsingar varðandi rucaparíð eru byggðar á upplýsingum um 937 sjúklinga í klínískum rannsóknum á krabbameini í eggjastökkum sem fengu staklyfsmeðferð með rucaparíði.

Aukaverkanir sem komu fram hjá $\geq 20\%$ af sjúklingum sem fengu meðferð með rucaparíði voru ógleði, þreyta/þróttleysi, uppköst, blóðleysi, kviðverkir, bragðtruflun, hækkun ALAT, hækkun ASAT, minnkuð matarlyst, niðurgangur, blóðflagnafæð og kreatínínhækkun. Meirihluti aukaverkananna voru vægar eða í meðallagi alvarlegar (stig 1 eða 2).

Aukaverkanir af stigi sem var ≥ 3 og komu fram hjá $> 5\%$ af sjúklingum voru blóðleysi (23%), hækkun ALAT (10%), þreyta/þróttleysi (10%), daufkyrningafæð (8%), blóðflagnafæð (6%) og ógleði (5%). Eina alvarlega aukaverkunin sem kom fram hjá $> 2\%$ sjúklinga var blóðleysi (5%). Þær aukaverkanir sem oftast leiddu til minnkunar á skammti eða að hlé væri gert á meðferð voru blóðleysi (20%), þreyta/þróttleysi (18%), ógleði (16%), blóðflagnafæð (15%) og hækkun ALAT/ASAT (10%). Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð á lyfinu var hætt fyrir fullt og allt komu fram hjá 10% sjúklinga og voru blóðflagnafæð, ógleði, blóðleysi og þreyta/þróttleysi algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt fyrir fullt og allt.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt MedDRA líffæraflokkum (SOC) með ákjósanlegu hugtaksorði (PTL). Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3. Tafla sem sýnir aukaverkanir eftir MedDRA líffæraflokkum

	Aukaverkanir	
MedDRA flokkun eftir líffæraakerfum	Tíðni allra CTCAE stiga	Tíðni allra CTCAE af stigi 3 og hærra
Æxli góðkynja, illkynja og ótilgreint (þ.m.t blóðrur og separ)	Algengar Mergmisvöxtur/bráðahvítblæði ^a	Algengar Mergmisvöxtur/bráðahvítblæði ^a
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðleysi ^b , blóðflagnafæð ^b , daufkyrningafæð ^b , Algengar Hvítfrumufæð ^b , eitifrumnafæð ^b Daufkyrningafæð með hita	Mjög algengar Blóðleysi ^b , Algengar Blóðflagnafæð ^b , daufkyrningafæð ^b , Daufkyrningafæð með hita, Hvítfrumufæð ^b Sjaldgæfar Eitifrumnafæð ^b
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minni matarlyst, aukið kreatínín í blóði ^b Algengar Kólesterólhækkun ^b , vessaþurrð	Algengar Minni matarlyst, vessaþurrð Sjaldgæfar Aukið kreatínín í blóði ^b Kólesterólhækkun ^b
Taugakerfi	Mjög algengar Bragðtruflun, sundl	Sjaldgæfar Bragðtruflun, sundl
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	Algengar Andnauð	Sjaldgæfar Andnauð

Meltingarfæri	Mjög algengar Ógleði, uppköst, niðurgangur Meltingartruflun, kviðverkir	Algengar Ógleði, uppköst, Niðurgangur, kviðverkir Sjaldgæfar Meltingartruflun
Lifur og gall	Mjög algengar Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa Alengar Hækkun transamínasa ^b	Mjög algengar Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa Sjaldgæfar Hækkun transamínasa ^b
Húð og undirhúð	Mjög algengar Ljósnaemi, útbrot Algengar Dröfnuörðuútbrot, handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), húðroði	Sjaldgæfar Ljósnaemisviðbrögð, útbrot, dröfnuörðuútbrot, handa-og fótaheilkenni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Þreyta ^c , sóttthiti	Algengar Þreyta ^c Sjaldgæfar Sóttthiti

^a MDS/AML tíðni er byggð á heildarfjölda 1321 sjúklinga sem fengu einn skammt af rucaparíbi til inntöku.

^b Inniheldur niðurstöður frá rannsóknastofum

^c Þar meðtalið þreyta, þróttleysi og svefnhöfgi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkun á blóð

Aukaverkanir á blóð úr öllum CTCAE stigaflokkum sem tilkynnt var um voru blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð hjá 42%, 26% og 16% af sjúklingum, talið í sömu röð. Daufkyrningafæð og blóðleysi leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 1,8% og 2,1% sjúklinga. Aukaverkanir í blóði með CTCAE stig 3 eða hærra komu upp hjá 23% (blóðleysi), 8% (daufkyrningafæð) og 6% (blóðflagnafæð) sjúklinga. Mergbæling með stig 3 eða hærra kom vanalega upp seinna í meðferðinni (eftir 2 eða fleiri mánuði). Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Mergmisvöxtur/bráðahvítblæði

MDS/AML eru alvarlegar aukaverkanir sem eru sjaldgæfar (0,5%) hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og í 28 daga öryggiseftirfylgni, og algengar (1,3%) hjá öllum sjúklingum, þar með talið meðan á langtíma eftirfylgnimeðferð stendur (tíðnin er reiknuð á grundvelli 1321 sjúklings sem fékk að minnsta kosti einn skammt af rucaparíbi til inntöku í öllum klínísku rannsóknunum). Í 3. stigs lykilrannsókninni (ARIEL3) reyndist nýgengi MDS/AML meðan á meðferð stóð hjá sjúklingum sem fengu rucaparíb vera 0,8%. Þótt ekki væri tilkynnt um nein tilvik meðan á meðferð stóð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, var tilkynnt um eitt tilvik meðan á langtíma öryggiseftirfylgni stóð hjá sjúklingi sem hafði fengið lyfleysu. Allir sjúklingarnir voru með þætti sem hjálpuðu hugsanlega til við þróun MDS/AML; í öllum tilvikum höfðu sjúklingarnir áður fengið krabbameinslyfjameðferð byggða á platinulyfi og/eða önnur lyf sem eru skaðleg fyrir DNA. Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Eiturverkanir á meltingarfæri

Tilkynnt var um uppköst og ógleði hjá 42% og 77% sjúklinga, talið í sömu röð. Þær voru yfirleitt á lágu stigi (CTCAE stig 1 til 3). Tilkynnt var um kviðverki (á við um kviðverkir, verki í neðri hluta kviðar og verki í efri hluta kviðar) hjá 40,1% sjúklinga sem fengu rucaparíb en slíkt var einnig mjög algengt hjá (33%) sjúklingum sem fengu lyfleysu, líklega í tengslum við undirliggjandi sjúkdóm. Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Ljósnaemi

Tilkynnt var um ljósnaemi á lágu stigi hjá 13% sjúklinga (CTCAE stig 1 eða 2) og hjá 2 sjúklingum (0,2%) sem \geq CTCAE aukaverkun af stigi 3. Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Aukning amínótransferasa í sermi (ASAT/ALAT)

Aukaverkanir tengdar hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) og aspartat amínótransferasa (ASAT) komu fram hjá 38% (af öllum stigum) og 11% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga. Þessi tilvik komu fram á fyrstu vikunum eftir að rucaparíb meðferð hófst, gengu til baka, og tengdust mjög sjaldan bilirúbín aukningu. Vart varð við hækkun ALAT hjá 34,8% (af öllum stigum) og 9,9% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga, hækkun ASAT hjá 31,4% (af öllum stigum) og 2,8% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga og hækkun ALAT og ASAT hjá 28,6% (af öllum stigum) og 2,1% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga. Engin tilvik náðu viðmiðum um lifrarskaða af völdum lyfja (Hy's law criteria) og hugsanlega þarf að meðhöndla ALAT/ASAT hækkun með því að gera hlé á meðferð og/eða minnka skammta samkvæmt lýsingu í töflu 2 (sjá kafla 4.2). Flestir sjúklingar gátu haldið áfram að taka rucaparíb hvort sem meðferð var haldið áfram eða ekki og án endurkomu frávíka á lifrarprófum af stigi \geq 3.

Aukning kreatíníns í sermi

Aukning kreatíníns í sermi kom fram hjá 20% sjúklinga, aðallega lítilvæg til miðlungs (CTCAE stig 1 eða 2), á fyrstu vikunum eftir að rucaparíb meðferð hófst. Fjórir (0,4%) sjúklingar tilkynntu um aukaverkun af CTCAE stigi 3. Aukning kreatíníns á meðan á meðferð með rucaparíb stendur gæti orsakast af hömlun á nýrnaferjunum MATE1 og MATE2-K (sjá kafla 4.5). Þessi aukning kreatíníns í sermi var einkennalaus.

Aldraðir

Hjá sjúklingum \geq 75 ára jókst tíðni nokkurra aukaverkana: hækkun kreatíníns í blóði (32%), sundl (20%), kláði (15%) og minnstruflun (4%) komu oftast fram en hjá sjúklingum $<$ 75 ára (18%, 15%, 9% og 1%, í þeirri röð).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CLcr sem nam 30-59 ml/mín.) jókst tíðni sumra aukaverkana: Blóðleysi af stigi 3 eða 4 (31%), blóðflagnafæð af stigi 3 eða 4 (12%) og þreyta/þróttleysi af stigi 3 (15%) komu oftast fram hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CLcr $>$ 59-80 ml/mín.) eða eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr $>$ 80 ml/mín.) (21%, 5% og 8%).

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf rucaparíb hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er til staðar vegna ofskömmunar á Rubraca, og einkenni ofskömmunar eru ekki þekkt. Ef grunur vaknar um ofskömmun skulu lækna fylgja almennum stuðningsreglum og gefa meðferð í samræmi við einkenni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XK03

Verkunarháttur og lyfhrif

Rucaparíb er hemill fyrir fjöl(ADP-ríbósa) pólýmerasa (PARP) ensím, þ.m.t. PARP-1, PARP-2 og PARP-3, sem gegna hlutverki í DNA viðgerðum. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að frumudrepandi áhrif rucaparíbs hafa í för með sér hömlun á virkni PARP ensíma og stöðvun á PARP-DNA samstæðum sem leiða til DNA skemmda, stýrðs frumudauða og frumudauða.

Sýnt hefur verið fram á að rucaparíb *in vitro* og *in vivo* hefur æxlisdrepandi virkni á BRCA stökkbreyttar frumulínur með ferli sem er kallað samverkandi dráp en ferlið krefst þess að tvö DNA viðgerðarefnaferli vanti til að fruman drepist. Auknar eiturverkanir á frumur og aukin æxlishefjandi virkni af völdum rucaparíbs komu fram í frumulínum sem skorti BRCA1/2 og öðrum DNA-viðgerðargenum. Sýnt hefur verið að rucaparíb dregur úr æxlisvexti í músalíkönnum með ósamgeni ágræðslu krabbameins úr mönnum, hvort sem BRCA skortir eða ekki.

Klínísk verkun

Viðhaldsmeðferð vegna endurtekens krabbameins í eggjastokkum

Verkun rucaparíbs var rannsökuð í ARIEL3, tvíblindri, fjölsetra klínískri rannsókn þar sem 564 sjúklingum með endurkomið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið í lífhimnu sem höfðu sýnt fulla svörun eða svörun að hluta til við krabbameinslyfjameðferð sem byggð var á platínulyfi var slembiraðað (2:1) til að fá Rubraca töflur með 600 mg til inntöku tvisvar á dag (n=375) eða lyfleysu (n=189). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Allir sjúklingarnir höfðu sýnt svörun (fulla eða að hluta til) við síðustu krabbameinslyfjameðferð sem byggð var á platínulyfi og voru með krabbameinsmótefnavaka 125 (CA-125) undir eðlilegum efri mörkum (ULN). Sjúklingum var slembiraðað innan 8 vikna eftir að krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi lauk og notkun annarrar viðhaldsmeðferðar var ekki leyfð. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið rucaparíb eða meðferð með öðrum PARP hemli áður. Slembiröðunin var lagskipt eftir bestu svörun við síðustu platínumeðferð (full eða að hluta til), tíma fram að versnun eftir næstsíðustu meðferð með platínulyfi (6 til ≤ 12 mánuðir og > 12 mánuðir) og lífmerkjum hvað varðar æxli (tBRCA, skert samstæð endurröðun önnur en BRCA [nbHRD] og neikvæð lífmerki).

Aðal verkunarniðurstaðan var lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila (invPFS), en hún var metin samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), útgáfu 1.1 (v1.1). Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðu blinduðu mati geislafræðinga (BIR) var mikilvæg aukaleg verkunarniðurstaða.

Meðalaldur var 61 ár (á bilinu 36 til 85); flestir sjúklingarnir voru af hvítum kynstofni (80%) og allir voru með ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistöðu sem nam 0 eða 1. Frumæxlið var að finna í eggjastokkum hjá flestum sjúklingum (84%); flestir sjúklingar (95%) voru með vefjafræðileg einkenni í háluhimnum og greint var frá vefjafræðilegum einkennum hjá 4% sjúklinga. Allir sjúklingar höfðu fengið a.m.k. tvær krabbameinslyfjameðferðir byggðar á platínulyfi áður (á bilinu 2 til 6) og 28% sjúklinga höfðu fengið a.m.k. þrjár krabbameinslyfjameðferðir byggðar á platínulyfi áður. Alls sýndu 32% sjúklinga fulla svörun (CR) við síðustu meðferð. Tímabilið án versnunar fram að næstsíðustu meðferð með platínulyfi var 6-12 mánuðir hjá 39% sjúklinga og > 12 mánuðir hjá 61%. 22% sjúklinga sem fengu rucaparíb höfðu áður fengið meðferð með bevacizumabi og það sama átti við um 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Lýðfræðiupplýsingar, sjúkdómseinkenni í upphafi og fyrri meðferðarsaga voru almennt með svipuðu sniði í rucaparíb-armi og lyfleysuarmi.

Enginn sjúklinganna hafði áður fengið meðferð með PARP-hemli. Verkun Rubraca hefur ekki verið rannsökuð við viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með PARP-hemli og ekki er hægt að segja til um hana byggt á fyrirliggjandi upplýsingum.

Vefjasýni úr æxlum hjá öllum sjúklingum (N=564) voru prófuð til þess að ákvarða jákvæða stöðu HRD (skilgreind sem skaðleg stökkbreyting BRCA í æxli [tBRCA] eða mjög skert arfblendni erfðamengis). Blóðsýni úr 94% (186/196) sjúklinga með tBRCA voru metin með blóðrannsókn á

BRCA í kímlínu (gBRCA). Byggt á þeim niðurstöðum voru 70% (130/186) tBRCA sjúklinganna með gBRCA-stökkbreytingu og 30% (56/186) voru með líkamlega BRCA-stökkbreytingu.

ARIEL3 sýndi fram á tölfræðilega marktæka yfirburði hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá rucaparíð samanborið við lyfleysu hjá meðferðarþýðinu og hvað varðar skerta samstæða endurröðun hjá tBRCA-undirhópunum. Mat á hlutfallstíðni nýgengis var í samræmi við aðal endapunkta hjá meðferðarþýðinu . Á þeim tíma sem greining á lifun án versnunar sjúkdóms stóð yfir voru upplýsingar um heildarlifun ekki tilbúnar (í 22% tilfella).

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 4 og á mynd 1.

Tafla 4. Verkunarniðurstöður úr ARIEL3

Breyta	Mat rannsóknaraðila		Mat á hlutfallstíðni nýgengis	
	Rucaparíð	Lyfleysa	Rucaparíð	Lyfleysa
Meðferðarþýði^a				
Sjúklingar, n	375	189	375	189
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (95% CI)	10,8 (8,3; 11,4)	5,4 (5,3-5,5)	13,7 (11,0; 19,1)	5,4 (5,1; 5,5)
HR (95% CI)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
p-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD hópur^c				
Sjúklingar, n	236	118	236	118
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (95% CI)	13,6 (10,9; 16,2)	5,4 (5,1; 5,6)	22,9 (16,2; NA)	5,5 (5,1; 7,4)
HR (95% CI)	0,32 (0,24; 0,42)		0,34 (0,24; 0,47)	
p-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA hópur^d				
Sjúklingar, n	130	66	130	66
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (95% CI)	16,6 (13,4; 22,9)	5,4 (3,4; 6,7)	26,8 (19,2; NA)	5,4 (4,9; 8,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,16; 0,34)		0,20 (0,13; 0,32)	
p-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Hópur með minnkaða jákvæða arfblendni (LOH+) án BRCA				
Sjúklingar, n	106	52	106	52
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (95% CI)	9,7 (7,9; 13,1)	5,4 (4,1; 5,7)	11,1 (8,2; NA)	5,6 (2,9; 8,2)
HR (95% CI)	0,44 (0,29; 0,66)		0,554 (0,35; 0,89)	
p-gildi ^b	< 0,0001		0,0135	
Hópur með minnkaða neikvæða arfblendni (LOH-) án BRCA				
Sjúklingar, n	107	54	107	54
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (95% CI)	6,7 (5,4; 9,1)	5,4 (5,3; 7,4)	8,2 (5,6; 10,1)	5,3 (2,8; 5,5)
HR (95% CI)	0,58 (0,40; 0,85)		0,47 (0,31; 0,71)	
p-gildi ^b	0,0049		0,0003	

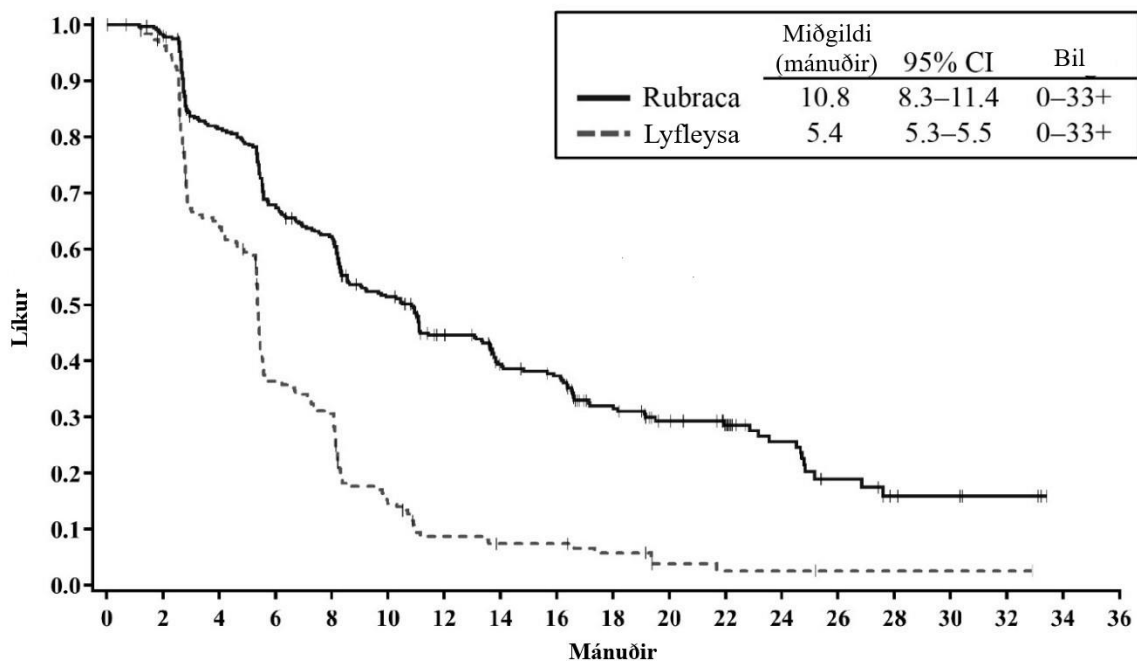
a. Allir slembiraðaðir sjúklingar.

b. Tvíhliða p-gildi

c. HRD felur í sér alla sjúklinga með skaðlega kímlínu, líkamlega BRCA-stökkbreytingu eða stökkbreytingu sem er ekki tBRCA með mjög skerta arfblendni erfðamengis samkvæmt klínískra rannsóknarprófinu.

d. tBRCA felur í sér alla sjúklinga með skaðlega kímlínu eða líkamlega BRCA-stökkbreytingu samkvæmt klínískra rannsóknarprófinu.

Mynd 1. Kaplan-Meier ferlar varðandi lifun án versnunar sjúkdóms í ARIEL 3 samkvæmt mati rannsóknaraðila: Meðferðarþýði



Í hættu (tilvik)

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

Af meðferðarþýðinu (ITT) voru 38% sjúklinga (141/375) í hópnum sem fékk rucaparíb og 35% sjúklinga (66/189) í hópnum sem fékk lyfleysu með mælanlegan sjúkdóm í upphafi. Í könnunargreiningu hjá þessum undirhóp kom fram svörun hjá 18% (95% CI 12% – 26%) sjúklinga (n=26) sem fengu rucaparíb samanborið við 8% (95% CI 3% – 17%) sjúklinga (n=5) sem fengu lyfleysu (tvíhliða p-gildi = 0,0069), þ.m.t. hjá 10 sjúklingum (7%) í hópnum sem fékk rucaparíb sem náðu fullu sjúkdómshléi.

Í tBRCA-hópnum voru 31% sjúklinga (40/130) í hópnum sem fékk rucaparíb og 35% sjúklinga (23/66) í hópnum sem fékk lyfleysu með mælanlegan sjúkdóm í upphafi. Í könnunargreiningu kom fram svörun hjá 38% (95% CI 23% – 54%) sjúklinga (n=15) sem fengu rucaparíb samanborið við 9% (95% CI 1% – 28%) sjúklinga (n=2) sem fengu lyfleysu (tvíhliða p-gildi = 0,0055), þ.m.t. hjá 7 sjúklingum (18%) sem fengu rucaparíb sem náðu fullu sjúkdómshléi.

Meðferð við krabbameini í eggjastokkum með BRCA stökkbreytingu eftir 2 eða fleiri krabbameinslyfjameðferðir

Verkun rucaparíbs var rannsökuð hjá 106 sjúklingum í tveimur fjölsetra, stakarma, opnum klínískum rannsóknum, Study 10 og ARIEL 2, hjá sjúklingum með langt gengið BRCA-stökkbreytt þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða lífhimnu, með versnun sjúkdóms eftir 2 eða fleiri krabbameinslyfjameðferðir (þýðið fyrir meginendapunkt verkunar). Vefjafræði æxlis var af háu stigi í hálahimnu (high grade serous) hjá 91,5% sjúklinga, í legslímhúð hjá 2,8% og af blandaðri vefjafræði hjá 4,7%. Enginn sjúklinganna hafði áður fengið meðferð með PARP-hemli. Niðurstöður staðbundinna BRCA prófa voru þekkt fyrir suma sjúklinganna þegar þeir voru skráðir í rannsóknina. Miðlægt BRCA próf var framkvæmt eftir að sjúklingar höfðu verið skráðir til þátttöku. Allir 106 sjúklingarnir fengu 600 mg af rucaparíb tvisvar á dag. Sjúklingar sem höfðu legið á sjúkrahúsi vegna þarmateppu á síðustu þremur mánuðum fyrir upphaf rannsóknar voru útilokaðir frá þátttöku.

Meginendapunktur verkunar í báðum rannsóknum var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) sem var metið af rannsakanda í samræmi við RECIST útgáfu 1.1. Greining á lifun án versnunar (PFS) var líka framkvæmd.

Sjúklingahópi Study 10 má lýsa á eftirfarandi hátt: miðgildi aldurs 57 ár (frá 42 til 84), hvítir (83%), ECOG færnis skor 0 (62%) eða 1 (38%), langt gengið krabbamein í eggjastokkum (100%), 3 eða fleiri fyrri krabbameinslyfjameðferðir (36%), miðgildi tíma frá greiningu á krabbameini í eggjastokkum (43 mánuðir [tímabil: 6 - 178]) miðgildi tímabils án versnunar frá seinustu platínulyfsmeðferð (8,0 mánuðir [tímabil 6,0 - 116,4]).

Sjúklingahópi ARIEL2, 64 sjúklingum, má lýsa á eftirfarandi hátt: miðgildi aldurs 60 ár (frá 33 til 80), hvítir (75%), ECOG færnis skor 0 (61%) eða 1 (39%), langt gengið krabbamein í eggjastokkum (100%), 3 eða fleiri fyrri krabbameinslyfjameðferðir (78%), miðgildi tíma frá greiningu á krabbameini í eggjastokkum (53 mánuðir [tímabil: 22 - 197]), miðgildi tímabils án versnunar frá seinustu platínulyfsmeðferð (7,6 mánuðir [tímabil 0,7 - 26,5]).

Hjá meginhluta verkunarþýðisins var sjúkdómurinn platínunæmur (n = 79, 74,5%). Hjá öðrum var sjúkdómurinn platínupólinn í upphafi (resistant) (n = 20, 18,9%) eða varð síðar platínupólinn (refractory) (n = 7, 6,6%). Sjúklingar með kímlínu (g)BRCA stökkbreytingu (n = 88, 83,0%) eða líkamsfrumu (somatic) (s)BRCA stökkbreytingu (n = 18, 17,0%) voru teknir með í rannsókninni.

Í undirhópi 79 sjúklinga með platínunæman sjúkdóm var tímabil án versnunar sjúkdóms eftir síðasta skammt platínulyfs ≥ 6 - 12 mánuðir hjá 55 sjúklingum (69,6%) og > 12 mánuðir hjá 24 (30,4%) sjúklingum. Sjúklingarnir með platínunæman sjúkdóm höfðu áður fengið 2 (n = 47, 59,5%), 3 (n = 28, 35,4%) eða > 3 (n = 4, 5,1%) krabbameinslyfjameðferðir með platínulyfi. Hlutfall gBRCA og sBRCA stökkbreytinga hjá sjúklingum með platínunæman sjúkdóm var sambærilegt við verkunarþýði hjá n = 66 (83,5%) og n = 13, (16,5%), talið í sömu röð.

Verkunarniðurstöður frá öllum sjúklingum sem fengu meðferð eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5. Samantekt á megin niðurstöðum verkunar, samkvæmt mati rannsakanda á svörum, fyrir sjúklinga með BRCA-stökkbreytt krabbamein í eggjastokkum sem fengu rucaparíb 600 mg tvisvar á sólarhring og tvær eða fleiri fyrri krabbameinslyfjameðferðir

	Meginverkun N=106	Platínunæmir N=79
Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) N	58	51
%	54,7	64,6
(95% vikmörk)	(44,8, 64,4)	(53,0, 75,0)
Full svörun %	8,5	10,1
Hlutasvörun %	46,2	54,4
Miðgildi tímabils sem svörun varði - í dögum	288	29
(95% vikmörk) ^a	(202-392)	(224-393)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (PFS) - í dögum	289	332
(95% vikmörk)	(226-337)	(255-391)
Aðlagð (censoring) N (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Miðgildi heildarlifunar – mánuðir	NE(21,7-NE)	NE (NE-NE)
(95% vikmörk)		
Aðlagð (censoring) N (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

^a Miðgildi svörunartíma er ákvarðað samkvæmt þeim sjúklingum sem höfðu hlutfægt svörunarhlutfall æxla skv. viðmiðunum RECIST, í kjölfar meðferðar með rucaparíb.

NE: Náðist ekki

CI: Öryggismörk

Í heildina litið var besta svörun hjá fjórum (5,1%) af 79 sjúklingum, sem voru með platínunæman sjúkdóm, versnandi sjúkdómur. ORR var svipað fyrir sjúklinga með krabbamein í eggjastokkum með BRCA stökkbreytingu í kímlínu eða krabbamein í eggjastokkum með BRCA stökkbreytingu í

Líkamsfrumum (somatic) annars vegar og fyrir sjúklinga með BRCA1 genastökkbreytingu eða BRCA2 genastökkbreytingu hins vegar.

ORR hjá þýðinu með platínunæman sjúkdóm var samkvæmt niðurstöðum óháðrar geislagreiningar, 42/79, 53,2% (95% CI [51-223]).

Hjá þýðinu með platínupólinn sjúkdóm í upphafi (resistant) (N=20) var ORR samkvæmt mati rannsakandans 35,0% (95% CI [15,4, 59,2]), þar sem full svörun var 5,0%, og hlutasvörun var 30,0%. Miðgildi tímabils svörunar voru 196 dagar (95% CI [113 – NE]). Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms voru 282 dagar (95% CI [218-335]), og miðgildi heildarlifunar voru 18,8 mánuðir (95% CI [12,9 – NE]).

Hjá þýðinu með sjúkdóm sem varð síðar platínupólinn (refractory) (N=7) svaraði enginn meðferðinni. Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms voru 162 dagar (95% CI [51-223]). Miðgildi heildarlifunar náðist ekki í hjá þessu þýði.

Raflífeðlisfræði hjartans

Gerð var greining á lengingu QTcF eftir þéttni með gögnum frá 54 sjúklingum með föst æxli sem fengu áframhaldandi skammta af rucaparíb sem voru frá 40 mg einu sinni á dag til 840 mg tvisvar á dag (1,4 falt af ráðlögðum leyfilegum skammti). Við áætlað miðgildi C_{max} við jafnvægi eftir 600 mg af rucaparíb tvisvar á dag, var spáð QTcF lenging frá grunnildi 11,5 msek. (90% CI: 8,77 til 14,2 msek.). Því er áhættan fyrir klínískt marktæka QTcF lengingu miðað við grunnildi (þ.e. > 20 msek.) lítil.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að birta niðurstöður rannsókna á Rubraca í undirhópum sjúklinga sem eru börn með krabbamein í eggjastokkum (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun fyrir börn).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning rucaparíbs í plasma, eins og það er mælt með C_{max} og AUC, var u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð á ákvörðuðum skömmtum (40 til 500 mg daglega, 240 til 840 mg tvisvar á dag). Jafnvægi náðist eftir eina viku í meðferð. Eftir endurtekna gjöf tvisvar á dag, var uppsöfnunin, byggð á AUC frá 3,5 til 6,2 föld.

Frásog

Hjá sjúklingum með krabbamein, eftir rucaparíb 600 mg tvisvar á dag, var C_{max} að meðaltali 1940 ng/ml við jafnvægi og AUC_{0-12h} var 16900 klst.·ng/ml með T_{max} eftir 1,9 klukkustund. Meðalnýting eftir inntöku eins skammts af 12 til 120 mg af rucaparíbi var 36%. Nýting fyrir 600 mg hefur ekki verið ákvörðuð. Hjá sjúklingum með krabbamein, jókst C_{max} um 20%, $AUC_{0-24klst}$ um 38% og T_{max} seinkaði um 2,5 klukkustund, í kjölfar fituríkrar máltíðar samanborið við fastandi aðstæður. Áhrif fæðu á lyfjahvörf voru ekki talin klínískt marktæk. Rucaparíb má gefa með eða án fæðu.

Dreifing

In vitro próteinbinding Rucaparíb er 70,2% í mannplasma við meðferðarþéttni. Rucaparíb bindst frekar rauðum blóðkornum með blóð/plasma-þéttihlutfallið 1,83. Hjá sjúklingum með krabbamein var dreifingarrúmmál rucaparíbs við jafnvægi 113 l til 262 l eftir stakan skammt í bláæð af 12 mg til

40 mg af rucaparíbi.

Umbrot

Í in vitro umbrotnar rucaparíb aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 og að minna marki fyrir tilstilli CYP1A2 og CYP3A4. Í lyfjahvarfagreiningu hjá sjúklingahópi kom enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum fram meðal sjúklinga með mismunandi CYP2D6 svipgerðir (þ.m.t. slaka umbrjóta, n=9; millistigsumbrjóta, n=71; eðlilega umbrjóta, n=76; og öfluga umbrjóta, n=4) eða sjúklinga með aðrar CYP1A2 svipgerðir (þ.m.t. eðlilega umbrjóta, n=28, ofurörvar (hyperinducers) n=136). Niðurstöðurnar ættu að túlka með varúð vegna takmarkaðrar framsetningar sumra arfgerðaundirhópa.

Eftir að stakur skammtur af [¹⁴C]-rucaparíbi til inntöku var gefinn sjúklingum með föst æxli samsvaraði óbreytt rucaparíb 64,0% geislavirkinnar í blóðvökva. Oxun, N-afmetylun, N-metylun, glúkúróníðun og N-formýlerun voru meginumbrotaferli rucaparíbs. Það umbrotsefni sem kom fram í mestu magni var M324 sem verður til úr rucaparíbi við amínósviptingu með oxun og það samsvaraði 18,6% geislavirkinnar í blóðvökva. M324 hafði a.m.k. 30-falt minni virkni *in vitro* en rucaparíb gegn PARP-1, PARP-2 og PARP-3. Önnur minniháttar umbrotsefni samsvöruðu 13,8% geislavirkinnar í blóðvökva. Rucaparíb samsvaraði 44,9% geislavirkni í þvagi og 94,9% í hægðum; M324 samsvaraði 50,0% geislavirkni í þvagi og 5,1% í hægðum.

Brotthvarf

MÚthreinsun var frá 13,9 til 18,4 l/klst. eftir stakan skammt af rucaparíbi 12 mg til 40 mg í bláæð. Eftir að sjúklingum var gefinn stakur skammtur til inntöku með 600 mg af [¹⁴C]-rucaparíbi skiluðu 89,3% af heildargeislavirkninni sér að meðaltali, og þar af skiluðu 71,9% sér að meðaltali í hægðum og 17,4% í þvagi 288 klst. eftir skömmtnun. Níutíu prósent af þeim hluta sem kom fram í hægðum komu fram innan 168 klst. eftir skömmtnun. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) rucaparíbs var 25,9 klst.

Milliverkanir við lyf

Í in vivo var sýnt fram á að rucaparíb væri hvarfefni P-gp og BCRP en ekki hvarfefni nýrnaferja OAT1, OAT3 og OCT2, eða lifraferja OATP1B1 og OATP1B3. Ekki er hægt að útiloka áhrif P-gp og BCRP hemla á lyfjahvörf rucaparíbs.

Í in vitro hamlaði rucaparíb afturkræft CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, og CYP3A og að minna marki CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1. Rucaparíb örvaði CYP1A2 og hægði á CYP2B6 og CYP3A4 í lifrarfrumum manna við meðferðarútsetningu.

Í in vitro er Rucaparíb öflugur MATE1 og MATE2-K hemill, miðlungs OCT1 hemill, og veikur OCT2 hemill. Við klíníska útsetningu hamlaði rucaparíb ekki gallsalts útflutningsdælni (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Ekki er hægt að útiloka að fullu hemlun rucaparíbs á MRP4 við klíníska útsetningu. Engar milliverkanir við MRP2 eða MRP3 komu fram *in vitro* við klíníska útsetningu fyrir rucaparíb. Hins vegar sást væg tvíþætta virkjun og hömlun á MKP2 og þéttniháð hömlun á MRP3 sást við þéttni sem var hærri en C_{max} rucaparíbs í plasma. Klínísk þýðing MRP2 og MRP3 í þörmum er ekki þekkt. *Í in vitro* hamlar rucaparíb BCRP og P-gp útflæðisferjur. Engin marktæk P-gp hömlun sást *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Greiningar á lyfjahvörfum benda til að ólíklegt sé að samhliða notkun prótónpumpuhemla hafi marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf rucaparíbs. Ekki er hægt að leggja fram ákveðna niðurstöðu varðandi áhrif samhliða notkunar á rucaparíb og prótónpumpuhemla vegna þess að skammtastærð og tími lyfjagjafar hefur ekki verið skráð í smáatriðum fyrir prótónpumpuhemla.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kynþáttur og líkamsþyngd

Eftir lyfjahvarfagreiningu fundust engin marktæk tengsl milli áætlaðrar útsetningar við jafnvægi og aldurs, kynþáttar eða líkamsþyngdar sjúklings. Sjúklingar sem voru hluti af þýðinu í

lyfjahvarfarannsókninni voru á aldrinum 21 og 86 ára (58% < 65 ára, 31% 65-74 ára og 11% > 75 ára), 82% voru hvítir og líkamsþyngd var milli 41 og 171 kg (73% voru með líkamsþyngd > 60 kg).

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining lyfjahvarfa var gerð til að meta áhrif skertrar lifrarstarfsemi á úthreinsun rucaparíbs hjá sjúklingum sem fengu rucaparíð 600 mg tvisvar á dag. Engin klínískur mikilvægur mismunur kom fram hjá 34 sjúklingum sem voru með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildar bílírúbín \leq en eðlileg efri mörk [ULN] og AST > ULN eða heildar bílírúbín > 1,0 til 1,5 sinnum ULN og hvaða gildi AST sem er) og 337 sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Í rannsókn þar sem mat var lagt á lyfjahvörf rucaparíbs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi voru sjúklingar með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (N=8, viðmið samkvæmt National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group; heildargallrauði > 1,5 - \leq 3 sinnum ULN) með 45% herra AUC-gildi fyrir rucaparíð eftir stakan 600 mg skammt samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (N=8). Gildi C_{max} eða T_{max} voru svipuð hjá báðum hópunum. Engin gögn eru til um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á rucaparíð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa verið gerðar. Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð til að meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun rucaparíbs hjá sjúklingum sem fengu rucaparíð 600 mg tvisvar á dag. Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (N=149; CLcr milli 60 og 89 ml/mín. metið samkvæmt Cockcroft-Gault aðferðinni) og sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (N=76; CLcr milli 30 og 59 ml/mín.) sýndu u.þ.b. 15% til 33% herra AUC við jafnvægi, talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (N=147; CLcr herra eða jafnt 90 ml/mín.). Lyfjahvörf rucaparíbs hjá sjúklingum með CLcr minna en 30 ml/mín. eða hjá sjúklingum í blóðskilun eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Niðurstöður óklínískra rannsókna á eiturverkunum rucaparíbs til inntöku voru yfirleitt sambærilegar þeim aukaverkunum sem komu upp í klínísku rannsóknunum. Í rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að þrjá mánuði hjá rottum og hundum voru marklíffærin, meltingar-, blóðmyndandi- og sogæða kerfin. Þessar niðurstöður komu fram við útsetningu sem var minni en sú sem kemur fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með ráðlögðum skömmtum og voru að mestu gengnar til baka á 4 vikum eftir að hætt var skammtgjöf.

In vitro, var IC_{50} rucaparíbs á móti hinu „ether-à-go-go“-skylda geni (hERG) manna 22,6 μ M, sem er u.þ.b. 13 sinnum herra en C_{max} hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta.

Bláæðargjöf rucaparíbs í rottu og hundi kölluðu fram áhrif á hjarta við hátt C_{max} (5,4 til 7,3 falt hærri en hjá sjúklingum), en ekki við lægra C_{max} (1,3 til 3,8 falt hærri en sjúklingum). Engin áhrif fundust á hjarta með inngjöf rucaparíbs í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta við C_{max} rucaparíbs sem var sambærilegt við það sem fram kom í sjúklingum. Þó svo að engin áhrif á hjarta hafi komið fram í kjölfar inntöku skammta er vegna niðurstaðna úr rannsóknum á gjöf lyfsins í bláæð ekki hægt að útiloka áhrif á hjarta þegar rucaparíð er gefið til inntöku.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar fyrir rucaparíð.

Eiturverkanir á erfðafni

Rucaparíð var ekki stökkbreytandi í Ames prófi (afturvirkar stökkbreytingar í bakteríum). Rucaparíð örvaði frávik í byggingu litninga í *in vitro* mannaeitilfrumu litningafráviksprófi.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á þroska fósturvísu og fóstura hjá rottum orsakaði rucaparíð fósturvísadauða eftir hreiðrun við útsetningu um það bil 0,04 sinnum af AUC manna við ráðlagðan skammt.

Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar með rucaparíð. Engin áhrif á frjósemi karlkyns né kvenkyns rotta eða hunda komu fram í 3 mánaða rannsókn á almennum eiturverkunum við útsetningu sem var á milli 0,09 og 0,3 sinnum AUC manna við ráðlagðan skammt. Ekki er hægt að útiloka mögulega áhættu miðað við öryggismörkin. Að auki getur rucaparíð mögulega haft skaðleg áhrif á frjósemi, miðað við verkunarhátt þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríum sterkja glýkólat (Tegund A)
Vatnsfrí kísilkvoða, kísill
Magnesíumsterat

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur

Töfluhúð

Pólývinýl alkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Macrogól 4000 (E1521)
Talkúm (E553b)
Brilliant Blue FCF, Aluminium Lake (E133)
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur

Töfluhúð

Pólývinýl alkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Macrogól 4000 (E1521)
Talkúm (E553b)

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur

Töfluhúð

Pólývinýl alkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Macrogól 4000 (E1521)
Talkúm (E553b)
Járnoxíð gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas, með pólýprópýlen (PP) innsigliðu loki, inniheldur 60 töflur. Sérhver askja inniheldureitt glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. maí 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. apríl 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
--------	----------

<p>Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að rannsaka frekar verkun viðhaldsmeðferðar með rucaparíbi hjá sjúklingum með endurtekið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu af háu stigi, sem hafa sýnt svörun (fulla svörun eða hlutasvörun) við krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á platínulyfi, skal markaðsleyfishafi leggja fram endanlega greiningu á heildarlifun og uppfærðar greiningar á PFS2, tímabili án krabbameinsmeðferðar og tíma fram að upphafi síðari krabbameinsmeðferðar í slembiröðuðu og tvíblindu 3. stigs rannsókninni CO-338-014</p>	<p>31. desember 2022</p>
--	--------------------------

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Dags. skilafrests
<p>Til þess að fá frekari staðfestingu á öryggi og verkun rucaparíbs við meðferð á platínunæmu, endurkomnu eða ágengnu, BRCA stökkbreyttu (kímlínu og /eða líkamsfrumu) þekjuvefskrabbameini á háu stigi í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða lífhimnu skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður CO-338-043 (ARIEL4) rannsóknarinnar, sem er fjölsetra, opin, slembiröðuð fasa 3 rannsókn, sem metur verkun og öryggi rucaparíbs í samanburði við krabbameinslyfjameðferð á endurkomnu krabbameini í eggjastokkum.</p>	<p>Dags. Skilafrests: F2 2023</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 200 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rubraca 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rubraca 200 mg töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 200 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 250 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Clovis Oncology IrelandLtd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House
- Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rubraca 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rubraca 250 mg töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 250 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 300 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/003

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rubraca 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rubraca 300 mg töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 300 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/003

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur

rucaparíb

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rubraca og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rubraca
3. Hvernig nota á Rubraca
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rubraca
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rubraca og við hverju það er notað

Upplýsingar um hvað Rubraca er og hvernig það virkar

Þetta lyf inniheldur virka efnið rucaparíb. Rubraca er krabbameinslyf einnig þekkt sem „PARP (fjöl adenósín dífosfat-ríbósa pólýmerasa) hemill”.

Sjúklingar með breytingar (stökkbreytingar) í genum sem kölluð eru BRCA eiga í hættu að þróa með sér margar tegundir krabbameins. Rubraca hindrar ensím sem gerir við skemmt DNA í krabbameinsfrumum, sem veldur dauða þeirra.

Við hverju Rubraca er notað

Rubraca er notað til að meðhöndla ákveðna tegund krabbameins í eggjastokkum. Lyfið er gefið eftir að sjúklingur hefur svarað vel fyrri krabbameinslyfjameðferðum.

Nota má Rubraca sem viðhaldsmeðferð strax að lokinni krabbameinslyfjalotu sem hefur haft æxlisminnkandi áhrif.

Einnig má nota Rubraca ef krabbamein hefur versnað eftir krabbameinslyfjameðferð og ef þú ert með frávik tengt BRCA-geninu.

Ef þú tekur Rubraca vegna versnunar krabbameins verður þú að gangast undir klínískt próf til þess að staðfesta frávik í BRCA-geninu.

2. Áður en byrjað er að nota Rubraca

Ekki má nota Rubraca

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rucaparíbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti

Ef þú ert ekki viss, láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita áður en þú tekur Rubraca.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rubraca er notað.

Blóðprufur

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu taka blóðprufur til að gera blóðkornatalningu:

- áður en meðferð með Rubraca hefst
- í hverjum mánuði sem meðferð með Rubraca stendur yfir

Þetta er vegna þess að Rubraca getur valdið lágrri talningu á:

- rauðum blóðfrumum, hvítum blóðfrumum, blóðflögum. Sjá kafla 4 fyrir frekar upplýsingar. Merki og einkenni blóðkornafæðar eru meðal annars hiti, sýkingar, marblettir og blæðingar.
- blóðkornafæð getur verið merki um alvarlegan beinmergssjúkdóm - svo sem „mergmisvöxt“ (MDS) eða „bráða hvítblæði“ (AML). Vera má að læknirinn geri próf til að skoða hvort beinmergurinn sé eðlilegur.

Læknirinn mun líka gera vikuleg próf, ef þú ert með lágt blóðkornatal yfir lengri tími. Vera má að hætta þurfi meðferð með Rubraca þangað til blóðkornatal hefur aukist.

Varúð skal höfð í beinu sólskini

Þú gætir sólbrunnið auðveldar meðan á meðferð með Rubraca stendur. Þetta þýðir að þú ættir að:

- varast beint sólarljós og ekki nota sólbekki á meðan þú tekur Rubraca
- klæðast fatnaði sem hylur handleggji, höfuð og fætur
- nota sólvarvörn og varasalva með sólarvörn með SPF 50 eða meira.

Einkenni sem þú ættir að þekkja

Talaðu við lækni ef þú ert með ógleði, hefur verið með ógleði (uppköst) eða ef þú hefur verið með niðurgang. Þetta eru merki og einkenni þess að Rubraca hafi áhrif á magann.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum yngri en 18 ára Rubraca. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rubraca

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Rubraca getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Rubraca.

Láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita, einkanlega ef þú notar eftirfarandi lyf:

- blóðþynnandi lyf sem hjálpa blóðrennsli, svo sem warfarín
- krampalyf sem notuð eru til að meðhöndla krampa (flog) og flogaveiki - svo sem phenýtóín
- kólesterólslækkandi lyf - svo sem rosuvastatín
- lyf við magavandamálum - svo sem cisapríd, omeprazól
- lyf sem bæla ofnæmiskerfið - svo sem cyclóspórín, sírólímús eða tacrólímús
- lyf við mígreni eða höfuðverk - svo sem díhýdróergótamín eða ergótamín
- lyf til meðferðar við miklum sársauka - svo sem alfentaníl eða fentanýl
- lyf við ósjálfráðum hreyfingum eða geðrænum sjúkdómum - svo sem pímozíd
- blóðsykurslækkandi lyf eða lyf sem eru notuð til að meðhöndla sykursýki - svo sem metformín

- lyf til að meðhöndla ójafnan hjartslátt - svo sem dígóxin eða quinidín
- ofnæmislyf - svo sem astemízól eða terfandín
- lyf sem notuð eru til að valda syfju eða svefnhöfgi - svo sem midazolám
- vöðvaslakandi lyf - svo sem tízanídín
- astmalyf - svo sem theóphýllín

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

- Ekki er mælt með að taka Rubraca meðan á meðgöngu stendur Þetta er vegna þess að það gæti haft skaðleg áhrif á hið ófædda barn.
- Mælt er með að framkvæmt sé þungunarpróf á konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Brjóstagið

- Það má alls ekki gefa brjóst meðan á meðferð með Rubraca stendur og í tvær vikur eftir að síðasti skammtur er tekinn. Þetta er af því að ekki er vitað hvort rucaparíð skiljist út í brjóstamjólk.

Getnaðarvarnir

- Konur sem geta orðið barnshafandi verða að nota örugga getnaðarvörn (verju):
 - á meðan meðferð með Rubraca stendur og
 - í 6 mánuði eftir að hafa tekið seinasta skammtinn af Rubraca.

Þetta er vegna þess rucaparíð getur haft áhrif á ófætt barnið.

- Talaðu við lækni eða lyfjafræðing um bestu getnaðarvörnina.

Akstur og notkun véla

Rubraca getur haft áhrif á getu þína til að aka eða nota verkfæri eða vélar. Vertu varkár ef þú ert þreytt eða finnur fyrir ógleði.

Upplýsingar um innihaldsefni lyfsins

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rubraca

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hafa sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

- Venjulegur ráðlagður skammtur er 600 mg tvisvar á dag. Þetta þýðir 1.200 mg heildarskammt á dag. Ef þú hefur tiltekna aukaverkanir getur lækningurinn mælt með lækkuðum skammti eða stöðvað tímabundið meðferðina.
- Rubraca fæst í 200 mg, 250 mg eða 300 mg töflum.

Að taka lyfið

- Taktu lyfið einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi, með u.þ.b. 12 klst. millibili.
- Þú getur tekið töflurnar með eða án matar.
- Ef þú kastar upp (ælir) eftir að hafa tekið Rubraca inn, skaltu ekki taka annan skammt. Taktu næsta skammtinn á hefðbundnum tíma.

Ef tekinn er stærri skammtur Rubraca en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en þú ættir, skaltu láta lækinn þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita. Þú gætir þurft lækniástoð.

Ef gleymist að taka Rubraca

- Ef þú gleymir að taka skammt skaltu sleppa þeim skammti. Taktu síðan næsta skammt á hefðbundnum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem hefur gleymst að taka.

Ef hætt er að taka Rubraca

- Mikilvægt er að taka Rubraca á hverjum degi - eins lengi og lækinn ávísar því fyrir þig.
- Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum. Þú gætir þurft bráða lækniástoð:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mæði, þreyta, föl húð, hraður hjartsláttur - þetta getur verið merki um rauðblóðkornafæð (blóðleysi)
- marblettir eða blæðingar vara lengur en venjulega þegar þú meiðir þig - þetta getur verið merki um lágt magn af blóðflögum (blóðflagnafæð)
- hiti eða sýking - þetta getur verið merki um lágt magn af hvítblóðkornum (daufkyrningafæð)

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði
- þreytutilfinning
- uppköst
- magaverkir
- breytingar á bragðskyni
- óeðlilegar blóðprufur - aukning lifrarendsíma samkvæmt blóðprufu
- lystarleysi
- niðurgangur
- óeðlilegar blóðprufur - hækkun á kreatíníngildum í blóði
- öndunarerfiðleikar
- svimi
- sólarbruni
- brjóstsviði
- útbrot

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hátt kólesterol
- meltingartruflanir
- vessaþurrð
- kláði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- roði, bólga og sársauki í lófum og iljum
- rauðir blettir á húð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rubraca

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rubraca inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rucaparíb.

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur: Sérhver filmuhúðuð tafla inniheldur rucaparíb kamsýlat sem samsvarar 200 mg af rucaparíbi,

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur: Sérhver filmuhúðuð tafla inniheldur rucaparíb kamsýlat sem samsvarar 250 mg af rucaparíbi,

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur: Sérhver filmuhúðuð tafla inniheldur rucaparíb kamsýlat sem samsvarar 300 mg af rucaparíbi.

- Önnur innihaldsefni eru:

- Innihald töflu: Örkristallaður, sellulósi, natríum sterkja glýkólat (Tegund A), vatnsfrí kísilkvoða, kísill og magnesíumsterat
- Töfluhúðun:
 - Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur:
Pólývinýl alkóhól (E1203), títaníum díoxíð (E171), macrogól 4000 (E1521), talkúm (E553b), brilliant blue FCF aluminium lake, og indigo carmine aluminium lake (E132).
 - Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur:
Pólývinýl alkóhól, (E1203), títaníum díoxíð (E171), macrogól 4000 og talkúm (E553b).
 - Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur:
Pólývinýl alkóhól (E1203), títaníum díoxíð (E171), macrogól 4000 (E1521) og talkúm (E553b) og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rubraca og pakkningastærðir

- Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur eru bláar, hringlaga, filmuhúðaðar töflur með „C2” merktu á einni hliðinni.
- Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, demantslaga, filmuhúðaðar töflur með „C25” merktu á einni hliðinni.
- Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með „C3” merktu á einni hliðinni.

Rubraca kemur í plastglasi. Hvert glas inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>