

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām.
Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rubraca 200 mg apvalkotās tabletes
Rubraca 250 mg apvalkotās tabletes
Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Rubraca 200 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 200 mg rukapariba (*rucaparib*).

Rubraca 250 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 250 mg rukapariba (*rucaparib*).

Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 300 mg rukapariba (*rucaparib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rubraca 200 mg apvalkotā tablete

Zila, 11 mm, apaļa apvalkotā tablete ar iespiestu uzrakstu "C2".

Rubraca 250 mg apvalkotā tablete

Balta, 11 x 15 mm, rombveida apvalkotā tablete ar iespiestu uzrakstu "C25".

Rubraca 300 mg apvalkotā tablete

Dzeltena, 8 x 16 mm, ovāla apvalkotā tablete ar iespiestu uzrakstu "C3".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rubraca ir indicētas kā monoterapija uzturošai ārstēšanai pieaugušām pacientēm ar augstas diferenciācijas pakāpes, pret platīna terapiju jutīgu olnīcu epitēlija, olvadu vai primāra peritoneālā vēža recidīvu, kurām ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Rubraca ir indicētas kā monoterapija pieaugušām pacientēm ar recidivējošu vai progresējošu, pret platīna terapiju jutīgu, ar BRCA mutācijām (dzimumšūnās un/vai somatiskajās šūnās), augstas

diferenciācijas pakāpes olnīcu epitēlija, olvadu vai primāru peritoneālo vēzi, kuras iepriekš ir ārstētas ar diviem vai vairāk platīnu saturošiem ķīmijterapijas kursiem un kuras nepanes turpmāku platīnu saturošu ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar rukaparibu ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

BRCA mutācijas noteikšana

Nav nepieciešams noteikt BRCA mutāciju pirms Rubraca lietošanas uzturošai ārstēšanai pieaugušām pacientēm ar augstas diferenciācijas pakāpes olnīcu epitēlija vēža (OEV), olvadu vēža (OV) vai primāra peritoneālā vēža (PPV) recidīvu un pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Pirms Rubraca lietošanas recidivējoša vai progresējoša EO, OV vai PPV ārstēšanai, pacientēm ir jāapstiprina kaitīgās dzimumšūnu vai somatiskās mutācijas krūts vēža 1 (BRCA1) vai krūts vēža 2 (BRCA2) gēnā, izmantojot validētu testu.

Devas

Ieteicamā deva ir 600 mg rukapariba, lietojot divreiz dienā, kas ir līdzvērtīgs kopējai dienas devai 1200 mg, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Ja paredzēta uzturoša ārstēšana, Rubraca lietošana jāuzsāk ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc platīnu saturošās ķīmijterapijas shēmas pēdējās devas.

Ja pēc Rubraca lietošanas pacients vemj, pacientei deva nav atkārtoti jālieto un ir jālieto nākamā plānotā deva.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, pacientei jāatsāk Rubraca lietošana ar nākamo plānoto devu.

Devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamas blakusparādības var ārstēt pārtraucot devu lietošanu un/vai samazinot devu vidēji smagu un smagu reakciju (t.i., CTCAE 3. vai 4. pakāpe), piemēram, neitropēnijas, anēmijas un trombocitopēnijas, gadījumā.

Aknu transamināžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT)) līmeņa paaugstināšanās notiek ārstēšanas sākumā un parasti ir pārejoša. 1.-3. pakāpes ASAT/ALAT paaugstināšanos var novērst, nemainot rukapariba devu vai pielāgojot ārstēšanu (pārtraucot devas lietošanu un/vai samazinot devu). 4. pakāpes reakciju gadījumā ir jāpielāgo ārstēšana (skatīt 2. tabulu).

Citas vidēji smagas un smagas nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības, piemēram, sliktu dūšu un vemšanu, var novērst, pārtraucot devas lietošanu un/vai samazinot devu, ja tās nevar atbilstoši kontrolēt ar atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana

Devas samazināšana	Deva
Sākuma deva	600 mg divreiz dienā (divas 300 mg tabletes divreiz dienā)
Pirmā devas samazināšana	500 mg divreiz dienā (divas 250 mg tabletes divreiz dienā)
Otrā devas samazināšana	400 mg divreiz dienā (divas 200 mg tabletes divreiz dienā)
Trešā devas samazināšana	300 mg divreiz dienā (viena 300 mg tablete divreiz dienā)

2. tabula. Terapijas izraisīta ASAT/ALAT līmeņa paaugstināšanās ārstēšana

ASAT/ALAT līmeņa paaugstināšanās pakāpe	Ārstēšanas taktika
3. pakāpe bez citām aknu disfunkcijas pazīmēm	Uzraudzīt aknu funkciju testa rezultātus katru nedēļu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 2. pakāpei. Turpināt rukapariba lietošanu, ja bilirubīna līmenis ir < ULN un sārmainā fosfatāze ir < 3 x ULN. Pārtraukt ārstēšanu, ja ASAT/ALAT līmenis nepazeminās 2 nedēļu laikā līdz ≤ 2. pakāpei, tad atsākt rukapariba lietošanu ar tādu pašu vai samazinātu devu
4. pakāpe	Pārtraukt rukapariba lietošanu, līdz rādītāji atgriežas ≤ 2. pakāpē; tad atsākt rukapariba lietošanu ar samazinātu devu un uzraudzīt aknu funkciju testa rezultātus katru nedēļu 3 nedēļas

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Sākuma devas pielāgošana nav ieteicama gados vecākām pacientēm (≥ 65 gadu vecas (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Dažām gados vecākām pacientēm (≥ 65 gadu vecumā) nevar izslēgt paaugstinātu jutību pret nevēlamām blakusparādībām. Klīniskie dati par pacientēm, kuras ir 75 gadus vecas vai vecākas, ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientes ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro attiecībā uz aknu darbību un nevēlamajām blakusparādībām. Nav pieejami klīniskie dati par pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem (t.i., kopējais bilirubīns > 3 reizes pārsniedz ULN), tāpēc rukapariba lietošana pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama.

Nieru darbības traucējumi

Sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama pacientēm ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīnisko datu par pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr ir mazāks par 30 ml/min) nav, tāpēc rukapariba lietošana pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav ieteicama. Rukaparību var lietot pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem tikai tad, ja iespējams ieguvums pārspēj risku. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir rūpīgi jākontrolē nieru darbība un nevēlamās blakusparādības.

Pediātriskā populācija

Rubraca drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vai pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Rubraca paredzēta iekšķīgai lietošanai, un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Devas jālieto ar aptuveni 12 stundu starplaiku. Skatīt 5.2. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Rubraca terapijas efektivitāte recidivējoša vai progresējoša OEV, OV vai PPV ārstēšanai pacientēm, kuras ir saņēmušas iepriekšēju ārstēšanu ar PARP inhibitoru, nav pētīta. Tādēļ lietošana šajā pacienšu grupā nav ieteicama.

Hematoloģiskā toksicitāte

Ārstēšanas laikā ar rukaparibu var novērot mielosupresijas gadījumus (anēmiju, neutropēniju, trombocitopēniju), un parasti pirmoreiz tos novēro pēc 8-10 nedēļu ārstēšanas ar rukaparibu. Šīs reakcijas var novērst ar standarta ārstēšanu un/vai devas pielāgošanu smagākos gadījumos. Pirms ārstēšanas ar Rubraca uzsākšanas un pēc tam katru mēnesi ir ieteicams noteikt pilnu asinsainu. Pacientes nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar Rubraca, kamēr nav atveseļojušās no iepriekšējās ķīmijterapijas izraisītas hematoloģiskas toksicitātes (\leq CTCAE 1. pakāpe). Lai ārstētu mazu asins šūnu skaitu, sakarā ar anēmiju un neutropēniju, jānozīmē atbalstoša aprūpe un jāievēro iestādes vadlīnijas. Rubraca lietošana jāpārtrauc vai deva jāsamazina saskaņā ar 1. tabulu (skatīt 4.2. apakšpunktu), un asins šūnu skaits jākontrolē katru nedēļu, līdz notiek atveseļošanās. Ja pēc 4 nedēļām skaits nav atjaunojies vismaz CTCAE 1. pakāpes līmenī, pacients jānosūta pie hematologa turpmākiem izmeklējumiem.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

Pacientēm, kuras saņēma rukaparibu, ir ziņots par mielodisplastisko sindromu/akūtu mieloleikozi (MDS/AML), tai skaitā gadījumiem ar letālu iznākumu. Pacientēm, kurām izveidojās MDS/AML, rukapariba terapijas ilgums svārstījās no mazāk nekā 1 mēneša līdz aptuveni 28 mēnešiem.

Ja ir aizdomas par MDS/AML, pacients jānosūta pie hematologa turpmākiem izmeklējumiem, tajā skaitā kaulu smadzeņu analīzes un citoģenētiskas asins analīzes. Ja ilgstošas hematoloģiskas toksicitātes izmeklējumos tiek apstiprināta MDS/AML, Rubraca lietošana ir jāpārtrauc.

Fotosensitivitāte

Pacientēm, kuras ārstētas ar rukaparibu, ir novērota fotosensitivitāte. Pacientēm jāizvairās no uzturēšanās tiešā saules gaismā, jo ārstēšanas laikā ar rukaparibu viņas var ātrāk apdegt; atrodoties ārā, pacientēm jāvalkā cepure un aizsargājošas drēbes, kā arī jālieto pretiedeguma krēms un lūpu balzams ar saules aizsargfaktoru (*sun protection factor*, SPF) 50 vai vairāk.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Lietojot rukaparibu, bieži tiek ziņots par kuņģa-zarnu trakta toksicitāti (sliktu dūšu un vemšanu), parasti tā ir vieglas pakāpes (CTCAE 1. vai 2. pakāpe) un to var ārstēt ar devas samazināšanu (skatīt 1. tabulu) vai lietošanas pārtraukšanu. Var lietot pretvemšanas līdzekļus, piemēram, 5-HT3 antagonistus, deksametazonu, aprepitantu un fozaprepitantu, lai ārstētu sliktu dūšu/vemšanu, un var apsvērt arī profilaktisku (t.i., preventīvu) lietošanu pirms Rubraca lietošanas uzsākšanas. Ir svarīgi aktīvi ārstēt šos gadījumus, lai izvairītos no ilgstošiem vai smagākiem sliktas dūšas/vemšanas gadījumiem, kas var izraisīt komplikācijas, piemēram, dehidratāciju vai hospitalizāciju.

Embriofetāla toksicitāte

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un atradēm pētījumos ar dzīvniekiem, Rubraca var izraisīt kaitējumu auglim. Reproduktivitātes pētījumā ar dzīvniekiem rukapariba ievadīšana grūsnām žurkām organoģenēzes laikā izraisīja embriofetālu toksicitāti pie zemākas iedarbības nekā pacientēm, kuras saņēma cilvēkiem ieteicamo devu 600 mg divreiz dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība/kontracepcija

Grūtnieces jāinformē par iespējamo risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas ar Rubraca laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams veikt

grūtniecības testu.

Palīgvielas

Šīs zāles vienā tabletē satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz rukaparību

Enzīmi, kas ir atbildīgi par rukaparība metabolismu, nav identificēti. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, CYP2D6 un mazākā mērā CYP1A2 un CYP3A4 varēja metabolizēt rukaparību. Lai gan *in vivo* CYP3A4mediētais rukaparība metabolisms bija lēns, nevar izslēgt nozīmīgu CYP3A4 ietekmi *in vivo*. Lietojot vienlaicīgi spēcīgus CYP3A4 inhibitorus vai induktorus, ir jāievēro piesardzība.

In vitro tika pierādīts, ka rukaparibs ir P-gp un BCRP substrāts. P-gp un BCRP inhibitoru ietekmi uz rukaparība FK nevar izslēgt. Lietojot rukaparību vienlaicīgi ar zālēm, kas ir spēcīgi P-gp inhibitori, ieteicams ievērot piesardzību.

Rukaparība ietekme uz citām zālēm

Zāļu mijiedarbības pētījumos pacientēm ar vēzi, lietojot 600 mg divreiz dienā, rukaparība ietekme līdzsvara koncentrācijā uz CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP un P-gp tika izvērtēta ar vienu perorālu jutīgu testa zāļu devu (attiecīgi kofeīnu, S varfarīnu, omeprazolu, midazolamu, rosuvastatīnu, un digoksīnu). Tika novērtēta arī rukaparība ietekme uz kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku. Dati liecina, ka rukaparibs ir vidēji spēcīgs CYP1A2 inhibitors un vājš CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A inhibitori. Rukaparibs arī nedaudz inhibē P-gp un vāji inhibē BCRP zarnās.

CYP1A2 substrāti

Rukaparibs neietekmēja kofeīna C_{max} , bet mēreni palielināja kofeīna AUC_{inf} 2,55 reizes (90% TI: 2,12; 3,08). Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, ko metabolizē CYP1A2, īpaši zālēm ar šauru terapeitiskās darbības indeksu (piemēram, tizanidīnu, teofilīnu), var apsvērt devas pielāgošanu, pamatojoties uz atbilstošu klīnisko kontroli.

CYP2C9 substrāti

Rukaparibs attiecīgi palielināja S varfarīna C_{max} 1,05 reizes (90% TI: no 0,99 līdz 1,12) un $AUC_{0-96 h}$ 1,49 reizes (90% TI: no 1,40 līdz 1,58). Lietojot vienlaicīgi ar CYP2C9 metabolizētām zālēm, kurām ir šauri terapeitiskās darbības indekss (piemēram, varfarīnu, fenitoīnu), var apsvērt devas pielāgošanu, ja ir klīniskas indikācijas. Jāievēro piesardzība un jāapsver papildu Starptautiskā standartizētā koeficienta (*International Normalised Ratio*, INR) kontrole, lietojot vienlaicīgi ar varfarīnu, un fenitoīna terapeitiskā zāļu līmeņa kontrole, ja to lieto vienlaicīgi ar rukaparību.

CYP2C19 substrāti

Rukaparibs attiecīgi palielināja omeprazola C_{max} 1,09 reizes (90% TI: no 0,93 līdz 1,27) un AUC_{inf} 1,55 reizes (90% TI: no 1,32 līdz 1,83). Maz ticams, ka vienlaicīgai protonu sūkņa inhibitoru (*proton pump inhibitors*, PPI) lietošanai varētu būt klīniski nozīmīga ietekme (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot vienlaicīgi zāles, kas ir CYP2C19 substrāti, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP3A substrāti

Rukaparibs attiecīgi palielināja midazolama C_{max} 1,13 reizes (90% TI: no 0,95 līdz 1,36) un AUC_{inf} 1,38 reizes (90% TI: no 1,13 līdz 1,69). Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A substrāti ar šauru terapeitiskās darbības indeksu (piemēram, alfentanilu, astemizolu, cisaprīdu, ciklosporīnu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, fentanilu, pimoziīdu, hinidīnu, sirolimu, takrolimu, terfenadīnu), ieteicams ievērot piesardzību. Pamatojoties uz novērotajām nevēlamajām blakusparādībām, ja ir klīniskas indikācijas, var apsvērt devas pielāgošanu. .

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Rukaparibs palielināja etinilestradiola C_{\max} 1,09 reizes (90% TI: no 0,94 līdz 1,27) un AUC_{last} 1,43 reizes (90% TI: no 1,15 līdz 1,77). Rukaparibs palielināja levonorgestreļa C_{\max} 1,19 reizes (90% TI: no 1,00 līdz 1,42) un AUC_{last} 1,56 reizes (90% TI: no 1,33 līdz 1,83). Vienlaicīga perorālo kontracepcijas līdzekļu devas pielāgošana nav ieteicama.

BCRP substrāti

Rukaparibs palielināja rosuvastatīna C_{\max} 1,29 reizes (90% TI: no 1,07 līdz 1,55) un AUC_{inf} 1,35 reizes (90% TI: no 1,17 līdz 1,57). Vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir BCRP substrāti, devas pielāgošana nav ieteicama.

P-gp substrāti

Rukaparibs neietekmēja digoksīna C_{\max} , bet nedaudz palielināja $AUC_{0-72\text{ h}}$ 1,20 reizes (90% TI: no 1,12 līdz 1,29). Vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir P-gp substrāti, devas pielāgošana nav ieteicama.

Rukaparība mijiedarbība ar citiem enzīmiem un transportieriem tika novērtēta *in vitro*. Rukaparibs ir vājš CYP2C8, CYP2D6 un UGT1A1 inhibitors. Klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā rukaparibam bija lejueregulējoša ietekme uz CYP2B6 cilvēka hepatocītos. Rukaparibs ir spēcīgs MATE 1 un MATE2-K inhibitors, vidēji spēcīgs OCT1 inhibitors un vājš OCT2 inhibitors. Tā kā šo transportieru inhibīcija var samazināt metformīna izvadīšanu caur nierēm un samazināt metformīna uzņemšanu aknās, jāievēro piesardzība, lietojot metformīnu vienlaicīgi ar rukaparību. Rukaparība UGT1A1 inhibīcijas klīniskā nozīme nav skaidra. Lietojot rukaparību vienlaicīgi ar UGT1A1 substrātiem (t.i., irinotekānu) pacientēm ar UGT1A1*28 (vājš metabolizētājs), jāievēro piesardzība, iespējamās SN-38 (irinotekāna aktīvais metabolīts) iedarbības pastiprināšanās un saistītās toksicitātes dēļ.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās rukaparība lietošanas laikā. Pacientēm jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanās laikā un 6 mēnešus pēc rukaparība pēdējās devas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par rukaparība lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un preklīniskiem datiem, rukaparibs var izraisīt kaitējumu auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. Rubraca grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar rukaparību. Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu.

Barošana ar krūti

Pētījumu ar dzīvniekiem par rukaparība izdalīšanos krūts pienā nav. Nav zināms, vai rukaparibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Rubraca nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem ir iespējamas nopietnas rukaparība nevēlamās blakusparādības, bērna barošana ar krūti Rubraca lietošanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās devas ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Datu par rukaparība ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, nevar izslēgt ietekmi uz fertilitāti, kas saistīta ar rukaparība lietošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Turklāt, ņemot vērā rukaparība darbības mehānismu, tas var ietekmēt cilvēka fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rubraca nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Piesardzība, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro pacientēm, kas ziņo par nogurumu, sliktu dūšu vai reiboni ārstēšanās laikā ar Rubraca (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Rukaparība vispārējais drošuma profils pamatojas uz datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos par 937 pacientēm ar olnīcu vēzi, kuras saņēma rukaparību monoterapiju.

Nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 20\%$ pacienšu, kuras saņēma rukaparību, bija slikta dūša, nogurums/astēnija, vemšana, anēmija, sāpes vēderā, disgēzija, paaugstināta ALAT koncentrācija, ASAT koncentrācija, samazināta ēstgriba, caureja, trombocitopēnija un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas un vidēji smagas (1. vai 2. pakāpe).

3. pakāpes un augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības $>5\%$ pacienšu bija anēmija (23%), paaugstināta ALAT koncentrācija (10%), nogurums/astēnija (10%), neitropēnija (8%), trombocitopēnija (6%) un slikta dūša (5%). Vienīgā smagā nevēlamā blakusparādība $>2\%$ pacienšu bija anēmija (5%). Nevēlamās blakusparādības, kas visbiežāk izraisīja devas samazināšanu vai lietošanas pārtraukšanu, bija anēmija (20%), nogurums/astēnija (18%), slikta dūša (16%), trombocitopēnija (15%) un paaugstināta ASAT/ALAT koncentrācija (10%). Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta pilnīgi radās 10% pacienšu, un visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšanu pārtrauca pilnīgi, bija trombocitopēnija, slikta dūša, anēmija un nogurums/astēnija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts pēc MedDRA orgānu sistēmas klasifikācijas (SOK) atbilstoši ieteiktajiem terminiem. Nevēlamo blakusparādību biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/1\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas

	Nevēlamās blakusparādības	
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Visu CTCAE pakāpju biežums	3. un lielāku CTCAE pakāpes biežums
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži Mielodisplastiskais sindroms /akūta mieloleikoze ^a	Bieži Mielodisplastiskais sindroms /akūta mieloleikoze ^a
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Anēmija ^b , trombocitopēnija ^b , neitropēnija ^b Bieži Leikopēnija ^b , limfopēnija ^b , febrila neitropēnija	Ļoti bieži Anēmija ^b Bieži Trombocitopēnija ^b , neitropēnija ^b , febrila neitropēnija, leikopēnija ^b Retāk Limfopēnija ^b

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Samazināta ēstgriba, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^b Bieži Hiperholesterolēmija ^b , dehidratācija	Bieži Samazināta ēstgriba, dehidratācija Retāk Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^b , Hiperholesterolēmija ^b
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Disgeizija, reibonis	Retāk Disgeizija, reibonis
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži Aizdusa	Retāk Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija, sāpes vēderā	Bieži Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā Retāk Dispepsija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis Bieži Paaugstināts transamināžu līmenis ^b	Bieži Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis Retāk Paaugstināts transamināžu līmenis ^b
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži Fotosensitivitātes reakcija, izsitumi Bieži Makulopapulozi izsitumi, plaukstu-pēdu eritrodisestēzijas sindroms, eritēma	Retāk Fotosensitivitātes reakcija, izsitumi, makulopapulozi izsitumi, plaukstu-pēdu eritrodisestēzijas sindroms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži Nogurums ^c , drudzis	Bieži Nogurums ^c Retāk drudzis

^a MDS/AML rādītājs pamatojas uz kopējo 1321 pacienšu populāciju, kas saņēma vienu iekšķīgi lietojamu rukapariba devu.

^b Ietver laboratoriskas atrades.

^c Ietver nogurumu, astēniju un letarģiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiskā toksicitāte

Par hematoloģiskām nevēlamajām blakusparādībām ar visām anēmijas, trombocitopēnijas un neitropēnijas CTCAE pakāpēm tika ziņots attiecīgi 42%, 26% un 16% pacienšu. Trombocitopēnijas un anēmijas dēļ ārstēšana tika pārtraukta 1,8% un 2,1% pacienšu. 3. vai augstākas CTCAE pakāpes nevēlamās blakusparādības novēroja 23% (anēmija), 8% (neitropēnija) un 6% (trombocitopēnija) pacienšu. Mielosupresijas 3. vai augstākas pakāpes nevēlamo blakusparādību parādīšanās laiks kopumā bija vēlāk ārstēšanas gaitā (pēc 2 vai vairāk mēnešiem). Informāciju ar riska mazināšanu un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Mielodisplastiskais sindroms/akūta mieloleikoze

MDS/AML ir nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas pieder retāk sastopamām blakusparādībām (0,5%) pacientēm ārstēšanas laikā un 28 dienu drošuma novērošanas periodā, bet uzskatāmas par bieži sastopamām (1,3%), vērtējot visas pacientes kopumā, ieskaitot ilgtermiņa drošuma novērošanu (rādītājs tiek aprēķināts, pamatojoties uz visu klīnisko pētījumu kopējo 1321 pacienšu drošuma

populāciju, kas saņēma vismaz vienu iekšķīgi lietojamu rukaparību devu). Galvenajā 3. fāzes pētījumā (ARIEL3) MDS/AML sastopamības biežums ārstēšanas laikā pacientēm, kuras saņēma rukaparību, bija 0,8%. Lai gan ārstēšanas laikā pacientēm, kuras saņēma placebo, netika ziņots par nevienu šo blakusparādību gadījumu, ilgtermiņa novērošanas periodā viens gadījums novērots pacientei pēc ārstēšanas ar placebo. Visām pacientēm bija iespējamie MDS/AML attīstību veicinošie faktori; visos gadījumos pacientes iepriekš bija saņēmušas platīnu saturošas ķīmijterapijas shēmas un/vai citus līdzekļus, kas bojā DNS, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Par vemšanu un sliktu dūšu tika ziņots attiecīgi 42% un 77% pacienšu, un kopumā tā bija zemas pakāpes (no 1. līdz 3. CTCAE pakāpei). Par sāpēm vēderā (šis termins ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā) ziņots 40,1% pacienšu pēc ārstēšanas ar rukaparību, bet šī blakusparādība bija ļoti bieži (33%) sastopama arī ar placebo ārstētām pacientēm, visticamāk, saistībā ar pamatslimību. Informāciju ar riska mazināšanu un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Fotosensitivitāte

Par fotosensitivitāti kā zemas pakāpes ādas reakcijām (1. vai 2. CTCAE pakāpe) tika ziņots 13% pacienšu un 2 (0,2%) pacientēm ar ≥ 3 . CTCAE pakāpes reakciju. Informāciju ar riska mazināšanu un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās serumā (ASAT/ALAT)

Notikumi, kas saistīti ar alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) paaugstināšanos, tika novēroti 38% (visas pakāpes) un 11% (≥ 3 . CTCAE pakāpes) pacienšu. Šos notikumus novēroja ārstēšanas ar rukaparību dažu pirmo nedēļu laikā, tie bija atgriezeniski un reti saistīti ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. ALAT paaugstināšanos novēroja 34,8% (visas pakāpes) un 9,9% (≥ 3 . CTCAE pakāpe) pacienšu, ASAT paaugstināšanos novēroja 31,4% (visas pakāpes) un 2,8% (≥ 3 . CTCAE pakāpe) pacienšu, bet ALAT un ASAT paaugstināšanos novēroja 28,6% (visas pakāpes) un 2,1% (≥ 3 . CTCAE pakāpe) pacienšu. Neviens notikums neatbilda Hi likuma kritērijiem attiecībā uz zāļu izraisītiem aknu bojājumiem. Var būt nepieciešama ASAT/ALAT līmeņu paaugstināšanās kontrole, kas tiek ārstēta ar terapijas pārtraukšanu un/vai devas samazināšanu, ir aprakstīta 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lielākā daļa pacienšu varēja turpināt ārstēšanu ar rukaparību ar vai bez ārstēšanas pielāgošanas un bez recidivējošām ≥ 3 . pakāpes aknu funkciju testu novirzēm.

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, galvenokārt nelielu un vidēji smagu (1. vai 2. CTCAE pakāpe), novēroja 20% pacienšu ārstēšanas ar rukaparību dažu pirmo nedēļu laikā. Četras (0,4%) pacientes ziņoja par CTCAE 3. pakāpes reakciju. Ārstējoties ar rukaparību, kreatinīna līmeņa paaugstināšanās var būt nieru transportieru MATE1 un MATE2-K inhibīcijas dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šī kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā bija klīniski asimptomātiska.

Gados vecākas patientes

Pacientēm, kas bija 75 gadus vecas vai vecākas, dažas nelabvēlīgās blakusparādības bija biežāk: paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (32%), reibonis (20%), nieze (15%) un atmiņas traucējumi (4%) bija biežāk, nekā pacientēm, kas jaunākas par 75 gadiem (attiecīgi 18%, 15%, 9% un 1%).

Pacientes ar nieru mazspēju

Pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr 30-59 ml/min) dažas nevēlamās blakusparādības novēroja biežāk: 3. vai 4. pakāpes anēmija (31%), 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija (12%) un 3. pakāpes nogurums/astēnija (15%) tika novērota biežāk nekā pacientēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CLcr > 59-80 ml/min) vai normālu nieru darbību (CLcr > 59-80 ml/min) (21%, 5% un 8%).

Pediātriskā populācija

Pētījumi, lai izpētītu rukaparību farmakokinētiku pediātriskiem pacientiem, nav veikti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Rubraca pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas ārstēšanas, un pārdozēšanas simptomi nav noteikti. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, ārstiem jāievēro vispārējie atbalstošie pasākumi un jānozīmē simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01KX03

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Rukaparibs inhibē poli(ADP-ribozes) polimerāzes (PARP) enzīmus, tajā skaitā PARP-1, PARP-2 un PARP-3, kam ir loma DNS reparācijā. *In vitro* pētījumos ir pierādīts, ka rukapariba inducēta citotoksicitāte ietver PARP enzīmātiskās aktivitātes inhibēšanu un PARP-DNS kompleksu notveršanu, kā rezultātā palielinās DNS bojājumi, apoptoze un šūnu nāve.

Ir pierādīts, ka rukaparibam *in vitro* un *in vivo* ir pretaudzēju iedarbība BRCA mutāciju šūnu līnijās, izmantojot mehānismu, kas zināms kā sintētiskā letalitāte, līdz ar ko, pazaudējot divus DNS reparācijas ceļus, iestājas šūnu nāve. Pastiprināta rukapariba inducēta citotoksicitāte un pretaudzēju iedarbība novērota audzēja šūnu līnijās ar novirzēm BRCA1/2 un citos DNS reparācijas gēnos. Ir pierādīts, ka rukaparibs samazina audzēja augšanu cilvēka vēža ksenotransplantāta modeļos pelēm ar vai bez BRCA novirzēm.

Klīniskā efektivitāte

Recidivējoša olnīcu vēža uzturošā terapija

Rukapariba efektivitāte tika pētīta dubultmaskētā, daudzcentru klīniskajā pētījumā ARIEL3, kurā 564 pacientes ar recidivējošu OEV, OV vai PPV un atbildes reakciju uz platīnu saturošu ķīmijterapiju pēc nejaušināšanas principa (attiecībā 2:1) saņēma 600 mg Rubraca iekšķīgi divreiz dienā (n=375) vai placebo (n=189). Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Visām pacientēm bija novērota atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) pēc pēdējās platīnu saturošās ķīmijterapijas un to vēža antigēns 125 (CA-125) bija zem normas augšējās robežas (*upper limit of normal*, ULN). Pacientes tika randomizētas 8 nedēļu laikā pēc platīna ķīmijterapijas pabeigšanas, un starplaikā netika veikta nekāda uzturošā terapija. Pacientes nevarēja būt saņēmušas iepriekšēju rukapariba vai citu PARP inhibitora terapiju. Randomizācijas nolūkā pacientes stratificēja pēc labākās atbildes reakcijas uz pēdējo platīna terapiju (pilnīgas vai daļējas atbildes reakcijas), laika līdz slimības progresēšanai pēc priekšpēdējā platīna terapijas kursa (6 līdz ≤12 mēneši un >12 mēneši) un audzēja biomarkieru statusa (tBRCA, ne-BRCA homologās rekombinācijas deficīts [nbHRD] un negatīvs biomarkieris).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētnieka novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*investigator-assessed progression-free survival*, invPFS) saskaņā ar atbildes reakcijas novērtēšanas kritēriju norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versiju 1.1 (v1.1). Galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS saskaņā ar maskētā režīmā organizētas neatkarīgas radioloģijas pārbaudes komisijas (*blinded independent radiology review*, BIR) vērtējumu.

Vidējais vecums rukaparība lietotāju grupā bija 61 gads (diapazons: 36 līdz 85), vairākums piederēja baltajai rasei (80%); un visu pacientu Austrumu Onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) funkcionālais stāvoklis bija 0 vai 1. Vairumam pacientu primārais audzējs bija olnīcu vēzis (84%); lielākajai daļai pacientu (95%) bija ziņots par serozās histoloģijas rezultātiem, un 4% pacientu bija ziņots par endometrija histoloģijas rezultātiem. Visas pacientes iepriekš vismaz divas reizes bija saņēmušas platīnu saturošu ķīmijterapiju (diapazons: 2 līdz 6 reizes), un 28% pacientu bija saņēmušas platīnu saturošu ķīmijterapiju vismaz trīs reizes. Kopumā 32% pacientu bija sasniegta pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR) pēc pēdējās terapijas. Laika intervāls bez slimības progresēšanas līdz priekšpēdējai platīna terapijai bija 6-12 mēneši 39% pacientu un >12 mēneši 61% pacientu. Par iepriekšēju ārstēšanu ar bevacizumabu tika ziņots 22% pacientu rukaparība lietotāju grupā un 23% pacientu placebo grupā. Demogrāfiskie dati, slimības raksturojums sākuma stāvoklī un iepriekšējās ārstēšanas anamnēze rukaparība un placebo ārstēšanas grupās bija labi līdzsvaroti.

Neviena no pacientēm iepriekš nebija lietojusi PARP inhibitoru. Rubraca efektivitāte pacientēm, kuras iepriekš saņēmušas ārstēšanu ar PARP inhibitoru uzturošās terapijas ietvaros, nav pētīta, un šo informāciju nevar ekstrapolēt no pieejamajiem datiem.

Audzēja audu paraugi visām pacientēm (n=564) tika centrāli pārbaudīti, lai apstiprinātu pozitīvu statusu attiecībā uz HRD (definētu kā kaitīga audzēja BRCA [tBRCA] mutācija vai augsta līmeņa heterozigotātes zudums genomā). Kopumā 94% (186/196) pacientu ar tBRCA tika paņemti asins paraugi, lai centrāli veiktu asins dzimumšūnu līniju BRCA (gBRCA) testu. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, 70% (130/186) pacientu ar tBRCA atklāja gBRCA mutāciju un 30% (56/186) atklāja somatisku BRCA mutāciju.

ARIEL3 rezultāti liecināja par statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanu ārstēt paredzētajā populācijā (*intention-to-treat*, ITT), kuras pēc randomizācijas lietoja rukaparību, salīdzinot ar placebo grupu, un arī HRD un tBRCA apakšgrupās. IRR novērtējums ITT populācijā atbalstīja primāro mērķa kritēriju, kā arī apakšgrupās. PFS analīzes brīdī dati par OS vēl nebija gatavi izmantošanai (22% notikumu). Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā un 1. attēlā.

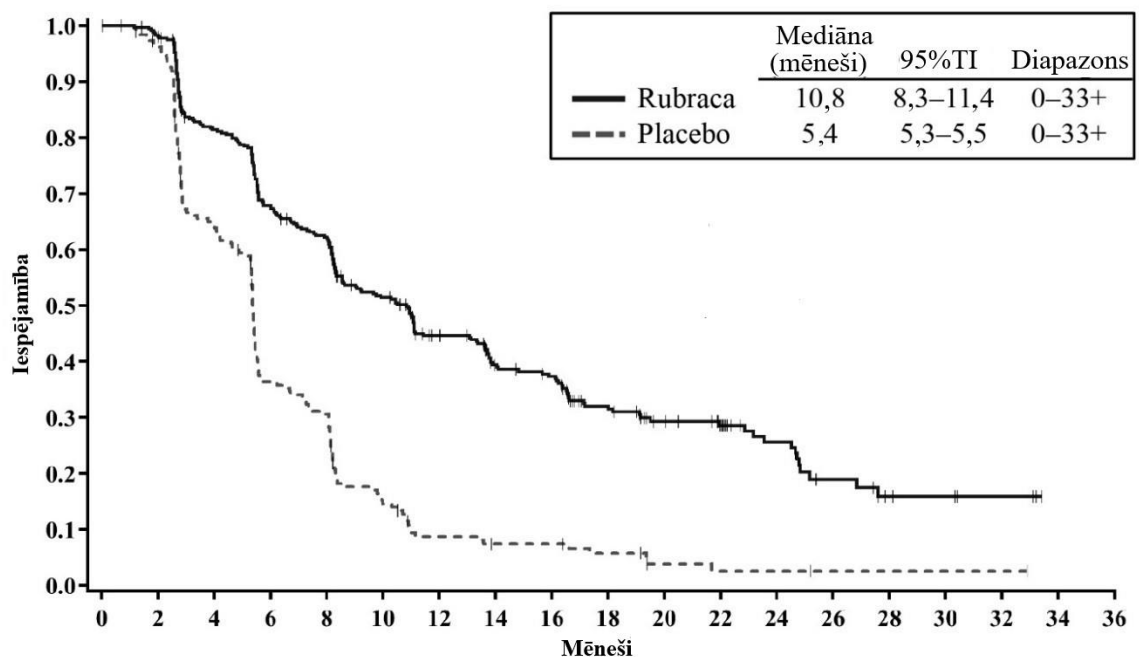
4. tabula. ARIEL3 efektivitātes rezultāti

Rādītājs	Pētnieka novērtējums		IRR	
	Rukaparibs	Placebo	Rukaparibs	Placebo
ITT populācija^a				
Pacientes, n	375	189	375	189
PFS notikumi, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
PFS, mediāna mēnešos (95% TI)	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% TI)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
p-vērtība ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD grupa^c				
Pacientes, n	236	118	236	118
PFS notikumi, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
PFS, mediāna mēnešos (95% TI)	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% TI)	0,32 (0,24; 0,42)		0,34 (0,24; 0,47)	
p-vērtība ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA grupa^d				
Pacientes, n	130	66	130	66
PFS notikumi, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
PFS, mediāna mēnešos (95% TI)	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% TI)	0,23 (0,16; 0,34)		0,20 (0,13; 0,32)	
p-vērtība ^b	< 0,0001		< 0,0001	
ne-BRCA heterozigotātes zuduma+ grupa				

Pacientes, n	106	52	106	52
PFS notikumi, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
PFS, mediāna mēnešos (95% TI)	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% TI)	0,44 (0,29; 0,66)		0,554 (0,35; 0,89)	
p-vērtība ^b	< 0,0001		0,0135	
ne-BRCA heterozigotātes zuduma- grupa				
Pacientes, n	107	54	107	54
PFS notikumi, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
PFS, mediāna mēnešos (95% TI)	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% TI)	0,58 (0,40; 0,85)		0,47 (0,31; 0,71)	
p-vērtība ^b	0,0049		0,0003	

- Visas randomizētās pacientes.
- Divpusēja p-vērtība
- HRD ietver visas pacientes ar kaitīgu dzimumšūnu līnijas vai somatisku BRCA mutāciju un pacientes bez tBRCA ar augsta līmeņa heterozigotātes zudumu genomā, nosakot ar klīniskā pētījuma testu (*clinical trial assay*, CTA).
- tBRCA ietver visas pacientes ar kaitīgu dzimumšūnu līnijas vai somatisku BRCA mutāciju, nosakot ar CTA.

1. attēls. Kaplāna-Meijera līknes dzīvildzei bez slimības progresēšanas ARIEL3 pēc pētnieka novērtējuma: ITT populācija



Risks (notikumi)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
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)									

Ārstēt paredzēto (*intention-to-treat*, ITT) populācijā, 38% pacientu (141/375) rukapariba grupā un 35% pacientu (66/189) placebo grupā sākuma stāvoklī bija slimība ar izmērāmām izpausmēm. Šīs apakšgrupas pētnieciskajā analizē atbildes reakciju novēroja 18% (95% TI 12% – 26%) pacientu (n=26) rukapariba grupā, salīdzinot ar 8% (95% TI 3% – 17%) pacientu (n=5), kuras lietoja placebo (divpusēja p-vērtība = 0,0069), turklāt 10 pacientes (7%) rukapariba grupā sasniedza pilnīgu remisiju.

tBRCA populācijā, 31% pacientu (40/130) rukapariba grupā un 35% pacientu (23/66) placebo grupā sākuma stāvoklī bija slimība ar izmērāmām izpausmēm. Šīs apakšgrupas pētnieciskajā analizē atbildes

reakciju novēroja 38% (95% TI 23% – 54%) pacienšu (n=15) rukapariba grupā, salīdzinot ar 9% (95% TI 1% – 28%) pacienšu (n=2), kuras lietoja placebo (divpusēja p-vērtība = 0,0055), turklāt 7 (18%) pacientes rukapariba grupā sasniedza pilnīgu remisiju.

Olnīcu vēža ar BRCA mutācijām ārstēšana pēc 2 vai vairākām ķīmijterapijām

Rukapariba efektivitāte tika pētīta 106 pacientēm 2 daudzcentru, vienas grupas, atklātos klīniskajos pētījumos, Study 10 un ARIEL2, pacientēm ar progresējošu BRCA mutācijas olnīcu epitēlija, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kas progresējis pēc 2 vai vairākām iepriekšējām ķīmijterapijām (primārās efektivitātes populācija). Audzēja histoloģija bija augstas diferenciacijas pakāpes seroza 91,5% pacienšu, endometriosa 2,8% un jaukta histoloģija 4,7%. Neviena no pacientēm nebija iepriekš saņēmusi ārstēšanu ar PARP inhibitoru. Iekļaušanas laikā dažām pacientēm bija zināms BRCA stāvoklis, pamatojoties uz vietēju testu. Centrālā BRCA testēšana tika veikta retrospektīvi pēc visu pacienšu iekļaušanas. Visas 106 pacientes saņēma 600 mg rukapariba divreiz dienā. Pacientes, kuras bija hospitalizētas zarnu nosprostojuma dēļ pēdējo 3 mēnešu laikā, tika izslēgtas no pētījuma.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR), ko pētnieks novērtēja saskaņā ar RECIST versiju 1.1. Tika veikta arī dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) analīze.

Study 10 populācijas 42 pacienšu raksturojums bija: vecuma mediāna 57 gadi (diapazonā no 42 līdz 84), baltās rases (83%), ECOG funkcionālais stāvoklis 0 (62%) vai 1 (38%), augstas diferenciacijas pakāpes olnīcu vēzis (100%), 3 vai vairākas iepriekšējas izvēles ķīmijterapijas (36%), laika kopš olnīcu vēža diagnostikas mediāna 43 mēneši [diapazons: 6-178], intervāla bez slimības progresēšanas pēc pēdējās ārstēšanas ar platīnu mediāna 8,0 mēneši [diapazons: 6,0-116,4].

ARIEL2 populācijas 64 pacienšu raksturojums bija: vecuma mediāna 61 gads (diapazonā no 33 līdz 80), baltās rases (75%), ECOG funkcionālais stāvoklis 0 (61%) vai 1 (39%), augstas diferenciacijas pakāpes olnīcu vēzis (100%), 3 vai vairākas iepriekšējas izvēles ķīmijterapijas (78%), laika kopš olnīcu vēža diagnostikas mediāna 53 mēneši [diapazons:22-197], intervāla bez slimības progresēšanas pēc pēdējās ārstēšanas ar platīnu mediāna 7,6 mēneši [diapazons: 0,7-26,5].

Primārās efektivitātes populācijā pacientes pārsvarā bija pret platīna terapiju jutīgas (n=79, 74,5%), atlikušās pacientes bija pret platīna terapiju rezistentas (n=20, 18,9%) vai refraktāras (n=7, 6,6%). Tika iekļautas pacientes ar mutācijām dzimumšūnu līnijā (g)BRCA (n=88, 83,0%) vai somatiskām mutācijām (s)BRCA (n=18, 17,0%).

79 pret platīna terapiju jutīgo pacienšu apakšgrupā dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc pēdējās platīna devas bija $\geq 6 - 12$ mēneši 55 (69,6%) pacientēm un > 12 mēneši 24 (30,4%) pacientēm. Pret platīna terapiju jutīgās pacientes bija saņēmušas 2 (n=47, 59,5%), 3 (n=28, 35,4%) vai > 3 (n=4, 5,1%) iepriekšējas izvēles platīnu saturošu ķīmijterapiju. Pret platīna terapiju jutīgo pacienšu īpatsvars ar gBRCA un sBRCA mutācijām bija salīdzināms ar primārās efektivitātes populāciju ar attiecīgi n=66 (83,5%) un n=13 (16,5%).

Visu pacienšu ārstēšanas efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Primāro efektivitātes rezultātu kopsavilkums pacientēm ar BRCA mutācijas olnīcu vēzi, kuras saņēma 600 mg rukapariba divreiz dienā un iepriekš divas vai vairākas ķīmijterapijas shēmas, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu

	Primārās efektivitātes N=106	Jutīgas pret platīnu N=79
Objektīvas atbildes reakcijas (<i>objective response rate</i> , ORR) rādītājs	58	51
n	54,7	64,6
% (95% TI)	(44,8, 64,4)	(53,0, 75,0)

Pilnīga atbildes reakcija%	8,5	10,1
Daļēja atbildes reakcija %	46,2	54,4
Atbildes reakcijas ilguma mediāna ^a – dienas (95% TI) ^a	288 (202-392)	294 (224-393)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna – dienas (95% TI)	289 (226-337)	332 (255-391)
Cenzēšana N (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Kopējās dzīvildzes mediāna – mēneši (95% CI)	NA (21,7-NA)	NA (NA-NA)
Cenzēšana N (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

^a Atbildes reakcijas ilguma mediāna tika noteikta pacientēm, kurām bija audzēja objektīva atbildes reakcija saskaņā ar RECIST vadlīnijām pēc ārstēšanas ar rukaparību.

NA: netika sasniegta.

TI: ticamības intervāls.

Četrām (5,1%) no 79 pret platīnu jutīgām pacientēm kopumā labākā atbildes reakcija bija slimības progresēšana. ORR bija līdzīgs pacientēm ar dzimumšūnu BRCA mutācijas olnīcu vēzi vai somatisku BRCA mutācijas olnīcu vēzi un pacientēm ar BRCA1 gēna mutāciju vai BRCA2 gēna mutāciju.

Saskaņā ar neatkarīga radiologa pārskatu ORR pret platīnu jutīgā populācijā bija 42/79; 53,2% (95% TI [41,6-64,5]).

Pret platīnu rezistentā populācijā (N=20) ORR saskaņā ar pētnieka pārskatu bija 35,0% (95% TI [15,4; 59,2]), ar pilnīgas atbildes reakcijas rādītāju 5,0% un daļējas atbildes reakcijas rādītāju 30,0%. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 196 dienas (95% TI [113 – NA]). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 282 dienas (95% TI [218-335]), un kopējās dzīvildzes mediāna bija 18,8 mēneši (95% TI [12,9-NA]).

Pret platīnu refraktārā populācijā (N=7) nebija pacienšu ar atbildes reakciju. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 162 dienas (95% TI [51-223]). Kopējās dzīvildzes mediāna šajā populācijā netika sasniegta.

Sirds elektrofizioloģija

Koncentrācijas-QTcF pagarināšanās analīze tika veikta, izmantojot datus no 54 pacientēm ar norobežotiem audzējiem, kurām bija nozīmēta nepārtraukta rukaparība lietošana devu diapazonā no 40 mg vienreiz dienā līdz 840 mg divreiz dienā (deva 1,4 reizes lielāka par apstiprināto ieteicamo devu). Paredzētajā līdzsvara stāvokļa mediānas C_{max} pēc 600 mg rukaparība lietošanas divreiz dienā QTcF pagarināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 11,5 ms (90% TI: 8,77 līdz 14,2 ms). Tādējādi klīniski nozīmīgas QTcF pagarināšanās risks salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (t.i., > 20 ms) ir zems.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rubraca visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar olnīcu vēzi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rukaparība iedarbība plazmā, mērot pēc C_{max} un AUC, bija aptuveni proporcionāla devai novērtētajās devās (no 40 līdz 500 mg dienā, no 240 līdz 840 mg divreiz dienā). Līdzsvara stāvoklis tika panākts

pēc devu lietošanas 1 nedēļu. Pēc atkārtotas devu lietošanas divreiz dienā akumulācija pamatojoties uz AUC, bija diapazonā no 3,5 līdz 6,2 reizēm.

Uzsūkšanās

Pacientēm ar vēzi pēc 600 mg rukapariba lietošanas divreiz dienā vidējā līdzsvara stāvokļa C_{max} bija 1940 ng/ml un $AUC_{0-12 h}$ bija 16900 h-ng/ml ar T_{max} 1,9 stundas. Vidējā absolūtā perorālas lietošanas biopieejamība pēc vienas perorālas 12-120 mg rukapariba devas bija 36%. Absolūtā perorālas lietošanas biopieejamība, lietojot 600 mg, nav noteikta. Pacientēm ar vēzi pēc maltītes ar augstu tauku saturu C_{max} palielinājās par 20%, $AUC_{0-24 h}$ palielinājās par 38%, un T_{max} aizkavējās par 2,5 stundām, salīdzinot ar dozēšanu tukšā dūšā. Ēdiena ietekme uz FK netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Rubraca var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izklīde

Terapeitiskās koncentrācijas līmenī 70,2% rukapariba *in vitro* saistās ar olbaltumvielām cilvēka plazmā. Rukaparibs vispirms izklīdējas eritrocītos, un asins-plazmas koncentrācijas attiecība ir 1,83. Pacientēm ar vēzi rukapariba izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija no 113 l līdz 262 l pēc vienas 12-40 mg rukapariba intravenozas devas.

Biotransformācija

In vitro rukaparibs galvenokārt tiek metabolizēts ar CYP2D6 un mazākā mērā ar CYP1A2 un CYP3A4. Populācijas FK analīzē netika novērotas klīniski nozīmīgas FK atšķirības pacientēm ar dažādiem CYP2D6 fenotipiem (tajā skaitā vājiem metabolizētājiem, n=9; vidējiem metabolizētājiem, n=71; parastiem metabolizētājiem, n=76; un īpaši ātriem metabolizētājiem, n=4) vai pacientēm ar dažādiem CYP1A2 fenotipiem (tajā skaitā parastiem metabolizētājiem, n=28; hiperinducētājiem, n=136). Ņemot vērā dažu fenotipu apakšgrupu ierobežoto pārstāvniecību, rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Pēc vienreizējas, iekšķīgi lietojamas [^{14}C] -rukapariba devas pacientiem ar norobežotiem audzējiem, neizmainītā rukapariba radioaktivitāte plazmā bija 64,0%. Oksidācija, N-demetilācija, N-metilācija, glikuronizācija un N-formilācija bija galvenie rukapariba metabolisma ceļi. Visvairāk izdalītais metabolīts bija M324, rukapariba oksidatīvās deaminācijas produkts, kas veidoja 18,6% radioaktivitātes plazmā. *In vitro* M324 bija vismaz 30 reizes mazāk iedarbīgs pret PARP-1, PARP-2 un PARP-3 nekā rukaparibs. Citi, mazāk nozīmīgi metabolīti, veidoja 13,8% radioaktivitātes plazmā. Rukaparibs veidoja attiecīgi 44,9% un 94,9% radioaktivitātes urīnā un fēcēs; M324 veidoja attiecīgi 50,0% un 5,1% no radioaktivitātes urīnā un fēcēs.

Eliminācija

VKlīrenss bija diapazonā no 13,9 līdz 18,4 l/stundā pēc vienas intravenozas 12-40 mg rukapariba devas.

288 stundas pēc vienreizējas, iekšķīgi lietojamas [^{14}C] rukapariba 600 mg devas, kopējā vidējā radioaktivitātes atjaunošanās pacientiem bija 89,3%, no tā vidējā izdalītā deva ar fēcēm bija 71,9%, bet ar urīnu 17,4%. Deviņdesmit procenti no novērotās izdalīšanās fēcēs notika 168 stundu laikā pēc devas lietošanas. Vidējais rukapariba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 25,9 stundas

Zāļu mijiedarbība

In vitro tika pierādīts, ka rukaparibs ir P-gp un BCRP substrāts, bet nav nieru saistīšanas transportieru OAT1, OAT3 un OCT2 vai aknu transportieru OAPT1B1 un OATP1B3 substrāts. P-gp un BCRP inhibitoru ietekmi uz rukapariba FK nevar izslēgt.

In vitro rukaparibs atgriezeniski inhibēja CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 un CYP3A, un mazākā apmērā CYP2C8, CYP2D6 un UGT1A1. Rukaparibs inducēja CYP1A2 un klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā lejupegulēja CYP2B6 un CYP3A4 cilvēka hepatocītos.

In vitro rukaparibs ir spēcīgs MATE1 un MATE2-K inhibitors, vidēji spēcīgs OCT1 inhibitors un vājš OCT2 inhibitors. Klīniskas iedarbības gadījumā rukaparibs neinhibēja žults sāļu eksporta sūkni (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 un OAT3. Rukaparība klīniskas iedarbības gadījumā nevar pilnībā izslēgt MRP4 inhibīciju. Rukaparība klīniskas iedarbības gadījumā *in vitro* novēroja mijiedarbību ar MRP2 vai MRP3, tomēr novēroja nelielu divfāzisku MRP2 aktivizāciju un inhibīciju un no koncentrācijas atkarīgu MRP3 inhibīciju koncentrācijā, kas pārsniedza novēroto rukaparība plazmas C_{max} . MRP2 un MRP3 mijiedarbības klīniskā nozīme zarnās nav zināma. *In vitro* rukaparibs ir BCRP un P-gp izvadīšanas transportieru inhibitors. Nozīmīga P-gp inhibīcija *in vivo* netika novērota (4.5. apakšpunkts).

Populācijas FK analīze liecināja, ka ir maz ticams, ka vienlaicīgai PPI lietošanai varētu būt klīniski nozīmīga ietekme uz rukaparība FK. Pārliecinošus secinājumus par vienlaicīgas rukaparība un PPI lietošanas iedarbību nevar izdarīt, jo PPI devas līmenis un lietošanas laiks netika detalizēti dokumentēti.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Vecums, rase un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, netika noteikta klīniski nozīmīga saistība starp prognozējamo iedarbību līdzsvara koncentrācijā un pacientu vecumu, rasi un ķermeņa masu. Populācijas FK pētījumā iekļautās pacientes bija vecumā no 21 līdz 86 gadiem (58% <65 gadiem, 31% 65-74 gadi un 11% >75 gadiem), 82% bija baltās rases pārstāves, un viņu ķermeņa masa bija no 41 līdz 171 kg (73% ķermeņa svars bija >60 kg).

Aknu darbības traucējumi

Populācijas FK analīzes tika veiktas, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz rukaparība klīrensu pacientēm, kuras saņēma 600 mg rukaparība divreiz dienā. 34 pacientēm ar viegliem aknu darbības traucējumiem un 337 pacientēm ar normālu aknu darbību netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības (kopējais bilirubīns \leq ULN un ASAT $>$ ULN vai kopējo bilirubīnu $>$ 1,0 līdz 1,5 reizes pārsniedz ULN un jebkuru ASAT). Pētījumā, kas izvērtē rukaparība farmakokinētiku pacientēm ar nieru darbības traucējumiem, pacientēm ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (N=8, Nacionālais vēža institūts – Orgānu disfunkcijas darba grupas kritēriji; kopējais bilirubīns $>$ 1,5 - \leq 3 reizes pārsniedz ULN) bija par 45% augstāks rukaparība AUC pēc vienas 600 mg devas, salīdzinot ar pacientēm ar normālu aknu darbību (N=8). C_{max} vai T_{max} rādītāji abām grupām bija vienādi. Dati par pacientēm ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Formāli rukaparība pētījumi pacientēm ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Populācijas FK analīzes tika veiktas, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz rukaparība klīrensu pacientēm, kuras saņēma 600 mg rukaparība divreiz dienā. Pacientēm ar viegliem nieru darbības traucējumiem (N=149; CLcr no 60 līdz 89 ml/min, novērtēti ar Kokrofta-Golta metodi) un pacientēm ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (N=76; CLcr no 30 līdz 59 ml/min) novēroja attiecīgi aptuveni par 15% un 33% augstāku līdzsvara koncentrācijas AUC, salīdzinot ar pacientēm ar normālu nieru darbību (N=147; CLcr 90 ml/min vai lielāks). Rukaparība farmakokinētiskais raksturojums pacientēm, kuru CLcr ir mazāks par 30 ml/min, vai pacientēm, kurām veic dialīzi, nav zināms (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārēja toksikoloģija

Atrades neklīniskos toksikoloģijas pētījumos, kas veikti ar iekšķīgi lietojamu rukaparību, kopumā bija saskaņā ar klīniskajos pētījumos novērotajām nevēlamajām blakusparādībām. Līdz 3 mēnešus ilgus atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts, hemopoēzes un limfopoēzes sistēma. Šīs atrades bija tāda iedarbības līmeņa gadījumā, kas bija zemāks nekā pacientēm, kuras ārstētas ar ieteicamo devu, un bija lielā mērā atgriezeniskas 4 nedēļu laikā pēc

devu lietošanas pārtraukšanas.

In vitro rukaparība IC₅₀ pret cilvēka *ether-à-go-go* saistīto gēnu (hERG) bija 22,6 μM, kas ir aptuveni 13 reizi vairāk nekā C_{max} pacientēm, lietojot ieteicamo devu.

Intravenoza rukaparība ievadīšana žurkām un suņiem izraisīja ietekmi uz sirdsdarbību augstas C_{max} gadījumā (no 5,4 līdz 7,3 reizes augstāka kā pacientēm), bet ne zemākas C_{max} gadījumā (no 1,3 līdz 3,8 reizes augstāka kā pacientēm). Ietekme uz sirdsdarbību, lietojot rukaparību iekšķīgi atkārtotas devas toksicitātes pētījumos, netika novērota, kad rukaparība C_{max} bija salīdzināma ar pacientēm novēroto. Lai gan pēc devas iekšķīgas lietošanas ietekme uz sirdsdarbību netika novērota, pamatojoties uz intravenozi lietoto zāļu pētījumu atradēm un drošuma robežām, nevar izslēgt rukaparība ietekmi uz sirdsdarbību pacientēm, ja to lieto iekšķīgi.

Kancerogenitāte

Rukaparība kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Genotoksicitāte

Rukaparibs nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā. Rukaparibs inducēja strukturālas hromosomu aberācijas *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomālās aberācijas testā.

Reproduktīvā toksikoloģija

Embriju-augļu attīstības pētījumā ar žurkām rukaparibs bija saistīts ar pēcimplantācijas bojāeju iedarbības gadījumā, kas aptuveni 0,04 reizes pārsniedza cilvēka AUC, lietojot ieteicamajās devās.

Fertilitātes pētījumi ar rukaparību nav veikti. Žurku un suņu 3 mēnešu vispārīgās toksikoloģijas pētījumos netika novērota ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti iedarbības gadījumā, kas 0,09 līdz 0,3 reizes pārsniedza cilvēka AUC, lietojot ieteicamajās devās. Pamatojoties uz novēroto drošības robežu, nevar izslēgt iespējamu risku. Turklāt saskaņā ar tā darbības mehānismu, rukaparibs var nelabvēlīgi ietekmēt cilvēka fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Rubrica 200 mg apvalkotās tabletes

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000 (E1521)
Talks (E553b)
Briljanzilā FCF alumīnija laka (E133)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Rubrica 250 mg apvalkotās tabletes

Tabletes apvalks
Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000 (E1521)
Talks (E553b)

Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes

Tabletes apvalks
Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000 (E1521)
Talks (E553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele ar noslēgtu polipropilēna (PP) vāciņu, pudelē ir 60 tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 24. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 17. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese
Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
-----------------	-------------------------

PAES: lai papildus izpētītu rukaparība efektivitāti uzturošā ārstēšanā pacientēm ar recidivējošu augstas diferenciācijas pakāpes olnīcu epitēlija, olvadu vai primāru peritoneālo vēzi un atbildes reakciju (pilnīgu vai daļēju) pret platīnu saturošu ķīmijterapiju, RAĪ jāiesniedz 3. fāzes randomizētā dubultmaskētā CO-338-014 pētījuma rezultāti, kas ietver OS beigu analīzi un atjaunināto analīzi par PFS2, laika periodu bez ķīmijterapijas un laika periodu līdz nākamās pretvēža ārstēšanas sākumam	2022. gada 31. decembris
--	-----------------------------

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai papildus apstiprinātu rukaparība drošumu un efektivitāti pret platīna terapiju jutīga, recidivējoša vai progresējoša, BRCA mutāciju (dzimumšūnās un/vai somatiskajās šūnās), augstas diferenciācijas pakāpes olnīcu epitēlija, olvadu vai primāra peritoneāla vēža ārstēšanā, RAĪ jāiesniedz 3. fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā CO-338-043 (ARIEL4) pētījuma rezultāti, kurā tiek vērtēta rukaparība efektivitāte un drošums recidivējoša olnīcu vēža ārstēšanā salīdzinājumā ar ķīmijterapiju	Izpildes termiņš: 2023. g. 2. cet.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rubraca 200 mg apvalkotās tabletes
rucaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 200 mg rukapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1250/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Rubraca 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES UZLĪME****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rubraca 200 mg tabletes
rucaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 200 mg rukapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1250/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rubraca 250 mg apvalkotās tabletes
rucaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 250 mg rukapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1250/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rubraca 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES UZLĪME****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rubraca 250 mg tabletes
rucaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 250 mg rukapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1250/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes
rucaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 300 mg rukapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1250/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rubraca 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES UZLĪME

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rubraca 300 mg tabletes
rucaparib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 300 mg rukapariba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai/iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Clovis Oncology Ireland Ltd.

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1250/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rubraca 200 mg apvalkotās tabletes

Rubraca 250 mg apvalkotās tabletes

Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes

rucaparib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Rubraca un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rubraca lietošanas
3. Kā lietot Rubraca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rubraca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rubraca un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Rubraca un kā tās darbojas

Rubraca satur aktīvo vielu rukaparibu. Rubraca ir pretvēža zāles, ko sauc arī par “PARP (poli adenoziņa difosfāta ribozes polimerāzes) inhibitoru”.

Pacientēm ar izmaiņām (mutācijām) gēnos, kurus sauc par BRCA (krūts vēža gēnu, *breast cancer gene*), pastāv vairāku veidu vēžu attīstības risks. Rubraca bloķē enzīmus, kas salabo bojāto DNS vēža šūnās, izraisot to nāvi.

Kādam nolūkam Rubraca lieto

Rubraca lieto, lai ārstētu olnīcu vēža veidu. Tās lieto pēc tam, kad iegūta vēža atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar ķīmijterapiju.

Rubraca var lietot kā uzturošo terapiju uzreiz pēc ķīmijterapijas, kuras rezultātā audzējs ir samazinājies.

Rubraca var lietot arī tad, ja vēzis ir progresējis pēc ķīmijterapijas un Jums ir atklātas novirzes BRCA gēnā.

Ja lietojat Rubraca, jo vēzis ir progresējis, Jums tiks veikta klīniskā pārbaude, lai noteiktu novirzes BRCA gēnā.

2. Kas Jums jāzina pirms Rubraca lietošanas

Nelietojiet Rubraca šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret rukaparibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Ja neesat pārliecināta, pirms Rubraca lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rubraca lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Asins analīzes

Ārsts vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu asins šūnu skaitu:

- pirms ārstēšanās ar Rubraca;
- katru mēnesi ārstēšanās laikā ar Rubraca.

Tas ir tādēļ, ka Rubraca var izraisīt mazu šādu asins šūnu skaitu:

- eritrocīti, leikocīti vai trombocīti. Sīkāku informāciju skatīt 4. punktā. Maza šūnu skaita pazīmes un simptomi ietver drudzi, infekciju, zilumu veidošanos un asiņošanu;
- mazs šūnu skaits var būt tāda smaga kaulu smadzeņu darbības traucējuma kā mielodisplastiskais sindroms (MDS) vai akūta mieloleikoze (AML) pazīme. Ārsts var nozīmēt kaulu smadzeņu analīzi, lai pārbaudītu, vai nav traucējumu.

Ārsts var arī nozīmēt iknedēļas analīzes, ja Jums ilgstoši būs mazs asins šūnu skaits. Viņš var arī pārtraukt ārstēšanu ar Rubraca, līdz asins šūnu skaits uzlabojas.

Ievērojiet piesardzību tiešā saules gaismā

Ārstēšanās laikā ar Rubraca varat ātrāk apdegt saulē. Tas nozīmē, ka Jums:

- jāizvairās no tiešas saules gaismas un nevajadzētu sauļoties, kamēr lietojat Rubraca;
- jāvalkā drēbes, kas nosedz galvu, rokas un kājas;
- jālieto pretiedeguma krēms un lūpu balzams ar saules aizsargfaktoru (*sun protection factor*, SPF) 50 vai vairāk.

Simptomi, kas Jums jānovēro

Pastāstiet ārstam, ja jūtat sliktu dūšu, Jums ir vemšana vai caureja. Tās var būt pazīmes un simptomi, ka Rubraca ietekmē Jūsu kuņģi.

Bērni un pusaudži

Bērniem, kuri ir jaunāki par 18 gadiem, Rubraca nedrīkst lietot. Šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Rubraca

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka Rubraca var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Rubraca iedarbību.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- antikoagulantus, kas palīdz asinīm brīvi plūst, piemēram, varfarīnu;
- pretkrampju zāles, ko lieto krampju (lēkmju) un epilepsijas ārstēšanai, piemēram, fenitoīnu;
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs, piemēram, rosuvastīnu;
- zāles kuņģa problēmu ārstēšanai, piemēram, cisaprīdu, omeprazolu;
- zāles, kas nomāc imūno sistēmu, piemēram, ciklosporīnu, sirolīmu vai takrolīmu;
- zāles migrēnu un galvassāpju ārstēšanai, piemēram, dihidroergotamīnu vai ergotamīnu;
- zāles stipru sāpju ārstēšanai, piemēram, alfentanīlu vai fentanīlu;
- zāles nekontrolētu kustību vai garīgu traucējumu ārstēšanai, piemēram, pimoziīdu;
- zāles asins cukura līmeņa pazemināšanai un cukura diabēta ārstēšanai, piemēram, metformīnu;
- zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai, piemēram, digoksīnu vai hinidīnu;
- zāles alerģisku reakciju ārstēšanai, piemēram, astemizolu vai terfenadīnu;
- zāles miegainības izraisīšanai, piemēram, midazolamu;
- zāles muskuļu atbrīvošanai, piemēram, tizanidīnu;
- zāles astmas ārstēšanai, piemēram, teofilīnu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Grūtniecība

- Rubraca nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Tas ir tādēļ, ka tās var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.
- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar Rubraca uzsākšanas ieteicams veikt grūtniecības testu.

Barošana ar krūti

- Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanās laikā ar Rubraca un divas nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas. Tas ir tādēļ, ka nav zināms, vai rukaparibs nokļūst mātes pienā.

Kontracepcija

- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ir jālieto efektīvi dzimstības regulēšanas līdzekļi (kontracepcija):
 - ārstēšanas ar Rubraca laikā un
 - 6 mēnešus pēc Rubraca pēdējās devas lietošanas.

Tas ir tādēļ, ka rukaparibs var ietekmēt vēl nedzimušo bērnu.

- Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par visefektīvāko kontracepcijas metodi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Rubraca var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot instrumentus un apkalpot mehānismus. Ievērojiet piesardzību, ja jūtaties nogurusi vai Jums ir slikta dūša.

Informācija par citām šo zāļu sastāvdaļām

Šīs zāles vienā tabletē satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Rubraca

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz jālieto

- Parastā ieteicamā deva ir 600 mg divreiz dienā. Tas nozīmē, ka katru dienu Jūs kopā lietojat 1200 mg. Ja Jums ir noteiktas blakusparādības, ārsts var ieteikt mazāku devu vai īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu.
- Rubraca ir pieejamas kā 200 mg, 250 mg vai 300 mg tabletes.

Zāļu lietošana

- Lietojiet zāles vienreiz no rīta un vienreiz vakarā ar aptuveni 12 stundu intervālu.
- Jūs varat lietot tabletes neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Ja Jums ir vemšana pēc Rubraca lietošanas, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā.

Ja esat lietojusi Rubraca vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojusi vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsusi lietot Rubraca

- Ja esat aizmirsusi lietot devu, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Rubraca

- Ir svarīgi turpināt Rubraca lietošanu katru dienu tik ilgi, kamēr ārsts Jums tās parakstījis.
- Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja neesat iepriekš konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visām tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- elpas trūkums, noguruma sajūta, bāla āda vai ātra sirdsdarbība – tās var būt maza eritrocītu skaita (anēmijas) pazīmes;
- asiņošana vai zilumu veidošanās ilgāk nekā parasti, kad sevi savainojat – tās var būt maza trombocītu skaita (trombocitopēnijas) pazīmes;
- drudzis vai infekcija – tās var būt maza leukocītu skaita (neitropēnijas) pazīmes.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nelabuma sajūta (slikta dūša);
- noguruma sajūta; vemšana;
- sāpes vēderā;
- ēdiena garšas izmaiņas;
- patoloģiskas asins analīzes - paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- ēstgribas zudums;
- caureja;
- patoloģiskas asins analīzes - paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs;
- apgrūtināta elpošana;
- reiboņa sajūta;
- saules apdegums;
- grēmas;
- izsitumi.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts holesterīna līmenis;
- gremošanas traucējumi;
- dehidratācija;
- nieze.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- roku plaukstu un/vai kāju pēdu apsārtums, pietūkums vai sāpes;
- sarkani pleķi uz ādas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par

blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rubraca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes marķējuma pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rubraca satur

- Aktīvā viela ir rukaparibs.
Rubraca 200 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 200 mg rukapariba.

Rubraca 250 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 250 mg rukapariba.

Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur rukapariba kamsilātu, kas atbilst 300 mg rukapariba
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes saturs: mikrokristāliskā celuloze; nātrija cietes glikolāts (A tips); koloidāls bezūdens silīcija dioksīds; magnija stearāts.
 - Tabletes apvalks:
 - Rubraca 200 mg apvalkotās tabletes: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 4000 (E1521), talkš (E553B), briljantzilā FCF alumīnija laka (E133) un indigokarmīna alumīnija laka (E132).
 - Rubraca 250 mg apvalkotās tabletes: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 4000 (E1521) un talkš (E553b).
 - Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 4000 (E1521), talkš (E553b) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Rubraca ārējais izskats un iepakojums

- Rubraca 200 mg apvalkotās tabletes ir zilas, apaļas apvalkotas tabletes, kurām vienā pusē ir marķējums “C2”.
- Rubraca 250 mg apvalkotās tabletes ir baltas, rombveida apvalkotas tabletes, kurām vienā pusē ir marķējums “C25”.
- Rubraca 300 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas apvalkotas tabletes, kurām vienā pusē ir marķējums “C3”.

Rubrica tiek pārdotas plastmasas pudelēs. Katrā pudelē ir 60 apvalkotās tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Tālrunis: +353 16950030

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>