

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rubraca 200 mg plėvele dengtos tabletės

Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės

Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Rubraca 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 200 mg rukaparibo.

Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 250 mg rukaparibo.

Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 300 mg rukaparibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė

Rubraca 200 mg plėvele dengta tabletė

Melsva, 11 mm, apvali plėvele dengta tabletė, kurioje įspausta “C2”.

Rubraca 250 mg plėvele dengta tabletė

Balta, 11 x 15 mm, rombo formos plėvele dengta tabletė, kurioje įspausta “C25”.

Rubraca 300 mg plėvele dengta tabletė

Geltona, 8 x 16 mm, ovali plėvele dengta tabletė, kurioje įspausta “C3”.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Rubraca skirtas monoterapijai palaikomajam gydymui suaugusiems pacientams, sergančioms platinai jautriu pasikartojančiu sunkios stadijos epitelinio kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminių pilvaplovės vėžiu, reaguojančiu (visiškai arba iš dalies) į gydymą chemoterapija platinos pagrindu.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Rubraca reikia pradėti ir tęsti prižiūrint patyrusiam priešvėžinių vaistinių preparatų skyrime gydytojui.

## Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 600 mg Rubraca, vartojama du kartus per parą, atitinkanti 1 200 mg paros dozę, iki ligos progresavimo arba nepageidaujamo toksinio poveikio.

Pacientai turi pradėti palaikomąjį gydymą Rubraca ne vėliau kaip per 8 savaites nuo paskutinės dozės suvartojimo taikant gydymą platinos pagrindu.

Jeigu vartodamas Rubraca pacientas vemia, negalima kartoti dozės, bet reikia vartoti kitą planuojamą dozę.

### *Praleistos dozės*

Jeigu pacientas dozę praleidžia, Rubraca vartojimą tęsti geriant kitą planuojamą dozę.

### *Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų*

Vidutinio sunkumo ir sunkios nepageidaujamos reakcijas (pvz., 3 ir 4 laipsnio pagal CTCAE), tokias kaip neutropenija, anemija ir trombocitopenija, galima kontroliuoti nutraukiant vartojimą ir (arba) mažinant dozę.

Kepenų transaminazių kiekio padidėjimas (aspartato aminotransferazės (AST) ir (arba) alanino aminotransferazės (ALT)) pasireiškia gydymo pradžioje ir dažniausiai yra laikinas. Nuo 1 iki 3 laipsnio AST ir (arba) ALT kiekio padidėjimas gali būti koreguojamas nekeičiant rukaparibo dozės arba modifikuojant gydymą (nutraukiant ir (arba) mažinant dozę). 4 laipsnio reakcijoms reikia modifikuoti gydymą (žr. 2 lentelę).

Kitos vidutinio sunkumo ir sunkios nehematologinės nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip pykinimas ir vėmimas, gali būti koreguojamos nutraukiant ir (arba) mažinant dozę, jeigu nepavyksta pakankamai kontroliuoti atitinkamu simptominiu gydymu.

### **1 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas**

| <b>Dozės mažinimas</b>    | <b>Dozė</b>   |
|---------------------------|---|
| Pradinė dozė              | 600 mg du kartus per parą (dvi 300 mg tabletės du kartus per parą)  |
| Pirmasis dozės mažinimas  | 500 mg du kartus per parą (dvi 250 mg tabletės du kartus per parą)  |
| Antrasis dozės mažinimas  | 400 mg du kartus per parą (dvi 200 mg tabletės du kartus per parą)  |
| Trečiasis dozės mažinimas | 300 mg du kartus per parą (viena 300 mg tabletė du kartus per parą) |

### **2 lentelė. Dėl gydymo atsiradusio AST ir (ar) ALT padidėjimo valdymas**

| <b>AST/ALT padidėjimo laipsnis</b>                    | <b>Valdymas</b>  |
|---|--|
| 3 laipsnio be kitų kepenų funkcijos sutrikimo požymių | Tirkite kas savaitę, kol įvyks pagerėjimas iki $\leq 2$ laipsnio<br>Tęskite rukaparibo vartojimą, jei bilirubinas $<$ viršutinę normos ribą (VNR) ir alanino aminotransferazės $< 3 \times$ VNR<br>Nutraukite gydymą, jei AST ir (ar) ALT nesumažėja per 2 savaites iki $\leq 2$ laipsnio, tada atnaujinkite tos pačios arba sumažintos rukaparibo dozes vartojimą |
| 4 laipsnio  | Nutraukite rukaparibo vartojimą, kol sumažės iki $\leq 2$ laipsnio; tada atnaujinkite rukaparibo vartojimą sumažinę dozę ir 3 savaitių laikotarpiu tirkite kas savaitę.  |

## Specialios populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų amžiaus) pradinės dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius). Negalima atmesti didesnio kai kurių vyresnių ( $\geq 65$  metų amžiaus) pacientų jautrumo nepageidaujamiems reiškiniams. 75 metų amžiaus ir vyresniems pacientams klinikiniai duomenys riboti.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Reikia atidžiai stebėti pacientų, kuriems yra vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, kepenų funkciją ir nepageidaujamas reakcijas. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (t. y., kai bendro bilirubino kiekis  $> 3$  karto viršija VNR, klinikinių duomenų nėra, todėl rukaparibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), klinikinių duomenų nėra, todėl rukaparibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rukaparibą galima vartoti tik tuo atveju, jeigu galima naudoti didesnę už riziką. Reikia atidžiai stebėti pacientų, kuriems yra vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų funkciją ir nepageidaujamas reakcijas.

### *Vaikų populiacija*

Rubraca saugumas ir veiksmingumas vaikams arba paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirtas. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Rubraca vartojamas per burną su maistu arba be jo. Dozes reikia gerti apytikriai kas 12 valandų. Žr. 5.2 skyrių.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Toksinis poveikis kraujui

Gydant rukaparibu gali būti stebimi kaulų čiulpų slopinimo reiškiniai (anemija, neutropenija, trombocitopenija) ir paprastai pradedami pastebėti po 8–10 gydymo rukaparibu savaitių. Šios reakcijos kontroliuojamos gydymu ir (arba), sunkesniais atvejais, koreguojant dozę. Pilną kraujo tyrimą patariama atlikti prieš pradėdant gydymą Rubraca ir po to - kiekvieną mėnesį. Negalima pradėti gydymo Rubraca, kol pacientai nepasveiko nuo prieš tai gautos chemoterapijos toksinio poveikio kraujui ( $\leq 1$  laipsnio pagal CTCAE). Mažam kraujo ląstelių kiekiui koreguoti gydant anemiją ir neutropeniją, reikia skirti palaikomąjį gydymą ir vadovautis patvirtintomis rekomendacijomis. Rubraca vartojimą reikia nutraukti arba mažinti dozę remiantis 1 lentele (žr. 4.2 skyrių) ir kraujo ląsteles stebėti kiekvieną savaitę iki pasveikimo. Jeigu po 4 savaitių jų kiekis neatsistato iki 1 laipsnio ar daugiau pagal CTCAE, pacientą reikia nukreipti pas hematologą tolimesniam ištyrimui.

#### Mielodisplastinis sindromas ir (arba) ūminė mieloidinė leukemija

Buvo gauta pranešimų apie mielodisplastinį sindromą ir (arba) ūminę mieloidinę leukemiją (MDS ir (arba)

ŪML), įskaitant mirtinus atvejus, pasireiškusius rukaparibo vartojusiems pacientams. Pacientų, kuriems pasireiškė MDS ir (arba) ŪML, gydymo rukaparibu trukmė svyravo nuo mažiau kaip 2 mėnesių iki maždaug 6 metų.

Jeigu įtariami MDS ir (arba) ŪML, pacientą reikia nukreipti pas hematologą tolimesniam ištyrimui, įskaitant kaulų čiulpų tyrimą ir kraujo paėmimą citogenetiniam tyrimui. Jeigu tiriant dėl pailgėjusio toksinio poveikio kraujui patvirtinami MDS ir (arba) ŪML, reikia nutraukti Rubraca vartojimą.

### Jautrumas šviesai

Pacientams, gydytiems rukaparibu, buvo stebimas jautrumas šviesai. Pacientams reikia vengti leisti laiką tiesioginiuose saulės spinduliuose, kadangi jie gali lengviau nudegti gydymo rukaparibu metu. Būnant lauke, pacientams reikia dėvėti kepurę ir apsauginius drabužius bei naudoti kremą nuo saulės ir lūpų balzamą su 50 ar didesniu apsaugos nuo saulės faktoriumi (SPF).

### Toksinis poveikis virškinimo traktui

Vartojant rukaparibą apie toksinį poveikį virškinimo traktui (pykinimą ir vėmimą) pranešama dažnai. Paprastai jis yra mažo laipsnio (1 arba 2 laipsnio pagal CTCAE) ir gali būti kontroliuojamas mažinant dozę (žr. 1 lentelę) arba nutraukiant vartojimą. Antiemetikai, tokie kaip 5-HT3 antagonistai, deksametazonas, aprepitantas ir fosaprepitantas, gali būti vartojami pykinimo ir (arba) vėmimo gydymui, bei taip pat galima apsvarstyti jų skyrimą profilaktikai (pvz., prevencijai) prieš pradėdant gydymą Rubraca. Svarbu aktyviai valdyti šiuos reiškinius, kad būtų išvengta ilgalaikio arba sunkesnės formos pykinimo ar vėmimo atvejų, kurie gali sukelti komplikacijas, pvz., dehidrataciją ar hospitalizaciją.

### Žarnyno nepraeinamumas

Klinikinių tyrimų metu kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, gydytoms rukaparibu, buvo pastebėta žarnų nepraeinamumo atvejų; 4,5 % kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių pasireiškė sunkus žarnų nepraeinamumo atvejis, o mirtina baigtis buvo mažiau nei 0,1 %. Pranešimai yra painūs, nes pagrindinė liga gali turėti įtakos žarnų nepraeinamumui kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms atsirasti. Įtarus žarnų nepraeinamumą, reikia atlikti skubų diagnostinį įvertinimą ir tinkamai gydyti pacientę.

### Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Remiantis veikimo mechanizmu ir tyrimų su gyvūnais išvadamis, nėščiųjų vartojama Rubraca gali pakenkti vaisiui. Gyvūnų dauginimosi tyrime rukaparibo davus vaikingoms žiurkėms organogenezės laikotarpiu pasireiškė toksinis poveikis embrionui ir vaisiui, kai ekspozicija buvo mažesnė už pacientams rekomenduojamą 600 mg du kartus per parą dozę (žr. 5.3 skyrių).

### Nėštumas ir kontracepcija

Nėščiosios turi būti informuojamos apie galimą riziką vaisiui. Vaisingoms moterims reikia rekomenduoti gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės Rubraca dozės naudoti veiksmingą kontracepciją (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradėdant gydymą vaisingo amžiaus moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

### Pagalbinės medžiagos

Vienos šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), todėl iš esmės galima vertinti, kad jose „natrio nėra“.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis rukaparibui

Už rukaparibo metabolizmą atsakingi fermentai nebuvo nustatyti. Remiantis *in vitro* duomenimis, CYP2D6,

ir mažesne apimtimi CYP1A2 ir CYP3A4, galėjo metabolizuoti rukaparibą. Nors *in vitro* rukaparibo metabolizmas tarpininkaujant CYP3A4 buvo lėtas, negalima atmesti reikšmingo CYP3A4 poveikio *in vivo*. Reikia atsargiai kartu vartoti stiprius CYP3A4 inhibitorius ar sukėliklius.

*In vitro* rukaparibas pasireiškė kaip P-gp ir BCRP substratas. Negalima atmesti P-gp ir BCRP inhibitorių poveikio rukaparibo FK. Rekomenduojama atsargiai vartoti rukaparibą su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs P-gp inhibitoriai.

#### Rukaparibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistinio preparato sąveikos tyrimuose vėžiu sergantiems pacientams du kartus per parą 600 mg vartojamo rukaparibo poveikis CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP ir P-gp esant pusiausvyrinei koncentracijai buvo vertinamas su vienkartinėmis geriamosiomis jautrių vaistinių preparatų (kofeino, S-varfarino, omeprazolio, midazolamo, rozuvastatino ir digoksino, atitinkamai) dozėmis. Taip pat buvo vertinamas rukaparibo poveikis kombinuoto geriamojo kontraceptiko (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai. Duomenys rodo, kad rukaparibas yra vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius ir silpnas CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A inhibitorius. Rukaparibas taip pat nežymiai slopina P-gp ir silpnai slopina BCRP žarnyne.

#### *CYP1A2 substratai*

Rukaparibas nerodė poveikio kofeino  $C_{max}$ , tuo tarpu vidutiniškai 2,55 karto didino kofeino  $PPK_{inf}$  (90% PI: 2,12, 3,08). Kartu skiriant vaistinius preparatus, metabolizuojamus CYP1A2, ypač vaistinius preparatus, kurių siauras terapinis indeksas (pvz.: tizanidino, teofilino), galima apsvarstyti dozės koregavimą, remiantis atitinkamu klinikiniu stebėjimu.

#### *CYP2C9 substratai*

Rukaparibas padidino S-varfarino  $C_{max}$  1,05 karto (90% PI: nuo 0,99 iki 1,12) ir  $PPK_{0-96\text{ val.}}$  1,49 karto (90% PI: nuo 1,40 iki 1,58), atitinkamai. Kartu skiriant vaistinius preparatus, kurie yra CYP2C9 substratai su siauru terapiniu indeksu (pvz.: varfarino, fenitoino), galima apsvarstyti dozės koregavimą, jeigu indikuotina kliniškai. Reikia būti atidiems ir apsvarstyti papildomą tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) stebėjimą kartu vartojant varfariną ir fenitoino terapinės vaisto koncentracijos stebėjimą, jeigu vartojama kartu su rukaparibu.

#### *CYP2C19 substratai*

Rukaparibas padidino omeprazolio  $C_{max}$  1,09 karto (90% PI: nuo 0,93 iki 1,27) ir  $PPK_{inf}$  1,55 karto (90% PI: nuo 1,32 iki 1,83). Kartu skiriamo protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) kliniškai reikšmingo poveikio rizika, tikėtina, yra maža (žr. 5.2 skyrių). Manoma, kad nereikia dozės koreguoti, kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie yra CYP2C19 substratai.

#### *CYP3A substratai*

Rukaparibas padidino midazolamo  $C_{max}$  1,13 karto (90% PI: nuo 0,95 iki 1,36) ir  $PPK_{inf}$  1,38 karto (90% PI: nuo 1,13 iki 1,69). Patartina būti atsargiems kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A substratai su siauru terapiniu indeksu (pvz.: alfentanilio, astemizolo, cisaprido, ciklosporino, dihidroergotamino, ergotamino, fentanilio, pimozido, chinidino, sirolimo, takrolimo, terfenadino). Galima apsvarstyti dozės koregavimą, jeigu indikuotina kliniškai, remiantis stebėtomis nepageidaujamomis reakcijomis.

#### *Geriamieji kontraceptikai*

Rukaparibas padidino etinilestradiolio  $C_{max}$  1,09 karto (90% PI: nuo 0,94 iki 1,27) ir  $PPK_{pask}$  1,43 karto (90% PI: nuo 1,15 iki 1,77). Rukaparibas padidino levonorgestrelio  $C_{max}$  1,19 karto (90% PI: nuo 1,00 iki 1,42) ir  $PPK_{pask}$  1,56 karto (90% PI: nuo 1,33 iki 1,83). Nėra rekomendacijų dėl dozės koregavimo kartu vartojant geriamuosius kontraceptikus.

#### *BCRP substratai*

Rukaparibas padidino rozuvastatino  $C_{max}$  1,29 karto (90% PI: nuo 1,07 iki 1,55) ir  $PPK_{inf}$  1,35 karto (90% PI: nuo 1,17 iki 1,57). Nėra rekomendacijų dėl dozės koregavimo kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie yra BCRP substratai.

### *P-gp substratai*

Rukaparibas nerodė poveikio digoksino  $C_{max}$ , tuo tarpu nežymiai padidindamas  $PPK_{0-72}$  val. 1,20 karto (90% PI: nuo 1,12 iki 1,29). Nerekomenduojama koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, dozės.

Rukaparibo sąveika su kitais fermentais ir pernešėjais buvo įvertinta *in vitro*. Rukaparibas yra silpnas CYP2C8, CYP2D6 ir UGT1A1 inhibitorius. Rukaparibas mažiau veikė CYP2B6 žmogaus hepatocituose, esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai. Rukaparibas yra stiprus MATE1 ir MATE2-K, vidutinio stiprumo OCT1 ir silpnas OCT2 inhibitorius. Kadangi šių pernešėjų slopinimas gali sumažinti metformino pasišalinimą per inkstus ir sumažinti metformino išsavinimą kepenyse, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, metforminą vartojant kartu su rukaparibu. Rukaparibo sukeliama UGT1A1 slopinimo klinikinė svarba neaiški. Reikia atsargiai vartoti rukaparibą su UGT1A1 substratais (pvz., irinotekanu) pacientams su UGT1A1\*28 (lėta medžiagų apykaita), nes gali padidėti SN-38 (aktyvaus irinotekano metabolito) ekspozicija ir susijęs toksinis poveikis.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys ir (arba) moterų kontracepcija

Rukaparibą vartojančioms vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti. Pacientams reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo metu ir 6 mėnesius po paskutinės rukaparibo dozės (žr. 4.5 skyrių).

### Nėštumas

Nėra arba yra nedaug duomenų apie rukaparibo vartojimą nėščiosioms. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis veikimo mechanizmu ir ikiklinikinių tyrimų duomenimis, nėščiajai skiriamas rukaparibas gali sukelti žalingą poveikį vaisiui. Rubraca negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus tuos atvejus, kai moterį būtina gydyti rukaparibu dėl jos klinikinės būklės. Prieš pradėdant gydymą vaisingo amžiaus moterims rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

### Žindymas

Neatlikta tyrimų su gyvūnais dėl rukaparibo išsiskyrimo su motinos pienu. Nežinoma, ar rukaparibo ir (arba) jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Negalima atmesti rizikos naujagimiams ir (arba) kūdikiams. Rubraca draudžiama vartoti žindymo metu.

Dėl galimų sunkių nepageidaujamų rukaparibo reakcijų žindomiems kūdikiams, žindymas kontraindikuotinas gydymo Rubraca metu ir 2 savaites po paskutinės dozės (žr. 4.3 skyrių).

### Vaisingumas

Nėra duomenų apie rukaparibo poveikį žmogaus vaisingumui. Remiantis tyrimais su gyvūnais, negalima atmesti rukaparibo vartojimo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Be to, remiantis jo veikimo mechanizmu, rukaparibas gali kenkti žmonių vaisingumui.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Rubraca gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydymo Rubraca metu pacientams, kurie vairuodami arba valdydami mechanizmus praneša apie nuovargį, pykinimą, svaigulį, patartina laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

## Saugumo duomenų santrauka

Bendros rukaparibo saugumo charakteristikos grindžiamos klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 1169 pacientės, duomenimis, kai kiaušidžių vėžio gydymui buvo skiriama monoterapija rukaparibu.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios 20 % ir daugiau rukaparibą gaunančių pacientų, buvo pykinimas, nuovargis ir (arba) astenija, vėmimas, anemija, pilvo skausmas, disgeuzija, ALT kiekio padidėjimas, AST kiekio padidėjimas, sumažėjęs apetitas, viduriavimas ir trombocitopenija. Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio).

3 ir didesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios daugiau kaip 5 % pacientų, buvo anemija (23 %), ALT kiekio padidėjimas (10 %), nuovargis ir (arba) astenija (10 %), neutropenija (9 %) ir trombocitopenija (7 %). Vienintelė sunki nepageidaujama reakcija, pasireiškusi daugiau kaip 2 % pacientų, buvo anemija (6 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dažniausiai reikėjo mažinti dozę arba nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo anemija (21 %), nuovargis ir (arba) astenija (16 %), pykinimas (15 %), trombocitopenija (15 %), vėmimas (11 %) ir padidėjęs AST ir (ar) ALT kiekis (9 %). 18 % pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti gydymą. Dažniausiai gydymą visiškai reikėjo nutraukti dėl trombocitopenijos, pykinimo, anemijos ir nuovargio ir (arba) astenijos.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis išvardytas pagal MedRA organų sistemų klases (SOC) pirmenybę teikiamo termino lygmenyje. Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis apibūdinamas kaip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases**

|   | <b>Nepageidaujamos reakcijos</b>  |  |
|---|---|--|
| <b>MedDRA organų sistemų klasė</b>  | <b>Visų laipsnių dažnis pagal CTCAE</b>   | <b>3 ir aukštesnių laipsnių dažnis pagal CTCAE</b>   |
| <b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus)</b> | <b>Dažnas</b><br>Mielodisplastinis sindromas ir (arba) ūminė mieloidinė leukemija <sup>a</sup>  | <b>Dažnas</b><br>Mielodisplastinis sindromas ir (arba) ūminė mieloidinė leukemija <sup>a</sup>   |
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>   | <b>Labai dažnas</b><br>Anemija <sup>b</sup> , trombocitopenija <sup>b</sup> , neutropenija <sup>b</sup> ,<br><b>Dažnas</b><br>Leukopenija <sup>b</sup> , Limfopenija <sup>b</sup><br>Febrilinė neutropenija | <b>Labai dažnas</b><br>Anemija <sup>b</sup><br><b>Dažnas</b><br>Trombocitopenija <sup>b</sup> , neutropenija <sup>b</sup> , febrilinė neutropenija, leukopenija <sup>ab</sup> , limfopenija <sup>b</sup> |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>   | <b>Dažnas</b><br>Padidėjęs jautrumas <sup>c</sup>   | <b>Nedažnas</b><br>Padidėjęs jautrumas <sup>c</sup>  |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>  | <b>Labai dažnas</b><br>Sumažėjęs apetitas, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje <sup>b</sup><br><b>Dažnas</b><br>Hipertenzija <sup>b</sup> , dehidracija  | <b>Dažnas</b><br>Sumažėjęs apetitas, dehidracija<br><b>Nedažnas</b><br>Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje <sup>b</sup> ,   |



|   |   |   |
|---|---|---|
|   |   | hipercholesterolemija <sup>b</sup>  |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                      | <b>Labai dažnas</b><br>Disgeuzija, svaigulys  | <b>Nedažnas</b><br>Disgeuzija, svaigulys  |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> | <b>Labai dažnas</b><br>Dusulys  | <b>Nedažnas</b><br>Dusulys  |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   | <b>Labai dažnas</b><br>Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, dispepsija, pilvo skausmas<br><b>Dažnas</b><br>Žarnyno nepraeinamumas <sup>d</sup>                       | <b>Dažnas</b><br>Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, žarnyno nepraeinamumas <sup>d</sup><br><b>Nedažnas</b><br>Dispepsija                       |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>                    | <b>Labai dažnas</b><br>Padidėjęs alanino aminotransferazės, aspartato aminotransferazės kiekis<br><b>Dažnas</b><br>Padidėjęs transaminazių aktyvumas <sup>b</sup> | <b>Dažnas</b><br>Padidėjęs alanino aminotransferazės, aspartato aminotransferazės kiekis<br><b>Nedažnas</b><br>Padidėjęs transaminazių aktyvumas <sup>b</sup> |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                            | <b>Labai dažnas</b><br>Jautrumo šviesai reakcija<br><b>Dažnas</b><br>Išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, delnų ir padų eritrodisestezijos sindromas, eritema    | <b>Nedažnas</b><br>Jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, delnų ir padų eritrodisestezijos sindromas                                |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>            | <b>Labai dažnas</b><br>Nuovargis <sup>e</sup> , pireksija   | <b>Dažnas</b><br>Nuovargis <sup>e</sup><br><b>Nedažnas</b><br>Pireksija   |

<sup>a</sup> MDS ir (arba) ŪML dažnis nustatytas bendroje visų 2972 pacienčių, suvartojusių vieną geriamojo rukaparibo dozę, populiacijoje.

<sup>b</sup> Įskaitant laboratorinių tyrimų rezultatus

<sup>c</sup> Dažniausiai stebėtos reakcijos apėmė padidėjusį jautrumą, padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui ir veido bei akių patinimą ir (arba) edemą.

<sup>d</sup> Įskaitant žarnų nepraeinamumą, storosios žarnos nepraeinamumą ir plonosios žarnos nepraeinamumą

<sup>e</sup> Įskaitant nuovargį, asteniją ir mieguistumą

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Toksinis poveikis kraujui*

Apie visų laipsnių pagal CTCAE hematologines nepageidaujamas reakcijas - anemiją, trombocitopeniją ir neutropeniją - buvo pranešta atitinkamai 45 %, 26 % ir 18 % pacientų. Dėl trombocitopenijos ir anemijos gydymą reikėjo nutraukti 1,7 % ir 1,7 % pacientų. 3 ar didesnio laipsnio pagal CTCAE nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 23 % (anemija), 9 % (neutropenija) ir 7 % (trombocitopenija) pacientų. 3 ar didesnio laipsnio kaulų čiulpų slopinimo nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo pradžia bendrai buvo vėlesniame gydymo etape (po 2 ar daugiau mėnesių). Dėl rizikos mažinimo ir valdymo žr. 4.4 skyrių.

##### *Mielodisplastinis sindromas ir (arba) ūminė mieloidinė leukemija*

MDS ir (arba) ŪML yra sunkios nedažnai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos: 0,5 % dažnis

pacientams gydymo ir 28 dienų tolimesnio saugumo stebėjimo metu ir dažnai pasireiškiančios 1,0 % visiems pacientams, įskaitant ilgalaikį saugumo stebėjimą (dažnis apskaičiuotas remiantis bendra 2972 pacientų saugumo populiacija, kurie gavo bent vieną geriamojo rukaparibo dozę visuose klinikiniuose tyrimuose). Chemoterapija kontroliuojamo 3 fazės tyrimo (ARIEL4) ir placebo kontroliuojamo 3 fazės tyrimo (ARIEL3) metu rukaparibu gydytiems pacientams MDS ir (arba) ŪML pasireiškimo dažnis buvo, atitinkamai, 3,0 % ir 1,6 %. Nors gydymo metu nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškimo atvejus chemoterapiją gavusių arba placebo vartojusių pacientų grupėje, buvo pranešta apie keturis atvejus placebo gydytų pacientų grupėje ilgalaikio saugumo stebėjimo laikotarpiu. Visiems pacientams buvo galimų MDS ir (arba) ŪML atsiradimą skatinančių veiksnių; visais atvejais pacientai anksčiau buvo gavę platinos turinčių vaistinių preparatų chemoterapijos schemas ir (arba) kitų DNR kenksmingų vaistinių preparatų. Dėl rizikos mažinimo ir valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Toksinis poveikis virškinimo traktui*

Vėmimas ir pykinimas pasireiškė atitinkamai 41 % ir 72 % pacientų ir paprastai buvo lengvo laipsnio (nuo 1 iki 3 laipsnio pagal CTCAE). Pilvo skausmas (apima terminus pilvo skausmas, skausmas apatinėje pilvo dalyje, skausmas viršutinėje pilvo dalyje) pasireiškė 40,5 % rukaparibu gydytų pacientų, bet taip pat labai dažnai (34 %) pasireiškė placebo vartojusių pacientų tarpe, dažniausiai tai buvo susiję su esama liga. Dėl rizikos mažinimo ir valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Jautrumas šviesai*

Jautrumas šviesai pasireiškė 12 % pacientų kaip lengvo laipsnio odos reakcijos (1 arba 2 laipsnio pagal CTCAE) ir 2 (0,2 %) pacientėms kaip CTCAE 3 laipsnio ir didesnė reakcija. Dėl rizikos mažinimo ir valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Serumo aminotransferazių (AST / ALT) kiekio padidėjimas*

Alanino aminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST) kiekio padidėjimas, pasireiškė 37 % pacientų (visų laipsnių) ir 10 % (CTCAE 3 laipsnio ir didesnė). Šie reiškiniai dažniausiai pasireiškė per pirmas kelias gydymo rukaparibu savaites ir buvo grįžtami ir retai susiję su bilirubino kiekio padidėjimu. ALT padidėjimas buvo nustatytas 34,6 % (visų laipsnių) ir 9,6 % (CTCAE 3 laipsnio ir didesnė) pacientų, AST 31,7 % (visų laipsnių) ir 2,5 % (CTCAE 2 laipsnio ir didesnė) pacientų, o ALT ir AST padidėjimas 28,9 % (visų laipsnių) ir 2,0 % (CTCAE 3 laipsnio ir didesnė) pacientų. Nė vienas reiškinys neatitiko vaistų sukeltų kepenų pažeidimo *Hy Law* kriterijų, AST ir (ar) ALT padidėjimą gali tekti suvaldyti nutraukus gydymą ir (arba) sumažinus dozę, kaip aprašyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Daugelis pacientų toliau vartojo rukaparibą su gydymo pakeitimais arba be jų, nepasireiškus 3 laipsnio ir didesniems LFT nukrypimams.

#### *Serumo kreatinino kiekio padidėjimas*

Kreatinino kiekio padidėjimas, dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio pagal CTCAE), pasireiškė 19 % pacientų per pirmas kelias gydymo rukaparibu savaites. Buvo pranešta apie aštuoniems (0,7 %) pacientams pasireiškusių CTCAE 3 laipsnio reakciją. Kreatinino kiekio padidėjimas gydant rukaparibu gali būti dėl inkstų MATE1 ir MATE2-K pernešėjų slopinimo (žr. 4.5 skyrių). Šis kreatinino kiekio serume padidėjimas kliniškai buvo besimptomis.

#### *Senyvi pacientai*

75 metų ir vyresniems pacientams kai kurių nepageidaujamų reakcijų dažnis padidėjo: kreatinino kiekio kraujyje padidėjimo (33 %), svaigulio (19 %), niežėjimo (14 %) ir atminties sutrikimo (4 %) dažnis buvo didesnis nei jaunesniems kaip 75 metų amžiaus pacientams (atitinkamai 18 %, 13 %, 9 % ir 1 %).

#### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Vidutinių inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 30–59 ml/min.) sergančių pacientų tarpe kai kurių 3 ir aukštesnio laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis padidėjo: anemija (31 %), laipsnio trombocitopenija (10 %) ir nuovargis ir (arba) astenija (13 %) ir kombinuotas AST/ALT padidėjimas (12 %) pasireiškė dažniau, nei pacientams su normalia inkstų funkcija (kreatinino klirensas > 90 ml/min.) (atitinkamai, 21 %, 5 %, 8 % ir 7%).

## Vaikų populiacija

Nebuvo atlikta tyrimų, skirtų pacientų vaikų rukaparibo farmakokinetikai tirti.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Rubraca perdozavimo atveju nėra specifinio gydymo. Perdozavimo simptomai nenustatyti. Įtariamo perdozavimo atveju gydytojas turi imtis bendrų palaikomųjų priemonių ir gydyti simptomaiškai.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: kitos antineoplastinės medžiagos, ATC kodas – L01XK03

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Rukaparibas yra poli(ADP ribozės) polimerazės (PARP) fermentų, įskaitant PARP-1, PARP-2 ir PARP-3, kurie dalyvauja DNR atstatyme, inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad rukaparibo sukiamas citotoksinis poveikis apima PARP fermentinio aktyvumo slopinimą ir PARP-DNR kompleksų kumuliaciją, lemiančius padidėjusį DNR pažeidimą, apoptozę ir ląstelės mirtį.

Buvo įrodyta, kad rukaparibo *in vitro* ir *in vivo* antinavikinis veikimo mechanizmas BRCA mutantinių ląstelių linijose yra taip vadinamas sintetinis letališkumas, kuomet ląstelės mirtis įvyksta dėl dviejų DNR atstatymo būdų praradimo. Naviko ląstelių linijose, kuriose trūko BRCA1 / 2 ir kitų DNR atitaisymo genų buvo pastebėtas padidėjęs rukaparibo sukeltas citotoksinis poveikis ir priešnavikinis poveikis. Manoma, kad rukaparibas sumažina žmogaus vėžio sukeltą naviko augimą pelių ksenotransplantacijos modeliuose su BRCA trūkumais arba be jo.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### Palaikomasis pasikartojančio kiaušidžių vėžio gydymas

Rukaparibo veiksmingumas tirtas ARIEL3, – dvigubai koduotame, daugiacentriniame klinikiniam tyrimo, kuriame dalyvavo su 564 pacientės, sergančios pasikartojančiu EKV, KV arba PPV, reagavusios į gydymą chemoterapija platinos pagrindu. Atsitiktiniu būdu (santykiu 2:1) skirtosioms buvo paskirta du kartus per parą vartoti geriamojo Rubraca 600 mg tablečių du kartus per parą (n = 375) arba placebo (n = 189). Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo. Visoms pacientėms pasireiškė reakcija į gydymą (pilna arba dalinė) į savo naujausią chemoterapiją platinos pagrindu ir jų vėžio antigenas 125 (CA-125) buvo žemiau viršutinės normos ribos (VNR). 8 savaitių laikotarpiu po chemoterapijos platinos pagrindu pabaigos pacientai buvo atrinkti atsitiktinės imties būdu ir nebuvo leidžiama taikyti palaikomojo gydymo. Pacientams prieš tai neturėjo būti taikomas gydymas rukaparibu ar kitu PARP inhibitoriumi. Atsitiktinė atranka buvo susisluoksniavusi pagal geriausią atsaką į paskutinįjį gydymą platina (pilną arba dalinį), laiką iki progresavimo po priešpaskutinio gydymo platina (nuo 6 iki ≤ 12 mėnesių ir > 12 mėnesių) ir naviko biologinio žymens statusą (tBRCA, ne BRCA homologinė rekombinacijos stoka [nbHRD] ir neigiamas biologinis žymuo).

Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo tyrėjo įvertintas laikas iki ligos progresavimo (invPFS) ir vertinamas pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*), versiją 1.1 (v1.1). Antrasis pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo nepriklausomo radiologo atliktas (IRR) koduotų PFS duomenų vertinimas. Šalutinės veiksmingumo vertinamosios baigtys be kita ko apėmė bendrąjį išgyvenamumą (BI).

Pacienčių, vartojančių rukaparibą, amžiaus vidurkis buvo 61 metai (svyravo nuo 36 iki 85 metų); daugelis jų buvo baltaodės (80 %); visoms nustatytas Rytų kooperacinės onkologijos grupės (ECOG) būklės balas 0 arba 1. Pagrindinis daugelio pacienčių navikas buvo kiaušidėse (84 %); daugeliui pacienčių (95 %) pasireiškė sunki histologija, o 4 % pacienčių nustatyta endometrioidinė histologija. Visos pacientės anksčiau buvo gydytos ne mažiau kaip dviem chemoterapijos platinos pagrindu kursais (nuo 2 iki 6), o 28% pacienčių anksčiau buvo gydytos mažiausiai trimis chemoterapijos platinos pagrindu kursais. Iš viso 32 % pacienčių visiškai reagavo (CR) į paskutinį skirtą gydymą. 39 % pacienčių laikas iki ligos progresavimo prieš paskutinę chemoterapiją platina buvo 6-12 mėnesių 39 , o 61 % pacienčių – > 12 mėnesių. Anksčiau gydymas bevacizumabu skirtas 22 % pacienčių, vartojusių rukaparibą, ir 23 % pacienčių, kurios vartojo placebo. Demografiniai rodikliai, pagrindinės ligos charakteristikos ir ankstesnio gydymo istorija tarp rukaparibo ir placebo vartojusių pacienčių grupių buvo panaši.

Nė viena iš pacienčių anksčiau nebuvo gydyta PARP inhibitoriumi. Todėl Rubraca veiksmingumas pacientėms, anksčiau palaikomojoje stadijoje gydytoms PARP inhibitoriumi, nebuvo tirtas ir pagal turimus duomenis negali būti ekstrapoliuotas.

Visų pacienčių (N = 564) audinių mėginiai buvo ištirti centrinėje laboratorijoje, siekiant nustatyti HRS (pagal tai, ar yra žalingos naviko BRCA [tBRCA] mutacijos ar didelis genomo heterozigotiškumo praradimas). Kraujo mėginiai, paimti iš 94 proc. (186/196) tBRCA pacienčių, buvo įvertinti atliekant centrinės kraujo embrioniniu ląstelių linijos BRCA (gBRCA) tyrimą. Remiantis šiais rezultatais, 70 % (130/186) tBRCA pacienčių rasta gBRCA mutacija, o 30 % (56/186) turėjo somatinę BRCA mutaciją.

Tyrimas ARIEL3 atitiko pagrindinę vertinamąją baigtį ir parodė statistiniu požiūriu reikšmingą PFS pailgėjimą numatytoje gydyti populiacijoje (angl. ITT), kurioms atsitiktinai buvo paskirta vartoti rukaparibą, palyginti su visomis placebo vartojusiomis pacientėmis bei HRT ir tBRCA grupių pacientėmis. IRR įvertinimas ITT populiacijai patvirtino pagrindinį tikslą. PFS rezultatai apibendrinti 4 lentelėje ir 1 paveikslėlyje.

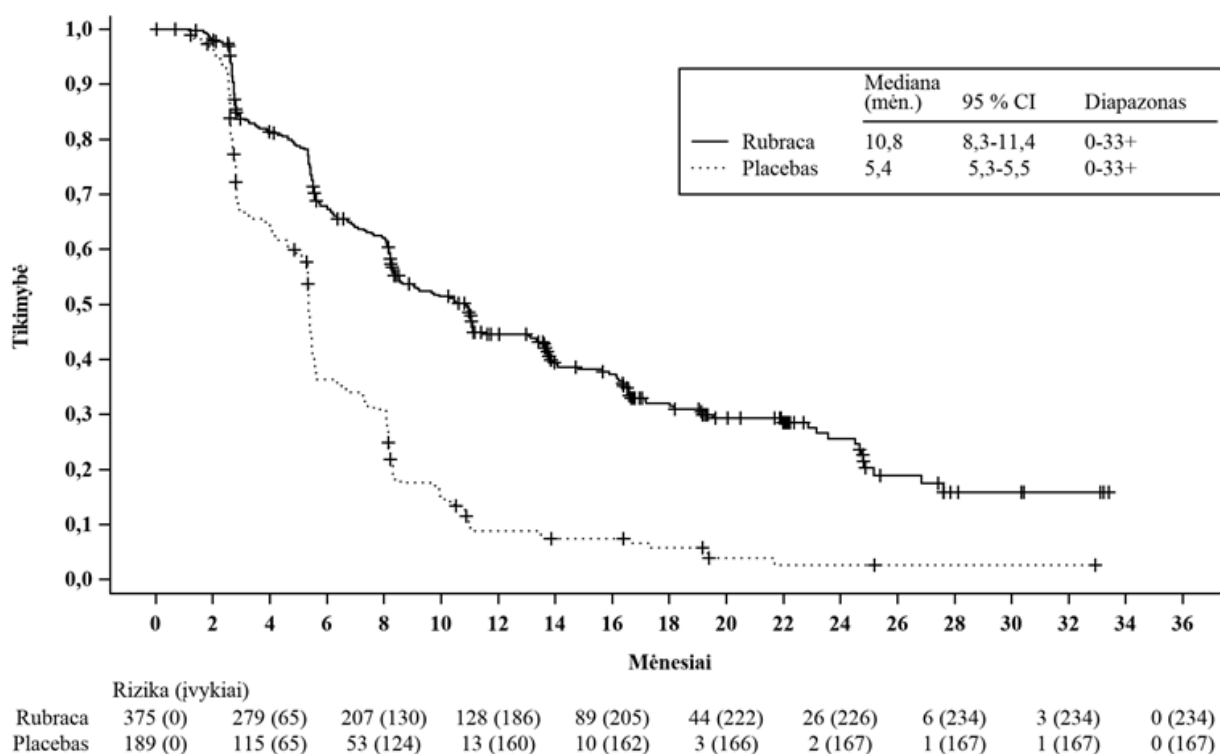
**4 lentelė. ARIEL3 veiksmingumo rezultatai (pagrindinio objektyvaus kriterijaus: PFS, santrauka)**

| Parametrai                         | Tyrėjo įvertinimas |                | IRR               |                |
|------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                                    | Rukaparibas        | Placebas       | Rukaparibas       | Placebas       |
| <b>ITT populiacija<sup>a</sup></b> |                    |                |                   |                |
| Pacientės, n                       | 375                | 189            | 375               | 189            |
| PFS įvykiai, n (%)                 | 234 (62 %)         | 167 (88 %)     | 165 (44 %)        | 133 (70 %)     |
| PFS, mediana mėnesiais (95 % PI)   | 10,8 (8,3, 11,4)   | 5,4 (5,3–5,5)  | 13,7 (11,0, 19,1) | 5,4 (5,1, 5,5) |
| Santykinė rizika (95 % PI)         | 0,36 (0,30, 0,45)  |                | 0,35 (0,28, 0,45) |                |
| p-vertė <sup>b</sup>               | < 0,0001           |                | < 0,0001          |                |
| <b>HRD grupė<sup>c</sup></b>       |                    |                |                   |                |
| Pacientės, n                       | 236                | 118            | 236               | 118            |
| PFS įvykiai, n (%)                 | 134 (57 %)         | 101 (86 %)     | 90 (38 %)         | 74 (63 %)      |
| PFS, mediana mėnesiais (95 % PI)   | 13,6 (10,9, 16,2)  | 5,4 (5,1, 5,6) | 22,9 (16,2, NA)   | 5,5 (5,1, 7,4) |
| Santykinė rizika (95 % PI)         | 0,32 (0,24, 0,42)  |                | 0,34 (0,24, 0,47) |                |
| p-vertė <sup>b</sup>               | < 0,0001           |                | < 0,0001          |                |
| <b>tBRCA grupė<sup>d</sup></b>     |                    |                |                   |                |
| Pacientės, n                       | 130                | 66             | 130               | 66             |
| PFS įvykiai, n (%)                 | 67 (52 %)          | 56 (85 %)      | 42 (32 %)         | 42 (64 %)      |

|  |                   |                |                    |                |
|--|-------------------|----------------|--------------------|----------------|
| PFS, mediana mėnesiai (95 % PI)                                | 16,6 (13,4, 22,9) | 5,4 (3,4, 6,7) | 26,8 (19,2, NA)    | 5,4 (4,9, 8,1) |
| Santykinė rizika (95 % PI)                                     | 0,23 (0,16, 0,34) |                | 0,20 (0,13, 0,32)  |                |
| p-vertė <sup>b</sup>   | < 0,0001          |                | < 0,0001           |                |
| <b>neBRCA LOH<br/>(heterozigotiškumo<br/>praradimo)+ grupė</b> |                   |                |                    |                |
| Pacientės, n   | 106               | 52             | 106                | 52             |
| PFS įvykiai, n (%)   | 67 (63 %)         | 45 (87 %)      | 48 (45 %)          | 32 (62 %)      |
| PFS, mediana mėnesiai (95 % PI)                                | 9,7 (7,9, 13,1)   | 5,4 (4,1, 5,7) | 11,1 (8,2, NA)     | 5,6 (2,9, 8,2) |
| Santykinė rizika (95 % PI)                                     | 0,44 (0,29, 0,66) |                | 0,554 (0,35, 0,89) |                |
| p-vertė <sup>b</sup>   | < 0,0001          |                | 0,0135             |                |
| <b>neBRCA LOH<br/>(heterozigotiškumo<br/>praradimo)- grupė</b> |                   |                |                    |                |
| Pacientės, n   | 107               | 54             | 107                | 54             |
| PFS įvykiai, n (%)   | 81 (73 %)         | 50 (93 %)      | 63 (59 %)          | 46 (85 %)      |
| PFS, mediana mėnesiai (95 % PI)                                | 6,7 (5,4, 9,1)    | 5,4 (5,3, 7,4) | 8,2 (5,6, 10,1)    | 5,3 (2,8, 5,5) |
| Santykinė rizika (95 % PI)                                     | 0,58 (0,40, 0,85) |                | 0,47 (0,31, 0,71)  |                |
| p-vertė <sup>b</sup>   | 0,0049            |                | 0,0003             |                |

- Visos atsitiktinai atrinktos pacientės.
  - Dviejų pusių p-vertė.
  - HRT apima visas pacientės su žalinga lytinių ląstelių ar somatine BRCA mutacija arba be tBRCA, bet su dideliu genomo heterozigotiškumo praradimu, kaip nustatyta klinikinio tyrimo vertinime (CTA).
  - tBRCA apima visas pacientės, su žalinga lytinių ląstelių ar somatine BRCA mutacija, kaip nustatyta klinikinių tyrimų vertinimuose (CTA).
- SR: santykinė rizika. Jeigu vertė <1, tai rodo rukaparibo pranašumą.  
NA: „Not Achieved“ (nepasiekta)  
PI: patikimumo intervalas

1 pav. Tyrėjo apskaičiuotos laiko iki ligos progresavimo Kaplan-Meier ARIEL 3 tyrimo kreivės (ITT populiacija)



Atliekant galutinę BI analizę (70 % baigtumas), ITT populiacijos santykinė rizika (SR) buvo 1,00 (95 % PI: 0,81; 1,22; rukaparibo vartojimo trukmės mediana: 36 mėn., plg. su placebo 43,2 mėn.). HRD ir *tBRCA* pogrūpiuose registruotos SR vertės atitinkamai buvo 1,01 (95 % PI 0,77; 1,32; 40,5 mėn. rukaparibo vartojimo trukmės mediana, plg. su placebo 47,8 mėn.) ir 0,83 (95 % PI: 0,58; 1,19; 45,9 mėn. rukaparibo vartojimo mediana, plg. su placebo 47,8 mėn.). Atlikus žvalgomąją pogrūpių analizę su pacienčių, neturinčių *tBRCA* mutacijos duomenimis (nesusietos ne *tBRCA* subpopuliacijos [LOH+, LOH-, LOH nežinomas]), BI SR buvo 1,084 (95 % PI: 0,841; 1,396; rukaparibo vartojimo trukmės mediana 32,2 mėn., plg. su placebo 38,3 mėn.). Visų pacienčių išgyvenamumo stebėjimo trukmės mediana buvo 77 mėn. (6,4 metų), o intervalas – nuo 2 dienų iki 93 mėnesių (7,6 metų).

Galutinės analizės metu 89 % pacienčių placebo grupėje paskui taikytas bent vienas tolesnis gydymas, iš kurių 46 % taikytas gydymas PARP inhibitoriumi. Rukaparibo grupėje 78 % pacienčių taikytas bent vienas tolesnis gydymas.

#### Širdies elektrofiziologija

Koncentracijos-QTcF pailgėjimo analizė buvo atlikta su 54 pacientų, turėjusių solidinį naviką, ir buvo skiriamos nepertraukiamos rukaparibo dozės nuo 40 mg vieną kartą per parą iki 840 mg du kartus per parą (1,4 karto nuo patvirtintos rekomenduojamos dozės), duomenimis. Esant numatytam medianiniam pastovios būsenos C<sub>max</sub>, pavartojus 600 mg rukaparibo du kartus per parą, numatytasis QTcF intervalo pailgėjimas nuo pradinio lygmens buvo 11,5 msek (90 % PI: 8,77–14,2 msek.). Taigi, kliniškai reikšmingo QTcF padidėjimo nuo pradinio lygmens (pvz., daugiau kaip 20 msek) rizika maža.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo reikalavimą pateikti Rubraca tyrimų rezultatus visuose kiaušidžių vėžiu sergančių vaikų populiacijos pogrūpiuose (žr. 4.2 skyrių dėl vartojimo vaikams informacijos).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Rukaparibo ekspozicija plazmoje, matuojama  $C_{max}$  ir PPK, buvo maždaug proporcinga dozei vertintoms dozėms (nuo 40 iki 500 mg per parą, nuo 240 iki 840 mg du kartus per parą). Pusiausvyrinė būklė buvo pasiekta po 1 vartojimo savaitės. Po kartotinių du kartus per parą dozių vartojimo, akumuliacija remiantis PPK svyravo nuo 3,5 iki 6,2 karto.

### Absorbicija

Vėžiui sergantiems pacientams po rukaparibo 600 mg du kartus per parą pavartojimo vidutinė pusiausvyrinė būklės  $C_{max}$  buvo 1940 ng/ml ir  $PPK_{0-12 \text{ val.}}$  buvo 16900 val.·ng/ml, esant 1,9 val.  $T_{max}$ . Vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas išgėrus vienkartinę nuo 12 iki 120 mg rukaparibo dozę, buvo 36 %. Absoliutus biologinis prieinamumas išgėrus 600 mg nebuvo nustatytas. Vėžiui sergantiems pacientams pavalgis riebaus maisto,  $C_{max}$  padidėjo 20 %,  $PPK_{0-24 \text{ val.}}$  padidėjo 38 % ir  $T_{max}$  pailgėjo 2,5 valandos, palyginus su dozavimu nevalgus. Maisto poveikis FK bet nebuvo vertinamas kaip kliniškai reikšmingas. Rubraca galima skirti su maistu arba be jo.

### Pasiskirstymas

*In vitro* žmogaus plazmoje 70,2 % rukaparibo susijungia su baltymais, esant terapiniam koncentracijų lygmeniui. Rukaparibas pirmiausiai pasiskirsto eritrocituose, esant 1,83 kraujo-plazmos koncentracijos santykiui. Vėžiui sergantiems pacientams pusiausvyrinė būklės rukaparibo pasiskirstymo tūris buvo nuo 113 iki 262 l, paskyrus vienkartinę nuo 12 iki 40 mg rukaparibo dozę į veną.

### Biotransformacija

*In vitro* rukaparibas pirmiausiai metabolizuojamas CYP2D6 ir mažesne apimtimi - CYP1A2 ir CYP3A4. Atlikus populiacijos FK analizę nestebėta kliniškai reikšmingo FK skirtumo pacientams, kurie turi skirtingus CYP2D6 fenotipus (įskaitant prastai metabolizuojančius, n = 9; vidutiniškai metabolizuojančius, n = 71; normaliai metabolizuojančius, n = 76 ir ypač sparčiai metabolizuojančius, n = 4) arba skirtingus CYP1A2 fenotipus (įskaitant normaliai metabolizuojančius, n = 28 ir hyperinduktorius, n = 136). Rezultatus reikia vertinti atsargiai, nes kai kurių pogrupių fenotipų atstovų yra nedaug.

Vienkartinę geriamą [<sup>14</sup>C]-rukaparibo dozę suvartojusiems pacientams su solidiniais navikais, nepakitęs rukaparibas sąlygojo 64,0 % radioaktyvumo plazmoje. Oksidacija, N-demetiliacija, N-metiliacija, gliukuronidacija ir N-formiliacija buvo pagrindiniai rukaparibo metabolizacijos būdai. Gausiausias metabolitas buvo M324, oksidacinis rukaparibo deaminazės produktas, sąlygojęs 18,6 % radioaktyvumo plazmoje. *In vitro*, M324 buvo mažiausiai 30 kartų mažiau veiksmingas PARP-1, PARP-2 ir PARP-3 atžvilgiu, nei rukaparibas. Kiti nedideli metabolitai sąlygojo 13,8 % radioaktyvumo plazmoje. Rukaparibas sąlygojo, atitinkamai, 44,9 % ir 94,9 % radioaktyvumo šlapime ir išmatose; o M324 sąlygojo, atitinkamai, 50,0 % ir 5,1 % radioaktyvumo šlapime ir išmatose.

### Eliminacija

VKlirensas svyravo nuo 13,9 iki 18,4 l/val., paskyrus vienkartinę nuo 12 mg iki 40 mg rukaparibo dozę į veną. Paskyrus pacientams vienkartinę geriamą [<sup>14</sup>C]-rukaparibo 600 mg dozę, bendras vidutinis radioaktyvumo atsistatymo laikas buvo 89,3%, kai praėjus 288 valandoms po dozės suvartojimo vidutinis atsistatymas išmatose buvo 71,9 %, o šlapime 17,4 %. Devyniasdešimties procentų atsistatymas išmatose buvo stebėtas per 168 valandas po dozės suvartojimo. Vidutinės pusinės rukaparibo eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) buvo 25,9 valandos.

### Vaistinių preparatų sąveika

*In vitro* duomenys rodo, kad rukaparibas yra P-gp ir BCRP substratas, bet ne įsisavinimo pro inkstus pernešėjų OAT1, OAT3 ir OCT2 arba pernešėjų kepenyse OAPT1B1 ir OATP1B3 substratas. Negalima

atmesti P-gp ir BCRP inhibitorių poveikio rukaparibo FK.

*In vitro* rukaparibas grįžtamai slopino CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 ir CYP3A bei mažesne apimtimi - CYP2C8, CYP2D6 ir UGT1A1. Rukaparibas indukavo CYP1A2 ir mažiau veikė CYP2B6 bei CYP3A4 žmogaus hepatocituose, esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai.

*In vitro* rukaparibas yra stiprus MATE-1 ir MATE2-K inhibitorius, vidutinio stiprumo OCT1 inhibitorius ir silpnas OCT2 inhibitorius. Esant klinicinei ekspozicijai, rukaparibas neslopina tulžies druskų eksporto siurblio (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ir OAT3. Esant klinicinei ekspozicijai rukaparibo sukkelto MRP4 slopinimo visiškai atmesti negalima. Nestebėta sąveikos su MRP2 arba MRP3 *in vitro* esant klinicinei rukaparibo ekspozicijai tačiau buvo stebėtas nedidelis dvifazis MRP2 aktyvavimas ir slopinimas bei nuo koncentracijos priklausomas MRP3 slopinimas, esant didesnėms koncentracijoms negu stebėta rukaparibo plazmos  $C_{max}$ . MRP2 ir MRP3 sąveikos žarnyne klinikinė reikšmė nežinoma. *In vitro* rukaparibas yra BCRP ir P-gp šalinimo pernešėjų inhibitorius. Nestebėta reikšmingo P-gp slopinimo *in vivo* (žr. 4.5 skyrių).

Populiacijos FK analizė parodė, kad kartu vartojami PSI greičiausiai neturėtų kliniškai reikšmingo poveikio rukaparibo FK. Negalima daryti tvirtos išvados dėl rukaparibo ir PSI vartojimo vienu metu poveikio, kadangi PSI dozės lygis ir vartojimo laikas nebuvo išsamiai dokumentuojamas.

#### Farmakokinetika specialiose populiacijose

##### *Amžius, rasė ir kūno masė*

Remiantis populiacijos FK analize, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo ryšio tarp numatomos pusiausvyrinės būklės ekspozicijos ir paciento amžiaus, rasės ir kūno masės. Į populiacijos FK tyrimą įtraukti pacientai buvo nuo 21 iki 86 metų amžiaus (58 % jaunesni kaip 65 metų amžiaus, 31 % 65-74 metų amžiaus ir 11 % vyresni kaip 75 metų amžiaus), 82 % buvo kaukaziečiai, ir kūno masė buvo nuo 41 iki 171 kg (73 % kūno masė buvo daugiau kaip 60 kg).

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Populiacijos FK analizė buvo atlikta, siekiant įvertinti kepenų funkcijos sutrikimo poveikį rukaparibo klirensui pacientams, gaunantiems 600 mg rukaparibo du kartus per parą. Nestebėta kliniškai reikšmingų skirtumų tarp 34 pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino kiekis mažesnis arba lygus ULN ir AST kiekis didesnis už ULN arba bendro bilirubino kiekis didesnis už ULN nuo 1,0 iki 1,5 karto ir bet koks AST kiekis) ir 337 pacientų, kurių kepenų funkcija buvo normali. Tyrimo, kurio metu buvo vertinama rukaparibo farmakokinetika kepenų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams, pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (N=8, Nacionalinis vėžio institutas – organų disfunkcijos darbo grupės kriterijai; bendro bilirubino kiekis 1,5 didesnis už ULN – 3 kartus mažesnis už ULN arba jam lygus) pavartojus vieną 600 mg doze pasireiškė 45 % didesnis rukaparibo PPK palyginus su pacientais, kurių kepenų funkcija yra normali (N=8).  $C_{max}$  arba  $T_{max}$  abiejose grupėse buvo panašus. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Oficialių rukaparibo tyrimų pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nebuvo atlikta. Populiacijos FK analizė buvo atlikta, siekiant įvertinti inkstų funkcijos sutrikimo poveikį rukaparibo klirensui pacientams, gaunantiems 600 mg rukaparibo du kartus per parą. Pacientams, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (n = 149; CrCl nuo 60 iki 89 ml/min, apskaičiuotas Cockcroft-Gault metodu) ir tiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (n = 76; CrCl nuo 30 iki 59 ml/min), pusiausvyrinės būklės PPK buvo atitinkamai maždaug 15 % ir 33 % didesnis, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (n = 147; CrCl didesnis arba lygus 90 ml/min). Rukaparibo farmakokinetinės charakteristikos pacientams, kurių CrCl yra mažesnis kaip 30 ml/min arba dializuojamiems pacientams, nežinomos (žr. 4.2 skyrių).



### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Bendroji toksikologija

Radiniai ikiklinikiniuose toksiškumo tyrimuose, atliktuose su geriamuoju rukaparibu, bendrai atitiko klinikinių tyrimų metu stebėtus nepageidaujamus reiškinius. Iki 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis, tiksliniai organai buvo virškinimo, hematopoezės ir limfopoezės sistemos. Šie radiniai atsirado esant žemesnėms ekspozicijoms negu stebėtos pacientams, gydytiems rekomenduojama doze, ir dažniausiai buvo grįžtamos per 4 savaites nutraukus dozavimą.

*In vitro* rukaparibo  $IC_{50}$  prieš žmogaus širdies specifinių kalio kanalų geną (hERG) buvo 22,6  $\mu$ M, o tai maždaug 13 kartų daugiau, nei  $C_{max}$ , pacientams vartojant rekomenduojamą dozę.

Rukaparibą vartojant per veną žiurkėms ir šunims pasireiškė poveikis širdžiai, kai  $C_{max}$  buvo didelis (5,4–7,3 kartus didesnis nei pacientų), bet ne kai  $C_{max}$  buvo mažas (1,3–3,8 kartus didesnis nei pacientų). Daugkartinių dozių toksikologiniuose tyrimuose rukaparibą vartojant per burną jokio poveikio širdžiai nestebėta, kai rukaparibo  $C_{max}$  buvo panašus į stebėtą pacientų. Nors vartojant per burną poveikis širdžiai nestebėtas, remiantis intraveninio vartojimo tyrimų išvadomis ir saugumo koeficientais, rukaparibą vartojant per burną širdies poveikio pacientams negalima atmesti.

#### Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su rukaparibu nebuvo atlikta.

#### Genotoksiškumas

Rukaparibas nebuvo mutageninis bakterijų atvirkštinės mutacijos (Ames) tyrime. Rukaparibas sukėlė struktūrines chromosomų aberacijas *in vitro* žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos tyrime.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime rukaparibas buvo susijęs su poimplantaciniu embriono žuvimu, esant maždaug 0,04 karto žmogaus PPK, vartojant rekomenduojamą dozę, ekspozicijai.

Vaisingumo tyrimai su rukaparibu neatlikti. Žiurkių ir šunų 3 mėnesių trukmės bendrojo toksiškumo tyrimuose nestebėta poveikio patinų ir patelių vaisingumui, esant nuo 0,09 iki 0,3 karto žmogaus PPK, vartojant rekomenduojamą dozę, ekspozicijai. Remiantis stebėtu saugumo koeficientu, galimos rizikos negalima atmesti. Be to, remiantis veikimo mechanizmu, rukaparibas gali pakenkti žmonių vaisingumui.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### *Tabletės šerdis*

Mikrokristalinė celiuliozė  
Karboksietilkrakmolo A natrio druska  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas  
Magnio stearatas

#### Rubrica 200 mg plėvele dengtos tabletės

#### *Tabletės apvalkalas*

Polivinilo alkoholis (E1203)  
Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 4000 (E1521)  
Talkas (E553b)  
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)  
Indigokarminas (E132)

Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės

*Tabletės apvalkalas*  
Polivinilo alkoholis (E1203)  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis 4000 (E1521)  
Talkas (E553b)

Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės

*Tabletės apvalkalas*  
Polivinilo alkoholis (E1203)  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis 4000 (E1521)  
Talkas (E553b)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia .

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

DTPE buteliukas su polipropileno (PP) indukcinio uždoriu, kuriame yra 60 tablečių. Vienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1250/001

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2018 m. gegužės 24 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. kovo 4 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II D PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Almac Pharma Services Ltd

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Jungtinė Karalystė

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rubraca 200 mg plėvele dengtos tabletės  
rukaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 200 mg rukaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1250/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rubraca 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rubraca 200 mg tabletės  
rukaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 200 mg rukaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1250/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės  
rukaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 250 mg rukaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS  
NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1250/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rubraca 250 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rubraca 250 mg tabletės  
rukaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 250 mg rukaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1250/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės  
rukaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 300 mg rukaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1250/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Rubraca 300 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Rubraca 300 mg tabletės  
rukaparibas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 300 mg rukaparibo.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1250/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

**Rubraca 200 mg plėvele dengtos tabletės**

**Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės**

**Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės**  
rukaparibas

\_Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai apima bet kokį šiame lapelyje nenurodytą galimą šalutinį poveikį. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Rubraca ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rubraca
3. Kaip vartoti Rubraca
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rubraca
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Rubraca ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Rubraca ir kaip jis veikia**

Rubraca sudėtyje yra veikliosios medžiagos rukaparibo. Rubraca yra priešvėžinis vaistas, taip pat žinomas kaip "PARP (poliadenozino fosfato ribozės polimerazės) inhibitorius".

Pacientams, kurioms yra pakitimų (mutacijų) genuose, vadinamuose BRCA, yra kai kurių vėžio rūšių atsiradimo rizika. Rubraca blokuoja fermentą, kuris pataiso pažeistą vėžio ląstelių DNR, ir dėl to jos žūva.

##### **Kam Rubraca vartojamas**

Rubraca vartojamas gydyti nuo tam tikro tipo kiaušidžių vėžio. Jis vartojamas po to, kai buvo atsakas į ankstesnę chemoterapinę vėžio gydymą.

Rubraca yra vartojamas palaikomajam gydymui iš karto po chemoterapijos kurso, po kurio navikas sumažėjo.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Rubraca**

##### **Rubraca vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija rukaparibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote kūdikį.

Jeigu nesate tikra, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš pradėdama vartoti šį vaistą.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti arba vartodami Rubraca.

### **Kraujo tyrimai**

Gydytojas ar slaugytojas atliks kraujo tyrimus kraujo ląstelių skaičiui nustatyti:

- prieš pradėdant gydymą Rubraca
- kiekvieną mėnesį gydymo Rubraca metu

Taip yra todėl, kad dėl Rubraca gali sumažėti šių kraujo ląstelių skaičius:

- raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių arba trombocitų. Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje. Mažo kraujo ląstelių skaičiaus požymiai ir simptomai yra karščiavimas, infekcija, mėlynių susidarymas ar kraujavimas.
- mažas kraujo ląstelių skaičius gali būti sunkios kaulų čiulpų būklės, tokios kaip "mielodisplastinis sindromas" (MDS) ar "ūminė mieloidinė leukemija" (ŪML), požymis. Gydytojas gali paskirti kaulų čiulpų tyrimą dėl bet kokių sunkių atvejų.

Gydytojas gali paskirti tyrimus kiekvieną savaitę, jeigu Jūsų kraujo ląstelių skaičius yra mažas ilgą laiką. Jie gali nutraukti gydymą Rubraca, kol Jūsų kraujo ląstelių skaičius nepadidės.

### **Būkite atsargūs tiesioginiuose saulės spinduliuose**

Jūs galite nudegti saulėje lengviau gydymo Rubraca metu. Tai reiškia, kad Jums reikia:

- nebūti tiesioginiuose saulės spinduliuose ir nesideginkite soliariume, kol vartojate Rubraca
- dėvėti drabužius, kurie apdengia galvą, rankas ir kojas
- Naudoti kremą nuo saulės ir lūpų balzamą su 50 ar didesniu apsaugos nuo saulės faktoriumi (SPF).

### **Jums reikia žinoti šiuos simptomus**

Pasakykite gydytojui, jeigu jaučiatės liguistai (pykina), sergate (vemiame), viduriuojate arba jaučiate pilvo skausmą. Tai gali būti Rubraca poveikio skrandžiui arba žarnynui požymiai.

### **Vaikai ir paaugliai**

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams Rubraca duoti negalima. Vaistinio preparato tyrimų su šia amžiaus grupe nebuvo atlikta.

### **Kiti vaistai ir Rubraca**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai yra dėl to, kad Rubraca gali paveikti kitų vaistų veikimą. Taip pat kiti vaistai gali paveikti Rubraca veikimą.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurių iš šių vaistų:

- antikoagulantų, kurie leidžia kraujui tekėti laisvai, tokių kaip varfarinas
- prieštraukulinių vaistų, vartojamų priepuolių (traukulių) ir epilepsijos gydymui, tokių kaip fenitoinas
- vaistų cholesterolio lygiui kraujyje mažinti, tokių kaip rozuvastatinas
- vaistų skrandžio ligoms gydyti, tokių kaip cisapridas, omeprazolis
- vaistų, kurie slopina imuninę sistemą, tokių kaip ciklosporinas, sirolimas arba takrolimas
- vaistų migrenos ir galvos skausmų gydymui, tokių kaip dihidroergotaminas arba ergotaminas
- vaistų stipraus skausmo gydymui, tokių kaip alfentanilis arba fentanilis
- vaistų, vartojamų nekontroliuojamų judesių ar psichinių sutrikimų gydymui, tokių kaip pimozidas
- vaistų cukraus kiekiui kraujyje mažinti ir gydyti diabetą, tokių kaip metforminas
- vaistų nereguliariam širdies plakimui gydyti, tokių kaip digoksinas arba chinidinas
- vaistų alerginėms reakcijoms gydyti, tokių kaip astemizolas arba terfenadinas
- vaistų, vartojamų mieguistumui sukelti, tokių kaip midazolamas

- vaistų, vartojamų raumenims atpalaiduoti, tokių kaip tizanidinas
- vaistų, vartojamų astmai gydyti, tokių kaip teofilinas

### **Nėštumas, žindymas ir kontracepcija**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### **Nėštumas**

- Rubraca nerekomenduojamas nėštumo metu. Tai yra dėl to, kad jis gali pakenkti negimusiam vaikui.
- Moterims, kurios gali pastoti, rekomenduojama atlikti nėštumo testą prieš pradėdant gydymą Rubraca.

#### **Žindymas**

- Negalima žindyti gydymo Rubraca metu ir dvi savaites po paskutinės dozės pavartojimo. Tai yra dėl to, kad nėra žinoma, ar rukaparibas išsiskiria su motinos pienu.

#### **Kontracepcija**

- Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingas apsaugos nuo pastojimo (kontracepcijos) priemones:
  - gydymo Rubraca metu
  - 6 mėnesius po paskutinės Rubraca dozės pavartojimo.

Tai būtina, nes rukaparibas gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku dėl veiksmingiausių kontracepcijos metodų.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Rubraca gali paveikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Būkite atsargūs jeigu jaučiatės pavargę arba liguisti (pykina).

#### **Rubraca sudėtyje yra natrio**

Vienos šio vaisto tabletės sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), todėl iš esmės galima vertinti, kad jose „natrio nėra“.

### **3. Kaip vartoti Rubraca**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **Kiek vartoti**

- Įprasta rekomenduojama dozė yra 600 mg du kartus per parą. Tai reiškia, kad Jūs vartojate iš viso 1200 mg kasdien. Jeigu Jums pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gali rekomenduoti mažesnę dozę arba laikinai nutraukti gydymą.
- Rubraca tiekiamas 200 mg, 250 mg arba 300 mg tabletėmis.

#### **Vartodami šį vaistą**

- Vartokite tabletes vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, maždaug 12 valandų intervalu.
- Tabletes galite vartoti su maistu arba be jo.
- Jeigu blogai jaučiatės (vemiame) pavartoję Rubraca, nevartokite papildomos dozės. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Rubraca dozę?**

Jeigu pavartojote daugiau tablečių negu turėjote, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui nedelsdami. Jums gali reikėti medicininės pagalbos.

### **Pamiršus pavartoti Rubraca**

- Jeigu pamiršote pavartoti dozę, praleiskite pamirštą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Rubraca**

- Svarbu vartoti Rubraca kasdien tiek ilgai, kiek Jums paskyrė gydytojas.
- Nenustokite vartoti Rubraca pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Pasakykite gydytojui nedelsdami, jeigu pastebite bet kurį iš šių nepageidaujamų reiškinių – Jums gali reikėti skubaus gydymo:**

### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- trūksta oro, jaučiatės pavargęs, išblyškusi oda arba greitas širdies plakimas - tai gali būti mažo raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus (anemijos) požymiai
- kraujuoja arba susidaro mėlynė ilgiau negu įprasta Jums susižeidus - tai gali būti mažo trombocitų skaičiaus (trombocitopenijos) požymiai
- karščiavimas arba infekcija - tai gali būti mažo baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus (neutropenijos) požymiai

Kiti nepageidaujami reiškiniai:

### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- pykinimas,
- nuovargis
- vėmimas,
- skrandžio skausmas,
- maisto skonio pokyčiai
- nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai – padidėjęs kepenų fermentų kiekis,
- apetito netekimas,
- viduriavimas,
- nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai – padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje,
- sunkumas kvėpuoti,
- galvos svaigimas,
- nudegimas saulėje,
- rėmuo.

### **Dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų):**

- didelis cholesterolio kiekis,
- dehidracija,
- niežulys,
- alerginė reakcija (pavyzdžiui, veido ir akių patinimas),
- išbėrimas,
- rankų delnų ir kojų padų paraudimas, patinimas ir skausmas,
- raudonos dėmės odoje,
- virškinamojo trakto arba žarnų užsikimšimas,



- sunki kaulų čiulpų liga, pavyzdžiui, mielodisplazinis sindromas (MDS) arba ūminė mieloidinė leukemija (AML) (žr. 2 skyrių).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai apima bet kokį šiame lapelyje nenurodytą galimą šalutinį poveikį. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Rubraca**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Rubraca sudėtyje yra**

- Veiklioji medžiaga yra rukaparibas.

Rubraca 200 mg plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 200 mg rukaparibo.

Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 250 mg rukaparibo.

Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra rukaparibo kamsilato, atitinkančio 300 mg rukaparibo.

- Pagalbinės medžiagos yra:

- Tabletės turinys: mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas.

- Tabletės plėvelė:

Rubraca 200 mg plėvele dengtos tabletės:

Polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 4000 (E1521), talkas (E553b), briliantinis mėlynasis FCF (E133) ir indigokarminas (E132).

Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės:

Polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 4000 (E1521) ir talkas (E553b).

Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės:

Polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 4000 (E1521), talkas (E553b) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

## **Rubraca išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Rubraca 200 mg plėvele dengtos tabletės yra mėlsvos, apvalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje išpausta “C2”.
- Rubraca 250 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, rombo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje išpausta “C25”.
- Rubraca 300 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje išpausta “C3”.

Rubraca tiekiamas plastiko buteliukuose. Viename buteliuke yra 60 plėvele dengtų tablečių.

### **Registruotojas**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Viena  
Austrija

### **Gamintojas**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Jungtinė Karalystė

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

Tel: +32 (0)80070484

#### **Italia**

Tel: +39 800194716

#### **Deutschland**

Tel: +49 (0)8005892665

#### **Nederland**

Tel: +31 (0)8000227859

#### **España**

Tel: +34 800099526

#### **Österreich**

Tel: +43 (0)800005924

#### **France**

Tél: +33 (0)805631633

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 (0)800 0093361

#### **Ireland**

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:**

Tel: +353 16950030

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>