

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il -professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita
Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita
Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Rubraca 200 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda u blu, 11 mm, imnaqqa b' "C2".

Rubraca 250 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita b'forma ta' djamant u bajda, 11 × 15 mm, imnaqqa b' "C25".

Rubraca 300 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali u safra, 8 × 16 mm, imnaqqa b' "C3".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rubraca huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer avanzat (FIGO Stadji III u IV) ta' grad għoli tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubi fallopijani, jew kanċer primarju tal-peritonew, li jkun f'rispons (sħiħ jew parzjali) wara t-tlestija tal-kimoterapija tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinu.

Rubraca huwa indikat bhala monoterapija ghat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubi fallopjani, jew kanċer primarju tal-peritonew ta' grad gholi, rikadut, sensitiv għall-platinu li jkunu f'rispons (shih jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'Rubraca għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Rubraca hija 600 mg meħuda darbtejn kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 1 200 mg.

Il-pazjenti għandhom jibdedu it-trattament ta' manteniment b'Rubraca mhux aktar tard minn 8 ġimgħat wara li jtemmu d-doża finali tagħhom tal-kors li fih il-platinu.

Kemm idum jinghata t-trattament

Trattament ta' manteniment tal-ewwel għażla ta' kanċer tal-ovarji avvanzat:

Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-trattament sakemm isseħħ progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew jitlesta t-trattament ta' sentejn.

Trattament ta' manteniment ta' kanċer tal-ovarji rikadut sensitiv għall-platinu:

Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-trattament sakem isseħħ progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli.

Jekk pazjenta tirremetti wara li jittiehed Rubraca, il-pazjenta m'għandhiex terġa' tieġu d-doża u għandha tieġu d-doża skedata li jmiss.

Meta pazjenta tinsa jieġu doża

Jekk pazjenta tinsa tieġu doża, il-pazjenta għandha tkompli tieġu Rubraca bid-doża skedata li jkun imiss.

Aġġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jiġu mmaniġġjati permezz ta' interruzzjonijiet tad-doża u/jew it-tnaqqis fid-doża għal reazzjonijiet moderati sa severi (i.e. CTCAE Grad 3 jew 4) bħal newtopenija, anemija u tromboċitopenija.

Židiet fit-transaminases tal-fwied (aspartate aminotransferase (AST) u/jew alanine aminotransferase (ALT)) isehhu kmieni fit-trattament u ġeneralment ikunu temporanji. Židiet ta' Grad 1 sa 3 fl-AST/ALT jistgħu jiġu mmaniġġjati mingħajr bidla fid-doża ta' rucaparib, jew b'modifika fit-trattament (tnaqqis u/jew interruzzjoni tad-doża). Reazzjonijiet ta' Grad 4 jeħtieġu modifika fit-trattament (ara Tabella 2).

Reazzjonijiet avversi moderati sa severi ohra li ma jkunux ematoloġiċi, bħal dardir u rimettar, jistgħu jiġu mmaniġġjati permezz ta' interruzzjoni u/jew tnaqqis fid-doża, jekk ma jkunux ikkontrollati b' mod adegwat permezz ta' mmaniġġjar sintomatiku adattat.

Tabella 1. Aġġustamenti rakkomandati fid-doża

Tnaqqis tad-doża	Doża
Doża tal-bidu	600 mg darbtejn kuljum (żewġ pilloli ta' 300 mg darbtejn kuljum)
L-ewwel tnaqqis fid-doża	500 mg darbtejn kuljum (żewġ pilloli ta' 250 mg darbtejn kuljum)
It-tieni tnaqqis fid-doża	400 mg darbtejn kuljum (żewġ pilloli ta' 200 mg darbtejn kuljum)
It-tielet tnaqqis fid-doża	300 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 300 mg darbtejn kuljum)

Tabella 2. Immaniġġjar ta' Żidiet fl-AST/ ALT li jidhru mit-Trattament

Grad ta' Żieda fl-AST/ALT	Immaniġġjar
Grad 3 mingħajr sinjali oħra ta' disfunzjoni tal-fwied	Immonitorja l-LFTs kull ġimgħa sakemm ikun hemm fejqan għal Grad ≤ 2 Kompli rucaparib diment li bilirubina tkun $< \text{ULN}$ u l-fosfatazi alkalina tkun $< 3 \times \text{ULN}$ Interrompi t-trattament jekk il-livelli ta' AST/ALT ma jonqsux fi żmien ġimagħtejn sa Grad ≤ 2 , imbagħad kompli rucaparib bl-istess doża jew b'dooża mnaqqsa
Grad 4	Interrompi rucaparib sakemm il-valuri jirritornaw għal Grad ≤ 2 ; imbagħad kompli rucaparib bi tnaqqis fid-doża u mmonitorja l-LFTs kull ġimgħa għal 3 ġimgħat

Popolazzjonijiet speċjali

L-anzjani

Ebda aġġustament mhu rakkomandat fid-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2). Jista' jkun hemm xi sensitività akbar f'xi pazjenti anzjani (≥ 65 sena) għal avvenimenti avversi. Hemm *data* klinika limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għall-funzjoni tal-fwied u reazzjonijiet avversi. M'hemmx *data* klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (jiġifieri, bilirubina totali > 3 darbiet l-ULN), u għalhekk rucaparib mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx *data* klinika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr inqas minn 30 mL/min), u għalhekk rucaparib mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Rucaparib jista' jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jekk il-benefiċċju potenzjali jegħleb ir-riskju. Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għall-funzjoni tal-kliewi u għal reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rubraca fit-tfal jew fl-adolexxenti li jkollhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rubraca hu għal użu orali u jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Id-doži għandhom jittieħdu madwar 12-il siegħa waħda mill-oħra. Ara sezzjoni 5.2.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (Ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossicità ematoloġika

Matul it-trattament b'rucaparib, avvenimenti ta' majelosoppressjoni (anemija, newtropenija,

tromboċitopenija) jistgħu jiġu osservati u tipikament jiġu osservati l-ewwel wara 8 sa 10 ġimgħat ta' trattament b'rucaparib. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jiġu mmaniġġjati bi trattament mediku ta' rutina u/jew aġġustament fid-doża għal każijiet aktar severi. Ittestjar tal-ġhadd sħiħ tad-demem qabel jibda t-trattament b'Rubraca, u kull xahar wara dan, hu rakkomandat. Il-pazjenti m'għandhomx jibdeu it-trattament b'Rubraca sakemm ikunu rkupraw mit-tossiċitajiet ematoloġiċi kkawżat mill-kimoterapija preċedenti (\leq CTCAE ta' Grad 1).

Kura ta' appoġġ u linji gwida istituzzjonali għandhom jiġu implimentati għall-immaniġġjar ta' ġhadd baxx tad-demem għat-trattament tal-anemija u tan-newtrogenija. Rubraca għandu jiġi interrott jew id-doża titnaqqas skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2), u l-ġhadd ta' demem għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa sakemm isehh l-irkupru. Jekk il-livelli ma jkunux irkupraw sa CTCAE Grad 1 jew aħjar wara 4 ġimgħat, il-pazjenta għandha tiġi riferuta għand ematoloġista għal aktar investigazzjonijiet.

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta (MDS/AML, Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukaemia), inkluż każijiet b'riżultat fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew rucaparib. It-tul tat-terapija b'rucaparib f'pazjenti li żviluppaw MDS/AML varja minn inqas minn xaharejn għal madwar 6 snin.

Jekk MDS/AML ikun issuspettat, il-pazjenta għandha tiġi riferuta għand ematoloġista għal aktar investigazzjonijiet, li jinkludu analiżi tal-mudullun tal-ġhadam u kampjunar tad-demem għaċ-ċitoġenika. Jekk, wara investigazzjoni għal tossiċità ematoloġika fit-tul, MDS/AML jiġi kkonfermat, waqqaf Rubraca.

Sensittività għad-dawl

Ġiet osservata sensittività għad-dawl f'pazjenti ttrattati b'rucaparib. Il-pazjenti għandhom jevitaw li jqattgħu il-hin f'xemx diretta għax dawn jistgħu jinharqu aktar faċilment waqt it-trattament b'rucaparib. Meta jkunu barra, il-pazjenti għandhom jilbsu kappell u lbies protettiv, u jużaw sunscreen u lip balm bil-fattur ta' protezzjoni mix-xemx (SLP, sun protection factor) ta' 50 jew aktar.

Tossiċitajiet gastrointestinali

Tossiċitajiet gastrointestinali (dardir u rimettar) huma rrappurtati ta' spiss b'rucaparib, huma ġeneralment ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 jew 2) u jistgħu jiġu mmaniġġjati bi tnaqqis fid-doża (ara Tabella 1) jew l-interruzzjoni tad-doża. Antiemetiċi, bħal antagonisti ta' 5-HT₃, dexamethasone, aprepitant u fosaprepitant jistgħu jintużaw bħala trattament għad-dardir/rimettar u jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati għal użu profilattiku (i.e., preventiv) qabel jinbeda Rubraca. Huwa importanti li timmaniġġja dawn l-avvenimenti biex tevita avvenimenti fit-tul jew aktar severi ta' dardir/rimettar li għandhom il-potenzjal li jwasslu għal kumplikazzjonijiet bħal deidratazzjoni jew dħul fl-isptar.

Ostruzzjoni intestinali

Każijiet ta' ostruzzjoni intestinali ġew osservati f'pazjenti bil-kanċer tal-ovarji ttrattati b'rucaparib fi provi kliniċi; 3.5% tal-pazjenti ttrattati b'rucaparib esperjenzaw avveniment serju ta' ostruzzjoni intestinali, b'riżultat fatali f'pazjent wieħed ittrattat b'rucaparib (inqas minn 0.1%). Il-marda sottostanti jista' jkollha rwol fl-iżvilupp ta' ostruzzjoni intestinali f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji. F'każ ta' suspett ta' ostruzzjoni intestinali, għandha ssir evalwazzjoni dijanjostika fil-pront u l-pazjent għandu jiġi ttrattat b'mod xieraq.

Tossiċità embrijufetali

Rubraca jista' jikkawża hsara fil-fetu meta jingħata lil mara tqila abbażi tal-mekkanizmu tal-azzjoni tiegħu u riżultati minn studji fuq annimali. Fi studju tar-riproduzzjoni tal-annimali, l-ġhoti ta' rucaparib lil firien tqal matul il-perjodu tal-organigenezi wassal għal tossiċità embrijufetali f'espożizzjonijiet inferjuri għal daww f'pazjenti li jirċievu d-doża umana rakkomandata ta' 600 mg

darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.3).

Tqala/kontraċezzjoni

Nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. Nisa li għandhom potenzjal riproduttiv għandhom jiġu mgħarrfa biex jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Rubraca (ara sezzjoni 4.6). Huwa rrakkomandat li jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament f' nisa li għandhom potenzjal riproduttiv.

Eċċipjenti

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq rucaparib

L-enzimi responsabbli għall-metaboliżmu ta' rucaparib ma ġewx identifikati. Ibbażat fuq *data in vitro*, CYP2D6, u fi grad inqas CYP1A2 u CYP3A4, kienu kapaci jimmerabolizzaw rucaparib. Għalkemm il-metaboliżmu tar-ruaparib *in vitro* mmedjat permezz ta' CYP3A4 kien miexi bil-mod, ma tistax tiġi eskluża kontribuzzjoni sinifikanti ta' CYP3A4 *in vivo*. Għandha tingħata attenzjoni għall-użu konkomitanti ta' inibituri jew indutturi qawwjin ta' CYP3A4.

In vitro, rucaparib intwera li kien substrat ta' P-gp u BCRP. Jista' jkun hemm effett tal-inibituri ta' P-gp u BCRP fuq rucaparib PK. Għandha tingħata attenzjoni meta rucaparib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwjin ta' P-gp.

L-effetti ta' rucaparib fuq prodotti mediċinali oħrajn

Fi studji dwar l-interazzjonijiet prodott mediċinali f'pazjenti bil-kanċer, ġew evalwati l-effetti fl-istat stabli ta' rucaparib f'doża ta' f'600 mg darbtejn kuljum fuq CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP u P-gp b'doži orali wahidhom ta' sondi (probes) sensitivi (kaffeina, S-warfarin, omeprazole, midazolam, rosuvastatin u digoxin, rispettivament). L-effett ta' rucaparib fuq il-farmakokinetika tal-kontraċettivi orali kombinati (ethinylestradiol u levonorgestrel) kien evalwat ukoll. Id-*data* tissuggerixxi li rucaparib hu inibitur moderat ta' CYP1A2, u inibitur ħafif ta' CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A. Rucaparib jinibixxi wkoll marginalment il-P-gp u jinibixxi b'mod dgħajjef il-BCRP fl-imsaren.

Substrati ta' CYP1A2

Rucaparib ma wera l-ebda effett fuq is- C_{max} tal-kaffeina, filwaqt li żied moderatament l-AUC_{inf} tal-kaffeina bi 2.55 darbiet (90% CI: 2.12, 3.08). Meta jingħataw flimkien prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP1A2, partikularment mediċini li jkollhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż., tizanidine, theophylline), aġġustamenti fid-doża jistgħu jiġu kkunsidrati bbażati fuq monitoraġġ kliniku adattat.

Substrati ta' CYP2C9

Rucaparib żied is- C_{max} ta' S-warfarin b'1.05 darbiet (90% CI: 0.99 sa 1.12) u l-AUC_{0-96 h} b'1.49 darbiet (90% CI: 1.40 sa 1.58), rispettivament. Meta jingħataw flimkien prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP1A2 b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż., warfarin, phenytoin), aġġustamenti fid-doża jistgħu jiġu kkunsidrati, jekk ikunu indikati klinikament. Wieħed għandu juża l-kawtela u jikkunsidra monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR, International Normalised Ratio) bl-għoti fl-istess ħin ta' warfarin, u monitoraġġ terapewtiku tal-livell tal-medicina ta' phenytoin, jekk jintuża fl-istess ħin ma' rucaparib.

Substrati ta' CYP2C19

Rucaparib żied is- C_{max} ta' omeprazole b'1.09 darbiet (90% CI: 0.93 sa 1.27) u l-AUC_{inf} b'1.55 darbiet

(90% CI: 1.32 sa 1.83). Ir-riskju għal effett klinikament rilevanti ta' għoti fl-istess hin ta' inibituri tal-pompa tal-protoni (proton pump inhibitors – PPIs) huwa żgħir probabbilment (ara sezzjoni 5.2). L-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat li hu meħtieġ għal prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' CYP2C19.

Substrati ta' CYP3A

Rucaparib żied is- C_{max} ta' midazolam b' 1.13 darbiet (90% CI: 0.95 sa 1.36) u l- AUC_{inf} b' 1.38 darbiet (90% CI: 1.13 sa 1.69). Il-kawtela hi rakkomandata meta jingħataw fl-istess hin prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A b' indiċi terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, astemizole, cisapride, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine). Aġġustamenti fid-doża jistgħu jiġu kkunsidrati, jekk indikati klinikament ibbażati fuq reazzjonijiet avversi osservati.

Kontraċettivi orali

Rucaparib żied is- C_{max} ta' ethinylestradiol b' 1.09 darbiet (90% CI: 0.94 sa 1.27) u l- AUC_{last} b' 1.43 darbiet (90% CI: 1.15 sa 1.77). Rucaparib żied is- C_{max} ta' levonorgestrel b' 1.19 darbiet (90% CI: 1.00 sa 1.42) u l- AUC_{last} b' 1.56 darbiet (90% CI: 1.33 sa 1.83). L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal kontraċettivi orali mogħtija flimkien.

Substrati ta' BCRP

Rucaparib żied is- C_{max} ta' rosuvastatin b' 1.29 darbiet (90% CI: 1.07 sa 1.55) u l- AUC_{inf} b' 1.35 darbiet (90% CI: 1.17 sa 1.57). L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' BCRP.

Substrati ta' P-gp

Rucaparib ma wera l-ebda effett fuq is- C_{max} ta' digoxin, filwaqt li jiżdied marginalment l- AUC_{0-72h} b' 1.20 darbiet (90% CI: 1.12 sa 1.29). L-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat li hu meħtieġ għal prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' P-gp.

L-interazzjoni ta' rucaparib ma' enzimi u trasportaturi oħra ġiet evalwata *in vitro*. Rucaparib hu inibitur dgħajef ta' CYP2C8, CYP2D6, u UGT1A1. Rucaparib irreogla 'l isfel CYP2B6 fl-epatoċiti umani f' esponenti klinikament rilevanti. Rucaparib hu inibitur potenti ta' MATE1 u MATE2-K, inibitur moderat ta' OCT1, u inibitur dgħajef ta' OCT2. Billi l-inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi tista' tnaqqas it-nehħija ta' metformin mill-kliewi u tnaqqas l-assorbiment ta' metformin mill-fwied, għandu jkun kawtela meta metformin jingħata flimkien ma' rucaparib. Ir-rilevanza klinika tal-inibizzjoni UGT1A1 minn rucaparib mhix ċara. Għandha tingħata attenzjoni meta rucaparib jingħata flimkien ma' substrati UGT1A1 (i.e. irinotecan) lil pazjenti b' UGT1A1*28 (metabolizzatur dgħajef) minhabba zieda potenzjali fl-espożizzjoni ta' SN-38 (il-metabolit attiv ta' irinotecan) u tossicitajiet assoċjati.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal waqt li jkun qed jirċievu rucaparib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 xhur wara l-aħħar doża ta' rucaparib (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' rucaparib f' nisa tqal. Studji f' animals urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni u *data* ta' qabel l-użu kliniku, rucaparib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala. Rubraca m'għandux jintuża matul it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ it-trattament b' rucaparib. Huwa rakkomandat li jsir test tat-tqal f' nisa li għandhom potenzjal riproduttiv.

Treddigh

M'hemmx studji fuq l-annimali dwar it-tnehhija ta' rucaparib fil-halib tas-sider. Mhux maghruf jekk rucaparib jew il-metaboliti tiegħu jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Rubraca m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji minn rucaparib fi trabi mredda', it-treddigh huwa kontraindikata matul it-trattament b'Rubraca u għal ġimagħtejn wara d-doża finali (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji minn rucaparib fi trabi mredden, it-treddigh huwa kontraindikata waqt it-trattament b'Rubraca u għal ġimagħtejn wara d-doża finali (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' rucaparib fuq il-fertilità tal-bniedem. Abbażi tal-istudji fuq l-annimali, jista' jkun hemm impatt fuq il-fertilità assoċjata mal-użu tar-ruccaparib (ara sezzjoni 5.3). Barra minn dan, skont il-mekkaniżmu tal-azzjoni tiegħu, rucaparib jista' jkollu impatt fuq il-fertilità tal-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rubraca għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-kawtela hi rakkomandata fis-sewqan jew thaddim ta' magni għall-pazjenti li jirrapurtaw għeja, dardir, jew sturdament matul it-trattament b'Rubraca (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' rucaparib huwa bbażat fuq *data* minn 1 594 pazjent fil-provi kliniċi f'kanċer tal-ovarji ttrattati b' monoterapija b' rucaparib. Il-pazjenti kienu esposti għal rucaparib għal medjan ta' 7.4 xhur.

Reazzjonijiet avversi li seħhew f' $\geq 20\%$ tal-pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib kienu dardir, għeja/asteniya, rimettar, anemija, uġiġħ addominali, tibdil fis-sens tat-togħma, židiet fl-ALT/židiet fl-AST, tnaqqis fl-aptit, , dijarea, newtopenja u tromboċitopenja. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu minn ħfief sa moderati (Grad 1 jew 2).

Reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 li seħhew f' $> 5\%$ tal-pazjenti kienu anemija (25%), židiet fl-ALT (11%), newtopenja (10%), għeja/asteniya (9%), u tromboċitopenja (7%). L-unika reazzjoni avversa li seħhiet fi $> 2\%$ tal-pazjenti kienet anemija (5%).

Ir-reazzjonijiet avversi bl-aktar mod komuni li wasslu għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża kienu anemija (23%), għeja/asteniya (15%), dardir (14%), tromboċitopenja (14%), newtopenja (10%) u židiet fl-AST/ALT (10%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għall-twaqqif permanenti seħhew fi 15% tal-pazjenti, b'dawk irrapurtati bl-aktar mod frekwenti jkunu tromboċitopenja, dardir, anemija, u għeja/asteniya.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi elenkata mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA (SOC, System Organ Class) fil-livell ta' terminu ippreferut. Il-frekwenzi tal-okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$), mhux maghruf

(ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3. Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA

	Reazzjonijiet avversi	
Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza tal-grad kollha ta' CTCAE	Frekwenza ta' CTCAE ta' grad 3 u oghla
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni Sindrome majelodisplastiku / Lewkimja majelojde akuta ^a	Komuni Sindrome majelodisplastiku / Lewkimja majelojde akuta ^a
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna Anemija ^b , Tromboċitopenija ^b , Newtrogenija ^b , Lewkopenija ^b Komuni Limfopenija ^b Newtrogenija bid-deni	Komuni hafna Anemija ^b , Newtrogenija ^b Komuni Tromboċitopenija ^b , Newtrogenija bid-deni, Lewkopenija ^b , Limfopenija ^b
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Sensittività eċċessiva ^c	Mhux komuni Sensittività eċċessiva ^c
Disturbi fil-metabolizmu u nnutrizzjoni	Komuni hafna Tnaqqis fl-aptit, Żieda tal-kreatinina fid-demem ^b , Iperkolesterolemija ^b , Komuni Deidratazzjoni	Komuni Tnaqqis fl-aptit, Deidratazzjoni, Iperkolesterolemija ^b , Mhux komuni Żieda tal-kreatinina fid-demem ^b
Disturbi fis-sistema nervuza	Komuni hafna Tibdil fis-sens tat-togħma, Sturdament	Mhux komuni Tibdil fis-sens tat-togħma, Sturdament
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni hafna Qtuġ ta' nifs	Mhux komuni Qtuġ ta' nifs
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna Dardir, Rimettar, Dijarea, Dispepsija, Uġiġħ addominali Komuni Ostruzzjoni intestinali ^d , Stomatite	Komuni Dardir, Rimettar, Dijarea, Uġiġħ addominali, Ostruzzjoni intestinali ^d Mhux komuni Dispepsija, Stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase Komuni Żieda fit-transaminases ^b	Komuni Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase Mhux komuni Żieda fit-transaminases ^b
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl, Raxx Komuni Raxx makulo-papulari, Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar, Eritema	Mhux komuni Reazzjoni għal fotosensittività, Raxx, Raxx makulopapulari, Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna Gheja ^e , Deni	Komuni Gheja ^e Mhux komuni Deni

- a Ir-rata ta' MDS/AML hi bbażata fuq il-popolazzjoni tal-pazjent ġenerali totali ta' 3 025 li rċivew doża waħda ta' rucaparib orali.
- b Tinkludi r-riżultati tal-laboratorju
- c L-avvenimenti li ġew osservati bl-aktar mod komuni jinkludu sensittività eċċessiva, sensittività eċċessiva għall-medicina u nefha/edema tal-wieċ u l-għajnejn.
- d Tinkludi ostruzzjoni intestinali, ostruzzjoni tal-musrana l-kbira u ostruzzjoni tal-musrana ż-żgħira
- e Tinkludi għeja, astenija u letargija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tossicità ematologica

Reazzjonijiet avversi ematologiċi tal-Gradi CTCAE kollha ta' anemija, tromboċitopenija u newtrogenija, ġew irrappurtati fi 46%, 26% u 21% tal-pazjenti, rispettivament. L-anemija u t-tromboċitopenija wasslu għat-twaqqif f' 2% u 1% tal-pazjenti, rispettivament. Reazzjonijiet avversi ta' CTCAE Grad 3 jew ogħla seħħew fi 25% (anemija), 10% (newtrogenija) u 7% (tromboċitopenija) tal-pazjenti. Il-ħin tal-bidu għar-reazzjonijiet avversi ta' majelosoppressjoni ta' Grad 3 jew ogħla kien ġeneralment aktar tard fit-ttrattament (wara xahrejn jew aktar). Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Sindrome majelodisplastiku/Lewkimja majelojde akuta

MDS/AML huma reazzjonijiet avversi serji li jseħħu b' mod mhux komuni (0.5%) f' pazjenti fuq it-ttrattament u matul il-perjodu ta' follow-up ta' 28 jum, u b' mod komuni (1.1%) għall-pazjenti kollha matul il-perjodu ta' follow-up fit-tul tas-sigurtà (ir-rata hi kkalkulata skont il-popolazzjoni totali tas-sigurtà ta' 3 025 pazjent esposti għal mill-inqas doża waħda ta' rucaparib orali fl-istudji kliniċi kollha). Fl-istudji kollha ikkontrollati bil-plaċebo ta' Fażi 3 ARIEL3 u ATHENA-MONO, l-inċidenza ta' MDS/AML matul it-terapija f' pazjenti li rċivew rucaparib kienet ta' 1.6% u 0.5%, rispettivament. Għalkemm ma ġie rrappurtat l-ebda każ matul it-terapija f' pazjenti li rċivew plaċebo, ġew irrappurtati sitt każijiet f' pazjenti ttrattati bi plaċebo matul il-perjodu ta' follow-up fit-tul tas-sigurtà. Il-pazjenti kollha kellhom fatturi potenzjali li jikkontribwixxu għall-iżvilupp ta' MDS/AML; fil-każijiet kollha, il-pazjenti kienu rċivew korsijiet ta' kimoterapija preċedenti li kien fihom il-platinum u/jew medicini oħra li jaġġmlu ħsara lid-DNA. Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Tossicitàjiet gastrointestinali

Rimettar u dardir ġew irrappurtati fi 37% u f' 68% tal-pazjenti, rispettivament u ġeneralment kienu ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 sa 2). Uġiġħ addominali (termini kombinati uġiġħ addominal, uġiġħ addominali fil-parti t' isfel, uġiġħ addominali fil-parti ta' fuq) ġie rrappurtat f' 39% tal-pazjenti ttrattati b' rucaparib, iżda kien ukoll komuni ħafna (34 %) f' pazjenti tal-plaċebo, li aktarx kien assoċjat ma' marda sottostanti. Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Sensittività għad-dawl

Is-sensittività għad-dawl kienet irrappurtata f' 10% tal-pazjenti bħala reazzjoni tal-ġilda ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 jew 2) u minn 0.2% tal-pazjenti bħala reazzjoni ta' \geq CTCAE Grad 3. Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Żieda fis-serum aminotransferases (AST/ALT)

Avvenimenti relatati ma' żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) kienu osservati f' 39% (il-gradji kollha) u 10 % (\geq CTCAE Grad 3) tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti seħħew fi żmien l-ewwel ftit ġimġhat tat-ttrattament b' rucaparib, kienu riversibbli, u rari kienu assoċjati ma' żidiet fil-bilirubina. Żieda fl-ALT kienet osservata f' 37% (il-gradji kollha) u 10% (\geq CTCAE Grad 3) tal-pazjenti, żieda fl-AST f' 33% (il-gradji kollha) u 3% (\geq CTCAE Grad 3) tal-pazjenti u żieda fl-ALT u fl-AST f' 31% (il-gradji kollha) u 3 % (\geq CTCAE Grad 3) tal-pazjenti. L-ebda avveniment ma ssodisfa l-kriterji ta' Hy's Law għal korriment fil-fwied indott mill-medicina. Iż-żidiet fl-ALT/AST jistgħu jkunu meħtieġa li jiġu mmaniġġjati b' interruzzjoni fit-ttrattament u/jew tnaqqis fid-doża kif deskritti f' Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). Ħafna mill-pazjenti setgħu jkomplu rucaparib bi jew mingħajr modifika fit-ttrattament mingħajr rikorrenza ta' anormalitajiet LFT ta' Grade \geq 3.

Židiet tal-kreatinina fis-serum

Židiet fil-kreatinina fis-serum, predominantement minn ħfief sa moderati (CTCAE Grad 1 jew 2), kienu osservati fi 17% tal-pazjenti fi żmien l-ewwel ftit ġimghat tat-trattament b'rucaparib. 0.6% tal-pazjenti rrapportaw reazzjoni ta' CTCAE Grad 3. Iż-żidiet tal-kreatinina bit-trattament ta' rucaparib jistgħu jkunu minħabba l-inibizzjoni tat-trasportaturi renali MATE1 u MATE2-K (ara sezzjoni 4.5). Dawn iż-żidiet fil-kreatinina tas-serum kienu klinikament asintomatiċi.

Anzjani

F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, żdiedu l-frekwenzi ta' xi reazzjonijiet avversi: żieda fil-kreatinina fid-dem (33%), sturdament (19%), ħakk (16%), u indeboliment tal-memorja (4%) kienu oġġla milli f'pazjenti li kellhom < 75 sena (16%, 14%, 11% u 1%, rispettivament).

Pazjenti b'Indeboliment tal-Kliwi

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (CLcr ta' 30-59 mL/min), il-frekwenzi ta' xi reazzjonijiet avversi ta' severità ta' Grad 3 jew oġġla żdiedu: anemija (34%), newtopenija (13%), tromboċitopenija (12%), għeja/astenija (12%) u AST/ALT kombinati żdiedu (12%) kienu oġġla milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (CLcr > 90 mL/min) (23%, 8%, 5%, 7% u 7%, rispettivament).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar ebda studju biex jinvestiga l-farmakokinteika ta' rucaparib f'pazjenti pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku fil-każ ta' doża eċċessiva ta' Rubraca, u s-sintomi ta' doża eċċessiva mhumiex stabbiliti. F'każ ta' doża eċċessiva ssuspettata, it-tobba għandhom isegwu miżuri ġenerali ta' appoġġ, u għandhom jitttrattaw skont is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XK03

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Rucaparib hu inibitur tal-enzimi poly(ADP-ribose) polymerase (PARP), li jinkludu PARP-1, PARP-2, u PARP-3, li għandhom rwol fit-tiswija tad-DNA. Studji *in vitro* wrew li ċitotossità indotta minn rucaparib tinvolvi l-inibizzjoni tal-attività enzimatika ta' PARP u l-intrappolament tal-kumplessi PARP-DNA, li jirriżulta f'żieda fil-ħsara lid-DNA, apoptożi, u l-mewt taċ-ċelluli.

Intwera li Rucaparib għandu attività kontra tumur *in vitro* u *in vivo* f'razez ta' ċelluli b' mutazzjoni ta' BRCA permezz ta' mekkaniżmu magħruf bħala letalità sintetika, li fih it-telf ta' żewġ passaġġi ta' tiswija tad-DNA hu meħtieġ għall-mewt taċ-ċelluli. Giet osservata żieda fiċ-ċitotossità indotta minn rucaparib u fl-attività kontra t-tumur f'linji ta' ċelluli tat-tumur b' deficijenza f' BRCA1/2 u f' ġeni oħra ta' tiswija tad-DNA. Rucaparib intwera li jnaqqas it-tkabbir tat-tumur f' mudelli xenograft tal-ġurdien tal-kanċer tal-bniedem bi jew mingħajr deficijenzi f' BRCA.

Effikaċja klinika

Trattament ta' manteniment tal-ewwel għażla ta' kanċer tal-ovarji avanzat

L-effikaċja ta' rucaparib giet evalwata f' ATHENA, prova ta' Fażi 3 multiċentrika u double-blind li fiha gew irregistrati 538 pazjent b'kanċer avanzat tal-ovarji (EOC), tat-tubi fallopjani (FTC), jew kanċer primarju tal-peritonew (PPC) li kienu f'rispons għall-kimoterapija tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinu u l-kirurgija. Ir-rispons kien definit bħala l-ebda evidenza ta' progressjoni tal-marda radjoloġikament jew permezz ta' zieda fi CA-125 (skont il-linji gwida tal-Intergrupp tal-Kanċer Ġinekoloġiku (GCIG, Gynecological Cancer Intergroup)) fi kwalunkwe hin matul it-trattament tal-ewwel għażla; u jew l-ebda evidenza ta' marda li tista' titkejjel minn RECIST v1.1, jekk ikun hemm tneħħija shiħa wara l-kirurgija, jew rispons (shiħ jew parzjali) jekk il-marda li setgħet titkejjel kienet preżenti wara l-kirurgija u qabel il-kimoterapija, jew rispons ta' CA-125 skont GCIG jekk il-marda li ma tistax titkejjel kienet preżenti fl-istess sitwazzjoni.

Il-pazjenti kollha kienu rċivew 4 sa 8 ċikli ta' trattament bi platinu-doublet (inklużi ≥ 4 ċikli ta' kombinazzjoni ta' platinu/taxane). It-trattament b'bevacizumab kien permess matul il-kimoterapija tal-ewwel għażla, iżda mhux matul it-trattament ta' manteniment b'rucaparib. Il-pazjenti kollha ntgħażlu b'mod każwali fi żmien 8 ġimgħat mill-ewwel jum tal-aħħar ċiklu ta' kimoterapija.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (4.1) biex jirċievu jew pilloli ta' rucaparib 600 mg oralment darbtejn kuljum (n=427) jew plaċebo (n=111). It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli jew sa sentejn. L-għażla każwali kienet stratifikata skont l-istatus tal-marda wara l-kimoterapija (marda residwa vs. marda mhux residwa), iż-żmien tal-kirurgija (kirurgija primarja vs. kirurġija sekondarja bejn il-korsijiet tal-kimoterapija), u status tal-bijomarkatur. L-istatus tal-bijomarkatur kien determinat bl-użu tat-test tad-defiċjenza tar-rikombinazzjoni omologa (HRD, homologous recombination deficiency) fejn bijomarkatur-pożittiv kien tumur b'HRD definit skont il-preżenza ta' mutazzjoni BRCA (tBRCA) ta' tumur b'effett ta' ħsara jew wild type ta' tBRCA (tBRCA^{wt})/telfien ġenomiku għoli ta' eterozigożità (LOH^{high}), u bijomarkatur-negattiv kien tumur mingħajr HRD, definit minn tBRCA^{wt}/LOH baxx ġenomiku (LOH^{low}).

Ir-riżultat maġġuri tal-effikaċja kien sopravivenza mingħajr progressjoni kif evalwata mill-investigatur (invPFS, investigator-assessed progression-free survival) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) verżjoni 1.1. Il-punti finali tal-effikaċja sekondarja ewlenin kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS, overall survival) u r-rata ta' rispons oggettiv (ORR, objective response rate) skont RECIST verżjoni 1.1. L-ittestjar ta' invPFS, OS u ORR twettaq b'mod ġerarkiku: l-ewwel fil-Grupp tal-HRD, imbagħad fil-popolazzjoni ITT. Iż-żmien mill-għażla każwali sat-tieni progressjoni jew mewt (PFS2), kien kejl ta' riżultat addizzjonali.

L-età medjana tal-pazjenti ttrattati b'rucaparib kienet ta' 61 sena (medda: 30 sa 83) u 62 sena (medda: 31 sa 80) fost pazjenti fuq il-plaċebo. L-istatus tal-prestazzjoni skont il-Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) kien 0 f'69% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib u 68% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-plaċebo. Mill-538 pazjent magħzula b'mod każwali għal rucaparib jew plaċebo, 75% kellhom marda tal-Istadju III FIGO u 25% kellhom marda tal-Istadju IV, u 16% kienu f'rispons shiħ għall-kors ibbażat fuq il-platinu l-aktar riċenti. Mill-538 pazjent magħzula b'mod każwali għal rucaparib jew plaċebo, 78% kellhom EOC, 13% kellhom FTC u 9% kellhom PPC, il-maġġoranza tal-pazjenti (> 90%) kellhom tumuri b'istoloġija seruża. Fil-popolazzjoni ITT, il-pazjenti rċivew medjan ta' 6 ċikli ta' kimoterapija bil-platinu-doublet u 17.8% tal-pazjenti kienu rċivew bevacizumab matul il-kimoterapija tal-ewwel għażla. Il-kirurgija primarja bejn il-korsijiet tal-kimoterapija twettqet f'48.1% tal-pazjenti, u 51.9% tal-pazjenti għaddew minn kimoterapija neo-adjuvant segwita minn kuruġija bejn il-korsijiet tal-kimoterapija.

B'mod globali, 43% kellhom HRD (21% kellhom mutazzjoni ta' tBRCA b'effetti ta' ħsara u 22% kellhom tBRCA^{wt} / LOH^{high}), 44% kienu negattivi għal HRD (tBRCA^{wt} / LOH^{low}), u 12% kellhom status ta' HRD mhux magħruf.

ATHENA were titjib statistikament sinifikanti f'invPFS għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal

rucaparib meta mqabbel ma' placebo fil-Grupp tal-HRD u fil-Popolazzjoni ITT. Ir-riżultati għal invPFS bi jew minghajr ċensura għal trattament kontra l-kanċer ġdid u żjarat maqbuża kienu konsistenti. Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabella 4 u Figuri 1 u Figuri 2.

Tabella 4. Ir-Riżultati tal-Effikaċja – ATHENA (Evalwazzjoni tal-Investigatur)

	Grupp tal-HRD ^a		Popolazzjoni ITT ^b	
	Rubraca (n = 185)	Placebo (n = 49)	Rubraca (n = 427)	Placebo (n = 111)
Avvenimenti PFS ^c , n (%)	80 (43.2)	31 (63.3)	230 (53.9)	78 (70.3)
PFS medjan f' xhur (95% CI)	28.7 (23.0, NR)	11.3 (9.1, 22.1)	20.2 (15.2, 24.7)	9.2 (8.3, 12.2)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.47 (0.31, 0.72)		0.52 (0.40, 0.68)	
valur-P ^d	0.0005		< 0.0001	
Avvenimenti OS ^e , n (%)	46 (24.9)	12 (24.5)	144 (33.7)	42 (37.8)
OS medjan f' xhur	NR	NR	NR	46.2
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.84 (0.44, 1.58)		0.83 (0.58, 1.17)	
valur-P ^d	0.5811		0.2804	

a Jinkludi l-pazjenti kollha b' mutazzjoni ta' tBRCA b'effetti ta' ħsara (N=115) jew tBRCAwt / LOH^{high} (N=119).

b Il-pazjenti kollha li ntgħażlu b' mod każwali.

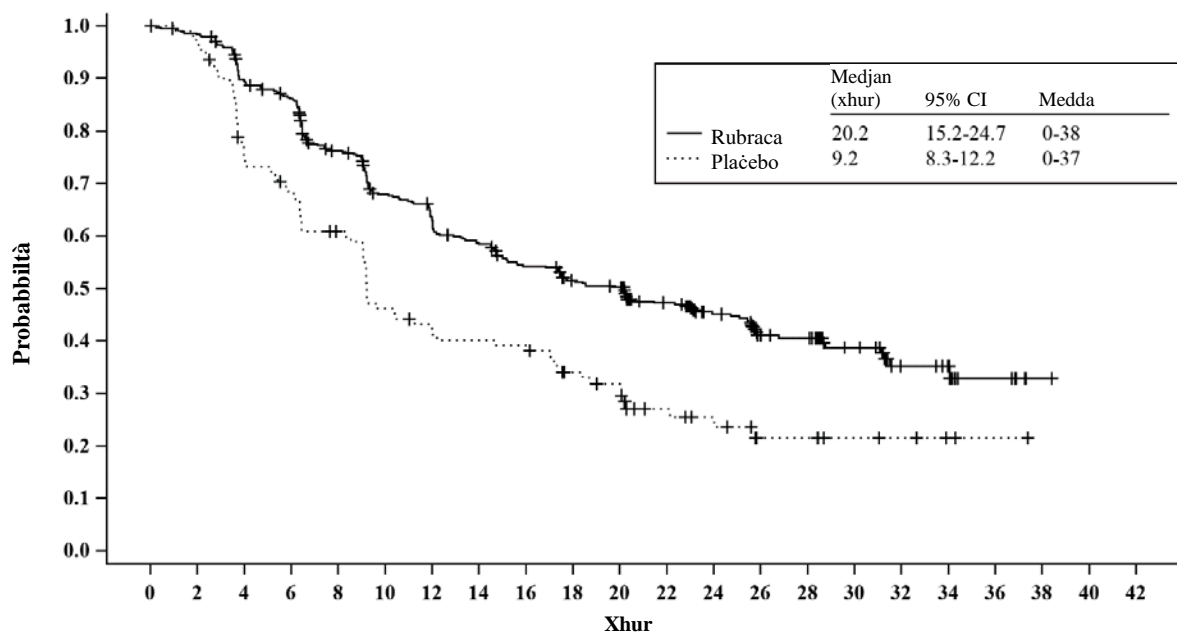
c Iż-żmien ta' segwitu medjan kien ta' 26 xahar kemm għall-fergħa ta' rucaparib u kemm għal tal-placebo.

d Il-valur p huwa bbażat fuq it-test logrank stratifikat.

e Fiż-żmien meta saret it-tieni analiżi interim, id-data OS ma kinitx matura (35% tal-pazjenti kienu mietu); iż-żmien ta' segwitu medjan kien 37 xahar kemm għall-fergħa ta' rucaparib u kemm għal tal-placebo.

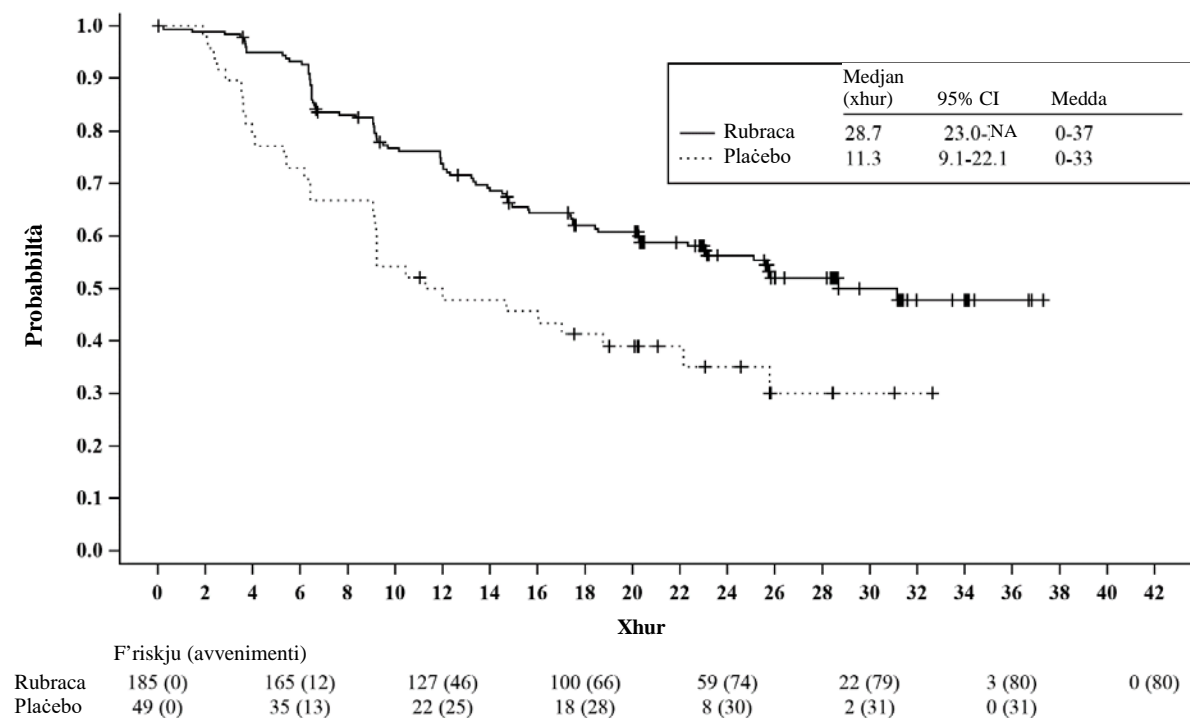
NR: Mhux Miksub.

Figura 1. Kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni f'ATHENA kif Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni ITT



	F' riskju (avvenimenti)							
Rubraca	427 (0)	351 (57)	245 (149)	190 (193)	114 (214)	42 (226)	7 (230)	0 (230)
Placebo	111 (0)	72 (34)	42 (61)	31 (69)	14 (76)	5 (78)	1 (78)	0 (78)

Figura 2. Kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni f'ATHENA kif Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni tal-HRD



Analiżi ta' sottogrupp (evalwazzjoni ta' investigatur tal-PFS)

Fi hdan il-popolazzjoni tal-HRD, gie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.40 (95% CI [0.21, 0.75]) fis-sottogrupp ta' pazjenti b' mutazzjoni ta' tBRCA (n=115). Fit-sottogrupp ta' non-tBRCA LOH^{high} (n=119), gie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.58 (95% CI [0.33, 1.01]). Fis-sottogrupp negattiv għal HRD (n=238), gie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.65 (95% CI [0.45, 0.95]).

Kura ta' manteniment ta' kanċer tal-ovarji rikorrenti

L-effikaċja ta' rucaparib giet investigata f' ARIEL3, prova klinika double-blind, multiċentrika li fiha 564 pazjent b' EOC, FTC jew PPC rikorrenti li kienu f' rispons għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum ġew randomizzati (2:1) biex jirċievu Rubraca pilloli 600 mg mill-ħalq darbtejn kuljum (n=375) jew placebo (n=189). It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti kollha kienu kisbu rispons (sħiħ jew parzjali) għall-kimoterapija l-aktar riċenti tagħhom ibbażata fuq il-platinum u l-antiġen 125 tal-kanċer (CA-125) tagħhom kien taħt il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). Il-pazjenti ġew randomizzati fi żmien 8 ġimghat minn meta temmew il-kimoterapija li fiha l-platinu u ma gie permess l-ebda trattament ta' manteniment ta' intervent. Il-pazjenti ma setgħux jirċievu rucaparib jew terapija preċedenti oħra b' inibitur PARP. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata mill-aħjar rispons għall-aħħar terapija bil-platinum (sħiħ jew parzjali), żmien għall-progressjoni wara t-terapija ta' qabel tal-aħħar bil-platinum, (6 sa ≤ 12-il xahar u > 12-il xahar), u status tal-bijomarkatur tat-tumur (tBRCA, defiċjenza ta' rikombinazzjoni omologa mhux BRCA [nbHRD] u negattiv għall-bijomarkatur).

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien invPFS kif evalwata RECIST verżjoni 1.1 (v1.1). Il-PFS kif evalwata minn revizjoni ta' radjologija indipendenti blinded (IRR) kienet ir-riżultat tal-effikaċja sekondarja ewlenija. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS, overall survival).

L-età medja kienet 61 sena (medda: 36 sa 85 sena); hafna mill-pazjenti kienu Bojod (80%); u kollha kellhom stat tal-prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1. It-tumur primarju f' hafna mill-pazjenti kien ovariku (84%); hafna mill-pazjenti (95%) kellhom istologija seruża u 4 % tal-pazjenti rappurtaw istologija endometrijojda. Il-pazjenti kollha kienu rċievew tal-inqas żewġ kimoterapiji preċedenti

bbażati fuq il-platinum (medda: 2 sa 6) u 28% tal-pazjenti kienu rċiew tal-inqas tliet kimoterapiji preċedenti bbażati fuq il-platinum. Total ta' 32 % tal-pazjenti kienu f'rispons sħih (CR) għall-aktar terapija riċenti tagħhom. L-intervall mingħajr progressjoni għal terapija bil-platinum ta' qabel tal-aħħar kien 6-12-il xahar f'39 % tal-pazjenti u >12-il xahar f'61 %. Terapija b'bevacizumab preċedenti giet irrappurtata għal 22 % tal-pazjenti li rċiew rucaparib u 23 % tal-pazjenti li rċiew il-plaċebo. Id-demografici, il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi, u storja ta' trattament preċedenti kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-partijiet ta' rucaparib u plaċebo.

L-ebda pazjent ma rċieva trattament preċedenti b'inibitur PARP. B'dan il-mod, l-effikaċja ta' Rubraca fil-pazjenti li rċiew trattament preċedenti b'inibitur PARP fl-ambjent tal-manteniment, ma gietx investigata u ma tistax tiġi estrapolata mid-*data* disponibbli.

Il-kampjuni tat-tessut tat-tumur għall-pazjenti kollha (N=564) ġew ittestjati ċentralment sabiex jiġi ddeterminat status pożittiv għal HRD (kif definita mill-preżenza ta' mutazzjoni ta' BRCA tat-tumur [tBRCA] deleterjuża jew telf ġenomiku għoli ta' eterożigożità). Il-kampjuni tad-demmo għal 94 % (186/196) għal pazjenti tBRCA ġew evalwati permezz ta' test tal-BRCA fil-linja ġerminali tad-demmo (gBRCA) ċentrali. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, 70 % (130/186) tal-pazjenti tBRCA kellhom mutazzjoni gBRCA u 30 % (56/186) kellhom mutazzjoni BRCA somatika.

L-istudju ARIEL3 laħaq il-punt finali primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fl-invPFS għal pazjenti randomizzati għal rucaparib meta mqabbel ma' plaċebo fil-popolazzjoni ITT u fil-gruppi HRD u tBRCA. L-evalwazzjoni tal-IRR għall-popolazzjoni ITT appoġġjat l-end-point primarju. Ir-riżultati tal-PFS huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5 u Figura 3.

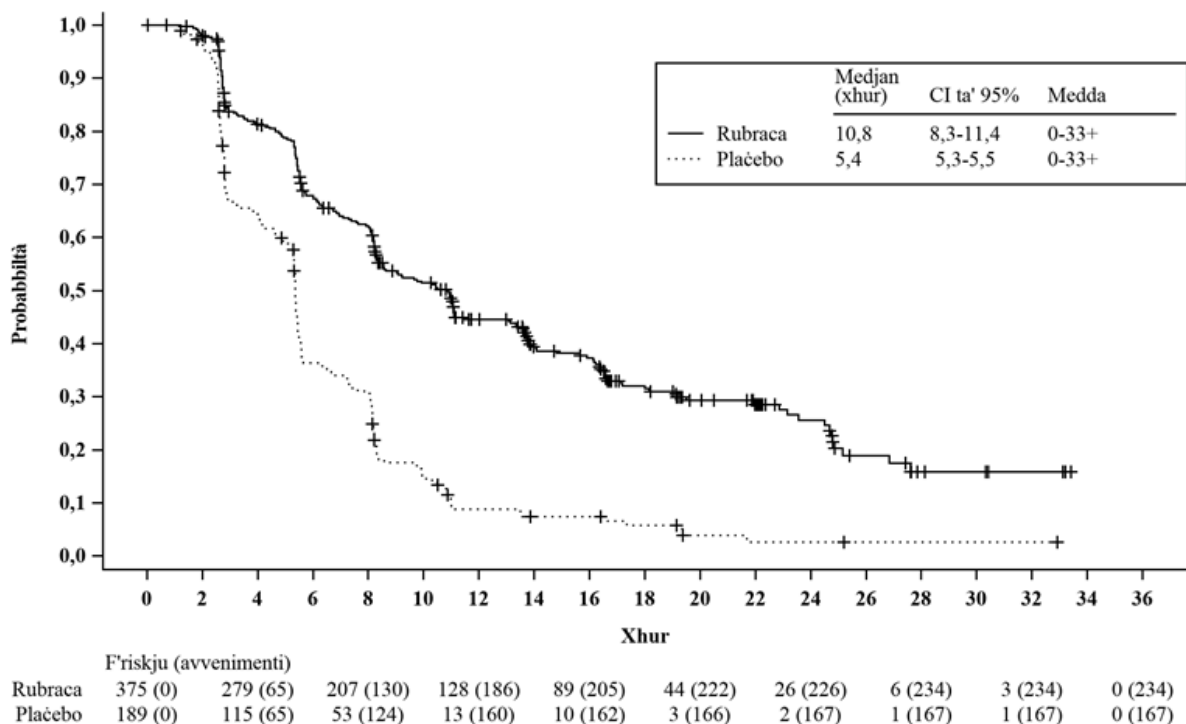
Tabella 5. ARIEL3 Riżultati tal-Effikaċja (Sommarju tar-Riżultat Ogġettiv Primarju: PFS)

Parametru	Evalwazzjoni mill-Investigatur		IRR	
	Rucaparib	Plaċebo	Rucaparib	Plaċebo
Il-popolazzjoni ITT ^a				
Pazjenti, n	375	189	375	189
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
PFS, medjana f' xhur (95% CI)	10.8 (8.3, 11.4)	5.4 (5.3-5.5)	13.7 (11.0, 19.1)	5.4 (5.1, 5.5)
HR (95% CI)	0.36 (0.30, 0.45)		0.35 (0.28, 0.45)	
valur p ^b	< 0.0001		< 0.0001	
Grupp HRD ^c				
Pazjenti, n	236	118	236	118
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
PFS, medjana f' xhur (95% CI)	13.6 (10.9, 16.2)	5.4 (5.1, 5.6)	22.9 (16.2, NA)	5.5 (5.1, 7.4)
HR (95% CI)	0.32 (0.24, 0.42)		0.34 (0.24, 0.47)	
valur p ^b	< 0.0001		< 0.0001	
Grupp tBRCA ^d				
Pazjenti, n	130	66	130	66
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
PFS, medjana f' xhur (95% CI)	16.6 (13.4, 22.9)	5.4 (3.4, 6.7)	26.8 (19.2, NA)	5.4 (4.9, 8.1)
HR (95% CI)	0.23 (0.16, 0.34)		0.20 (0.13, 0.32)	
valur p ^b	< 0.0001		< 0.0001	
Grupp mhux BRCA LOH+				
Pazjenti, n	106	52	106	52
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
PFS, medjana f' xhur (95% CI)	9.7 (7.9, 13.1)	5.4 (4.1, 5.7)	11.1 (8.2, NA)	5.6 (2.9, 8.2)

HR (95% CI)	0.44 (0.29, 0.66)		0.554 (0.35, 0.89)	
valur p ^b	< 0.0001		0.0135	
Grupp mhux BRCA LOH-				
Pazjenti, n	107	54	107	54
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
PFS, medjana f' xhur (95% CI)	6.7 (5.4, 9.1)	5.4 (5.3, 7.4)	8.2 (5.6, 10.1)	5.3 (2.8, 5.5)
HR (95% CI)	0.58 (0.40, 0.85)		0.47 (0.31, 0.71)	
valur p ^b	0.0049		0.0003	

- a Il-pazjenti randomizzati kollha.
b Valur p miż-żewġ naħat
c HRD tinkludi l-pazjenti kollha b' mutazzjoni BRCA fil-linja ġerminali deleterjuża jew somatika jew mhux tBRCA b'telf ġenomiku għoli ta' eterozigożità, kif iddeterminat mill-assaġġ tal-prova klinika (CTA).
d tBRCA tinkludi l-pazjenti kollha b' mutazzjoni BRCA fil-linja ġerminali deleterjuża jew somatika, kif iddeterminat mis-CTA.
- HR: Proporzjon ta' periklu. Valur <1 jiffavorixxi rucaparib.
NA: Mhux Miksub
CI: Intervall ta' kunfidenza

Figura 3. Kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni f'ARIEL3 kif Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni ITT



Fl-analiżi finali tal-OS (maturità ta' 70%) il-Proporzjon ta' Periklu (HR, *Hazard Ratio*) kien ta' 1.00 (CI ta' 95%: 0.81, 1.22; medjan 36 xahar għal rucaparib vs 43.2 xhur għall-placebo) għall-popolazzjoni ITT. Għas-sottogruppi HRD u tBRCA l-HRs irrappurtati kienu ta' 1.01 (CI ta' 95%: 0.77, 1.32; medjan 40.5 xhur għal rucaparib vs 47.8 xhur għall-placebo) u 0.83 (CI ta' 95%: 0.58, 1.19; medjan 45.9 xhur għal rucaparib vs 47.8 xhur għall-placebo), rispettivament. F' analiżi esploratorja ta' sottogrupp ta' pazjenti mingħajr mutazzjoni tBRCA (sottopopolazzjonijiet mhux imdahhla, mhux tBRCA [LOH+, LOH-, LOH mhux magħruf]), l-HR għall-OS kien ta' 1.084 (CI ta' 95%: 0.841, 1.396; medjan 32.2 xhur għal rucaparib vs 38.3 xhur għall-placebo). Is-segwitu medjan tas-sopravivenza għall-pazjenti kollha kien ta' 77 xahar (6.4 snin) b' medda ta' jumejn sa 93 xahar (7.6 snin).

Fiz-żmien tal-analiżi finali, 89% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kienu rċevew mill-inqas trattament sussegwenti wiehed, li minnhom 46% irċevew inibitur ta' PARP. Fil-grupp ta' rucaparib, 78% tal-pazjenti kienu rċevew mill-inqas trattament sussegwenti wiehed.

Elettrofizjologija kardijaku

L-analiżi tal-prolongazzjoni tal-koncentrazzjoni-QTcF saret bl-użu ta' *data* minn 54 pazjent b'tumur solidu li ngħataw doża kontinwi ta' rucaparib li varjaw minn 40 mg darba kuljum għal 840 mg darbtejn kuljum (1.4 darbiet tad-doża rakkomandata approvata). F' C_{max} fi stat fiss medju pprevedut wara 600 mg rucaparib darbtejn kuljum, iż-żieda proġettata tal-QTcF mil-linja bażi kienet ta' 11.5 msek CI: 8.77 sa 14.2 msek. Għaldaqstant, ir-riskju għal żieda klinikament sinifikanti fil-QTcF mil-linja bażi (i.e. > 20 msek) huwa baxx.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Rubraca f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tal-ovarji (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponimenti ta' rucaparib fil-plażma, kif imkejla mis- C_{max} u l-AUC, kienu bejn wiehed u ieħor proporzjonali għad-doża f'doži evalwati (40 sa 500 mg kuljum, 240-840 mg darbtejn kuljum). L-istat fiss inkiseb wara ġimgħa ta' dożaġġ. Wara doži ripetuti darbtejn kuljum, l-akkumulazzjoni bbażata fuq l-AUC varjat minn 3.5 sa 6.2 darbiet.

Assorbiment

F'pazjenti bil-kanċer wara li ħadu rucaparib 600 mg darbtejn kuljum, il-medja tas- C_{max} kienet 1940 ng/mL u l-AUC_{0-12h} kien 16900 h-ng/mL b' T_{max} ta' 1.9 sigħat. Il-medja tal-bijodisponibilità orali assoluta wara doża orali waħda ta' 12 sa 120 mg ta' rucaparib kienet 36%. Il-bijodisponibilità orali assoluta f'doża ta' 600 mg ma ġietx stabbilita. F'pazjenti bil-kanċer wara iklja b'ammont għoli ta' xaħam, is- C_{max} żdied b'20%, l-AUC_{0-24h} żdied bi 38%, u t- T_{max} kien ittardjat bi 2.5 sigħat, meta mqabbla ma' dożaġġ li ngħata f'kundizzjonijiet ta' sawm. L-effett tal-ikel fuq il-PK ma kienx ikkunsidrat klinikament sinifikanti. Rubraca jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

It-twaħħil *in vitro* mal-proteini ta' rucaparib hu 70.2% fil-plażma umana f'livelli ta' konċentrazzjoni terapewtiċi. Rucaparib tqassam preferenzjalment liċ-ċelluli tad-demm ħomor bi proporzjon ta' konċentrazzjoni demm-plażma ta' 1.83. F'pazjenti bil-kanċer, rucaparib kellu volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' 113 L sa 262 L wara doża waħda ġol-vini ta' 12 mg sa 40 mg ta' rucaparib.

Bijotrasformazzjoni

In vitro, rucaparib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2D6, u fi grad inqas minn CYP1A2, u CYP3A4. F'analiżi ta' PK tal-popolazzjoni ma ġiet osservata l-ebda differenza PK klinikament rilevanti fost pazjenti b'fenotipi differenti ta' CYP2D6 (inkluzi metabolizzaturi dgħajfa, n=9; metabolizzaturi medji, n=71; metabolizzaturi normali, n=76; u metabolizzaturi ultrarapidi, n=4) jew pazjenti b'fenotipi differenti ta' CYP1A2 (inkluzi metabolizzaturi normali, n=28; iperindutturi, n=136). Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba r-rappreżentazzjoni limitata ta' xi fenotipi tas-sottogrupp.

Wara l-ghoti ta' doża orali waħda ta' [¹⁴C]-rucaparib lil pazjenti b'tumuri solidi, rucaparib mhux mibdul ammonta għal 64.0 % tar-radjuattività fil-plażma. L-ossidazzjoni, in-N-demethylation, in-N-methylation, il-glukoronidazzjoni, u n-N-formylation kienu l-passaġġi metabolici maġġuri għal rucaparib. L-aktar metabolit abbundanti kien M324, prodott ta' demainazzjoni ossidattiva ta'

rucaparib, li ammonta għal 18.6 % tar-radjuattività fil-plażma. *In vitro*, M324 kien tal-inqas 30 darba inqas qawwi minn rucaparib kontra PARP-1, PARP-2, u PARP-3. Metaboliti minuri oħra ammontaw għal 13.8 % tar-radjuattività fil-plażma. Rucaparib ammonta għal 44.9 % u 94.9 % tar-radjuattività fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament, filwaqt li M324 ammonta għal 50.0 % u 5.1 % tar-radjuattività fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament.

Eliminazzjoni

It-tneħħija varjat minn 13.9 sa 18.4 L/siegħa, wara doża waħda ġol-vini ta' rucaparib 12 mg sa 40 mg. Wara l-ġhoti ta' doża orali waħda ta' [¹⁴C]-rucaparib 600 mg lill-pazjenti, l-irkupru medju globali tar-radjuattività kien 89.3 %, bi rkupru medju ta' 71.9 % fl-ippurgar u 17.4 % fl-awrina b'288 siegħa wara d-doża. Disgħin fil-mija tal-irkupru fl-ippurgar osservat inkiseb fi żmien 168 siegħa wara d-doża. Il-medja tal-half-life ($t_{1/2}$) ta' rucaparib kienet 25.9 sigħat.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

In vitro, intwera li rucaparib hu substrat ta' P-gp u BCRP, iżda mhux substrat tat-trasportaturi tal-assorbiment renali OAT1, OAT3, u OCT2, jew trasportaturi epatiċi OAPT1B1 u OATP1B3. L-effett tal-inibituri ta' P-gp u BCRP fuq il-PK rucaparib ma jistax jiġi eskluż.

In vitro, rucaparib inibixxa b'mod reversibbli lil CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, u CYP3A, u fi grad inqas lil CYP2C8, CYP2D6, u UGT1A1. Rucaparib induċa lil CYP1A2 u rregola 'l isfel CYP2B6 u CYP3A4 fl-epatoċiti umani f'esponimenti klinikament rilevanti.

In vitro, rucaparib hu inibitur potenti ta' MATE1 u MATE2-K, inibitur moderat ta' OCT1, u inibitur dgħajjef ta' OCT2. F'esponimenti kliniċi, rucaparib ma jinibixxi il-bile salt export pump (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3. Jista' jkun hemm inibizzjoni ta' MRP4 minn rucaparib fl-espożizzjonijiet kliniċi. Ma giet osservata l-ebda interazzjoni ma' MRP2 jew MRP3 *in vitro* fl-esponiment kliniku ta' rucaparib, madankollu, attivazzjoni u inibizzjoni bifaziċi ħfief ta' MRP2 u inibizzjoni dipendenti fuq il-koncentrazzjoni ta' MRP3, ġew osservati f'koncentrazzjonijiet oġhla mis- C_{max} ta' rucaparib fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' interazzjoni ma' MRP2 u MRP3 fl-imsaren mhijiex magħrufa. *In vitro*, rucaparib hu inibitur tat-trasportaturi tal-effluss BCRP u P-gp. Ma giet osservata l-ebda inibizzjoni sinifikanti ta' P-gp *in vivo* (sezzjoni 4.5).

L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni ssuġġeriet li l-użu konkomitanti ta' PPIs x'aktarx li ma jkollhiex impatt klinikament sinifikanti fuq il-PK tar-rucaparib. Wieħed ma jistax jagħmel konklużjoni skjetta fir-rigward tal-effett tal-ġhoti flimkien ta' rucaparib u PPIs minħabba li l-livell tad-doża u l-hin tal-ġhoti ma ġewx iddokumentati fid-dettall għall-PPIs.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċifiċi

Età, razza, u piż tal-ġisem

Ibbażat fuq analiżi PK tal-popolazzjoni, ma ġew identifikati l-ebda relazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn l-esponiment imbassar fl-istat fiss u l-età, ir-razza, u l-piż tal-ġisem tal-pazjent. Il-pazjenti inklużi fl-istudju dwar il-PK tal-popolazzjoni kellhom minn 21 sa 86 sena (58% kellhom < 65 sena, 31% kellhom 65-74 sena, u 11% kellhom > 75 sena), 82% kienu Kawkasi, u kellhom piżijiet tal-ġisem bejn 41 u 171 kg (73% kellhom piż tal-ġisem ta' > 60 kg).

Indeboliment tal-fwied

Twettqet analiżi PK popolazzjoni biex tevalwa l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq it-tneħħija ta' rucaparib f'pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib 600 mg darbtejn kuljum. Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament importanti bejn 34 pazjent b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali \leq ULN u AST > ULN jew bilirubina totali ta' > 1.0 sa 1.5 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST) u 337 pazjent b'funzjoni normali tal-fwied. Fi studju li evalwa l-farmakokinetika ta' rucaparib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, il-pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (N=8, kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer - Grupp ta' Hidma tad-Disfunzjoni tal-Organi; bilirubina totali > 1.5 - \leq 3 darbiet l-ULN) kellhom 45 % AUC oġhla ta' rucaparib wara doża waħda ta' 600 mg meta mqabbel

ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (N=8). Is- C_{max} jew it- T_{max} kienu simili bejn il-gruppi. M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji formali dwar rucaparib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Twettqet analiżi PK popolazzjoni biex tevalwa l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq it-tneħħija ta' rucaparib f'pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib 600 mg darbtejn kuljum. Pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (N=149; CLcr bejn 60 u 89 mL/min, kif stmat bil-metodu Cockcroft-Gault) u dawk b'indeboliment moderat tal-kliewi (N=76; CLcr bejn 30 u 59 mL/min), urew bejn wieħed u ieħor AUC oghla b'15% u 33% fl-istat fiss, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (N=147; CLcr akbar minn jew ugwali għal 90 mL/min). Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' rucaparib f'pazjenti b'CLcr ta' inqas minn 30 mL/min jew pazjenti fuq id-dijalisi mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Ir-riżultati fl-istudji tossikoloġiċi mhux kliniċi mwettqa b'rucaparib orali kienu ġeneralment konsistenti mal-avvenimenti avversi osservati fl-istudji kliniċi. Fi studji dwar tossiċità minn dozi ripetuti li damu sa 3 xhur fil-firien u l-klieb, l-organi fil-mira kienu s-sistemi gastrointestinali, ematopojetiči, u limfopojetiči. Dawn ir-riżultati seħhew f'esponimenti taħt dawk osservati f'pazjenti trattati bid-doża rakkomandata, u kienu ġeneralment reversibbli fi żmien 4 ġimgħat mit-twaqqif tad-dożaġġ. *In vitro*, l- IC_{50} tar-rucaparib kontra l-ġenu ether-à-go-go (hERG) kien 22.6 μ M, li huwa madwar 13-il-darba oghla mis- C_{max} f'pazjenti bid-doża rakkomandata.

L-ghoti fil-vini tar-rucaparib fil-firien u l-klieb ikkawżaw effetti kardijaki b' C_{max} għoli (5.4 sal 7.3 darbiet oghla milli pazjenti), iżda mhux C_{max} iktar baxx (1.3 sa 3.8 darbiet oghla minn pazjenti). Ma ġie osservat l-ebda effett kardijaku bid-dożaġġ orali tar-rucaparib fi studji tat-tossikoloġija b'doża ripetuta b' C_{max} tar-rucaparib paragonabbli ma' dak osservat fil-pazjenti. Għalkemm ma ġie osservat l-ebda effett kardijaku wara d-dożaġġ orali, abbażi tar-riżultati fl-istudji fil-vini u l-margnijiet tas-sigurtà, l-effetti kardijaki fil-pazjenti ma jistgħux jiġu esklużi meta r-rucaparib jingħata mill-halq.

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'rucaparib.

Ġenotossiċità

Rucaparib ma kienx mutageniku f'assagġ ta' mutazzjoni batterjoloġika invers (Ames). Rucaparib induċa aberrazzjonijiet kromożomali strutturali fl-assagġ tal-aberrazzjoni kromożomali tal-limfoċiti umani *in vitro*.

Tossikoloġija riproduttiva

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijufetali fil-firien, rucaparib kien assoċjat ma' telf wara l-impjantazzjoni f'esponimenti ta' madwar 0.04 darbiet tal-AUC fil-bniedem fid-doża rakkomandata.

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'rucaparib. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa fi studji ġenerali tossikoloġiċi li damu 3 xhur fil-firien u fil-klieb f'esponimenti ta' 0.09 sa 0.3 darbiet tal-AUC uman fid-doża rakkomandata. Jista' jkun hemm riskju potenzjali bbażat fuq il-margni tas-sigurtà osservat. Barra minn dan, skont il-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, rucaparib jista' jkollu l-potenzjal li jindebblolixxi l-fertilità fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Rubraca 200 mg, 250 mg and 300 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Sodium starch glycolate (Tip A)
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Brilliant Blue FCF aluminium lake (E133)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)

Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000 (E151)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxkun tal-HDPE, b'għeluq b'siġill tal-induzzjoni tal-polypropylene (PP), li fih 60 pillola. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxkun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 Mejju, 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL- TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
County Louth
A91 P9KD
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
PAES: Sabiex tiġi evalwata aktar l-effikaċja ta' monoterapija b'rucaparib fit-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat (FIGO Stadji III u IV) ta' grad għoli tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubi fallopjani, jew kanċer primarju tal-peritoneu, li qegħdin f'rispons (sħiħ jew parzjali) wara t-tlestija ta' kimoterapija tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinu, l-MAH għandu jissottometti l-analiżi finali tal-OS tal-istudju CO-338-087 tal-fażi 3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollat bil-placebo.	30 ta' Ġunju 2027

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita
Rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rubraca 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rubraca 200 mg pilloli
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rubraca 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rubraca 250 mg pilloli
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rubraca 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rubraca 300 mg pilloli
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita

Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita

rucaparib

Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rubraca u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rubraca
3. Kif għandek tiehu Rubraca
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rubraca
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rubraca u għalxiex jintuża

X'inhu Rubraca u kif jahdem

Rubraca fih is-sustanza attiva rucaparib. Rubraca hija mediċina kontra l-kanċer, magħrufa wkoll bħala 'inibitur ta' PARP (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase)'.

Pazjenti b'bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġeni msejha BRCA (ġene tal-kanċer tas-sider) huma f'riskju li jiżviluppaw numru ta' tipi ta' kanċer. Rubraca jimblokka enzima li ssewwi d-DNA bil-ħsara fiċ-ċelluli tal-kanċer, li jwassal għall-qerda tagħhom.

Għalxiex jintuża Rubraca

Rubraca jintuża biex jittratta tip ta' kanċer tal-ovarji. Jintuża bħala terapija ta' manteniment immedjatament wara kors ta' kimoterapija li jkun wassal biex jiċkien it-tumur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rubraca

Tiħux Rubraca jekk

- jekk inti allergiku għal rucaparib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk qed tredda'

Jekk m'intix ċerta, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu Rubraca.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel jew waqt li tkun qed tiehu Rubraca.

Testijiet tad-demmm

It-tabib jew l-infermiera tieghek jagħmlu testijiet tad-demmm biex jiċċekkjaw l-għadd taċ-ċelluli tad-demmm tieghek:

- qabel it-trattament bir-Rubraca
- kull xahar wara t-trattament bir-Rubraca

Dan minħabba li Rubraca jista' jikkawża għadd tad-demmm baxx ta':

- ċelluli tad-demmm homor, ċelluli tad-demmm bojod u plejtlits. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni. Is-sinjali u sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm jinkludu deni, infezzjoni, tbenġil jew ħruġ ta' demm.
- għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm jista' jkun sinjal ta' problema serja tal-mudullun - bħal 'sindromu majelodisplastiku' (MDS, myelodysplastic syndrome) jew 'lewkimja majelojde akuta' (AML, acute myeloid leukaemia). It-tabib tieghek jista' jittestja l-mudullun tieghek biex jiċċekkja jekk hemmx xi problemi.

It-tabib tieghek jista' wkoll jagħmel testijiet ta' kull ġimgħa, jekk ikollok għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm għal żmien twil. Hu jista' jwaqqaf it-trattament b'Rubraca sakemm l-għadd taċ-ċelluli tad-demmm tieghek jitjieb.

Oqgħod attenta f'xemx diretta

Inti tista' tinħaraq aktar faċilment matul it-trattament b'Rubraca. Dan ifisser li inti:

- M'għandekx toqgħod f'xemx diretta u lanqas m'għandekx tuża sunbeds waqt li tkun qed tiehu Rubraca
- Trid tilbes hwejjeġ li jgħattulek rasek, dirgħajk u riġlejk
- Trid tuża sunscreen u lip balm b'fattur għoli ta' protezzjoni kontra x-xemx (SPF, sun protection factor) ta' 50 jew oghla.

Sintomi li għandek tkun konxja tagħhom

Kellem lit-tabib tieghek jekk thossok imdardra, tkun irremettejt jew jekk kellek id-dijarea jew uġiġħ addominali. Dawn jistgħu jkunu sinjali u sintomi li Rubraca jkun qed jaffettwa l-istonku jew l-imsaren tieghek.

Tfal u adolexxenti

Tfal taħt l-età ta' 18-il sena m'għandhomx jingħataw Rubraca. Din il-medicina ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Rubraca

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan hu għaliex Rubraca jista' jaffettwa l-mod li bih xi medicini oħra jaħdmu. Ukoll, xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Rubraca.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- medicini antikoagulanti, li jgħinu lid-demmm jiċċirkola b'mod ħieles - bħal warfarin
- medicini kontra l-aċċessjonijiet, li jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet (puplesiji) u epilessija - bħal phenytoin
- medicini biex ibaxxu l-livelli ta' kolesterol fid-demmm - bħal rosuvastatin
- medicini għat-trattament ta' problemi fl-istonku - bħal cisapride, omeprazole
- medicini li jrażżnu s-sistema immuni - bħal ciclosporin, sirolimus jew tacrolimus
- medicini biex jittrattaw emigranji u wġiġħ ta' ras - bħal dihydroergotamine jew ergotamine
- medicini biex jittrattaw l-uġiġħ - bħal alfentanil jew fentanyl
- medicini li jintużaw biex jikkuraw moviment mhux ikkontrollat jew disturbi mentali - bħal pimozide

- mediċini biex ibaxxu l-livelli taz-zokkor fid-demm u jittrattaw id-dijabete - bħal metformin
- mediċini biex jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb - bħal digoxin jew quinidine
- mediċini biex jittrattaw reazzjonijiet allergiċi - bħal astemizole jew terfenadine
- mediċini li jintużaw biex jikkawżaw heċla jew ngħas - bħal midazolam
- mediċini li jintużaw biex jirrilassaw il-muskoli - bħal tizanidine
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-ażżma - bħal theophylline

Tqala, treddiġh u kontraċezzjoni

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, saqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.

Tqala

- Rubraca mhux rakkomandat waqt it-tqala. Dan għaliex jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiċda tiegħek.
- Għal nisa li jistgħu joħorġu tqal, huwa rakkomandat test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament b'Rubraca.

Treddiġh

- Treddax matul it-trattament b'Rubraca, u għal ġimagħtejn wara li tieħu l-aħħar doża. Dan għaliex mhux magħruf jekk rucaparib jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva:
 - waqt it-trattament b'Rubraca u
 - għal 6 xhur wara li jieħdu l-aħħar doża ta' Rubraca.
 Dan minħabba li rucaparib jista' jaffettwa t-tarbija mhux imwiċda.
- Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar l-aktar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rubraca jista' jaffettwa l-kapaċità tiegħek li ssuq jew tuża l-għodda jew magni. Oqgħod attenta jekk tħossok għajjiena jew tħossok imdardra.

Rubraca fih is-sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hi essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tieħu Rubraca

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

- Id-doża rakkomandata normali hi ta' 600 mg darbtejn kuljum. Dan ifisser li inti se tieħu total ta' 1 200 mg kuljum. Jekk għandek ċerti effetti sekondarji t-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doża aktar baxxa, jew iwaqqaf it-trattament temporanjament.
- Rubraca hu disponibbli bħala pilloli jew ta' 200 mg, 250 mg jew ta' 300 mg.

Kif għandek tieħu din il-mediċina

- Ħu l-pilloli filgħodu u darba filgħaxija, madwar 12-il siegħa bejniethom.
- Tista' tieħu l-pilloli mal-ikel jew mingħajr ikel.
- Jekk tirremetti wara li tieħu Rubraca, tihux doża oħra. Ħu d-doża li jkun imiss fil-ħin normali.

Jekk tiehu Rubraca aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament. Jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu Rubraca

- Jekk tinsa tiehu doża, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Imbagħad hu d-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Rubraca

- Hu importanti li tkompli tiehu Rubraca kuljum – sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalih.
- Tiqafx tiehu l-medicina mingħajr mal-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnotta kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' kura medika urġenti:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- qtugħ ta' nifs, thossok għajjien, ikollok gilda pallida, jew tahbit tal-qalb mgħaġġel - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija)
- ħruġ ta' demm jew tbengil għal perjodu itwal mis-soltu jekk twegġa' lilek innifsek - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm (tromboċitopenija)
- deni jew infezzjoni – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod (newtopenija)

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- thossok imdardar
- thossok għajjien
- tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- tibdil fil-mod kif ittiegħem l-ikel
- testijiet tad-demmm anormali - zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied
- telf ta' aptit
- dijarea
- testijiet tad-demmm anormali - zieda fil-livelli tal-kreatinina fid-demmm
- diffikultà fit-tehid tan-nifs
- thossok sturdut
- ħruq mix-xemx
- ħruq ta' stonku
- livelli għoljin ta' kolesterol
- raxx
- ulċeri fil-ħalq

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10):

- deidratazzjoni

- ħakk
- reazzjoni allergika (eż. nefha tal-wiċċ u l-ġhajnejn)
- ħmura, nefha, u wġiġħ fuq il-pali tal-idejn u, jew fil-qieġħ tas-saqajn
- irqajja' ħomor fuq il-ġilda
- imblukkar fil-musrana jew problema serja tal-mudullun, bħal “sindrome majelodisplastiku” (MDS) jew “lewkimja majelojde akuta” (AML) (ara sezzjoni 2)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rubraca

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rubraca

- Is-sustanza attiva hi rucaparib.

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola miksija b'rita fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola miksija b'rita fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola miksija b'rita fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

- L-ingredjenti l-ohra huma:

- Kontenut tal-pillola: Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Type A), colloidal anhydrous silica and magnesium stearate
- Kisja tal-pillola:
 - Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita
Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), brilliant blue FCF aluminium lake (E133) u indigo carmine aluminium lake (E132).
 - Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita
Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), u talc (E553b).

- Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita
Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), u iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Rubraca u l-kontenut tal-pakkett

Il-qawwiet differenti tal-pilloli Rubraca ghandhom forom u marki differenti:

- Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita huma blu, tondi, pilloli miksija b'rita, b' "C2" immarkata fuq naha wahda.
- Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, b'forma ta' djamant, pilloli miksija b'rita, b' "C25" immarkata fuq naha wahda.
- Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, ovali, pilloli miksija b'rita, b' "C3" immarkata fuq naha wahda.

Rubraca hu fornut fi fliexken tal-plastik. Kull fliexkun fih 60 pillola miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Vjenna

L-Awstrija

Manifattur

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA

Ir-Renju Unit

jew

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

L-Irlanda

Ghal kull taghrif dwar din il-medicina, jekk joghg bok ikkuntattja lir-rapprezentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Tel: +32 (0)80070484

Italia

Tel: +39 800194716

Deutschland

Tel: +49 (0)8005892665

Nederland

Tel: +31 (0)8000227859

España

Tel: +34 913756230

Österreich

Tel: +43 (0)800005924

France

Tél: +33 (0)149116680

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +44 (0)800 0093361

Ireland

Tel: +353 1800800704

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Norge, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige:
Tel: +353 16950030

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>