

**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 jirrapurtaw 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 x 15 mm, imnaqqa b' "C25".

Rubraca 300 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali u safra, 8 x 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 tal-ovarji epiteljali, tat-tubi fallopjani, jew kanċer primarju tal-peritonew ta' grad għoli, rikadut, sensitiv għall-platinu li jkunu f'rispons (sħiħ jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata**

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

### Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija 600 mg rucaparib meħuda darbtejn kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 1,200 mg, sal-progressjoni tal-marda jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli.

Il-pazjenti għandhom jibdew 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.

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)) isehħu kmieni fit-trattament u ġeneralment ikunu temporanji. Židiet ta' Grad 1-3 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 oħra 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' Židiet fl-AST/ ALT li jidhru mit-Trattament**

Grad ta' Žieda 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 < ULN u l-fosfatazi alkalina tkun < 3 x 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 fid-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2). Jista' jkun hemm xi sensitività akbar f'xi pazjenti anzjani ( $\geq 65$  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, newtopenija, tromboċitopenija) jistgħu jiġu osservati u tipikament jiġu osservati l-ewwel wara 8-10 ġimgħat ta' trattament b'rucaparib. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jiġu mmanigġjati bi trattament mediku ta' rutina u/jew aġġustament fid-doża għal każijiet aktar severi. Ittestjar tal-għadd 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-tossicitajiet ematoloġiċi kkawżat mill-kimoterapija preċedenti (CTCAE ta' Grad 1).

Kura ta' appoġġ u linji gwida istituzzjonali għandhom jiġu implimentati għall-immanigġjar ta' għadd baxx tad-demem għat-trattament tal-anemija u tan-newtopenija. Rubraca għandu jiġi interrott jew id-doża titnaqqas skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2), u l-għadd ta' demm 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), inkluz 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 > 4 snin.

Jekk MDS/AML ikun issuspettat, il-pazjenta għandha tiġi riferuta għand ematologista għal aktar investigazzjonijiet, li jinkludu analiżi tal-mudullun tal-għadam 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-ħin f'xemx diretta għax dawn jistgħu jinharqu aktar faċilment waqt it-trattament b'rucaparib. Meta jkun 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 rrapportati 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-HT<sub>3</sub>, 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; 4.5% tal-pazjenti esperjenzaw avveniment serju ta' ostruzzjoni intestinali, b'riżultat fatali ta' 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 ħsara fil-fetu meta jingħata lil mara tqila abbażi tal-mekkaniżmu tal-azzjoni tiegħu u riżultati minn studji fuq annimali. Fi studju tar-riproduzzjoni tal-annimali, l-ghoti ta' rucaparib lil firien tqal matul il-perjodu tal-organiġenesi wassal għal tossiċità embrijufetali f'espożizzjonijiet inferjuri għal dawk 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 rakkomandat 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 ohra jew forom ohra ta' interazzjoni**

#### L-effett ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq rucaparib

L-enzimi responsabbli għall-metabolizmu ta' rucaparib ma g'ewx identifikati. Ibbażat fuq *data in vitro*, CYP2D6, u fi grad inqas CYP1A2 u CYP3A4, kienu kapaċi jimmetabolizzaw rucaparib. Għalkemm il-metabolizmu tar-ruccaparib *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, g'ew evalwati l-effetti fl-istat stabbli 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 kombinat (ethinylestradiol u levonorgestrel) kien evalwat ukoll. Id-*data* tissuggerixxi li rucaparib hu inibitur moderat ta' CYP1A2, u inibitur hafif 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 zied 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 zied is- $C_{max}$  ta' S-warfarin b' 1.05 darbiet (90% CI: 0.99 sa 1.12) u l- $AUC_{0-96h}$  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. Wieheġ għandu juża l-kawtela u jikkunsidra monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR, International Normalised Ratio) bl-għoti fl-istess hin ta' warfarin, u monitoraġġ terapewtiku tal-livell tal-mediċina ta' phenytoin, jekk jintuża fl-istess hin ma' rucaparib.

#### *Substrati ta' CYP2C19*

Rucaparib zied 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 zied 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, pimoziċ, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine). Aġġustamenti fid-doża jistgħu jiġu kkunsidrati, jekk indikati klinikament ibbażati fuq reazzjonijiet avversi osservati.

#### *Kontraċettivi orali*

Rucaparib zied 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 zied 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 dgħajjef ta' CYP2C8, CYP2D6, u UGT1A1. Rucaparib irreogla 'l isfel CYP2B6 fl-epatoċiti umani f'esponimenti klinikament rilevanti. Rucaparib hu inibitur potenti ta' MATE1 u MATE2-K, inibitur moderat ta' OCT1, u inibitur dgħajjef ta' OCT2. Billi l-inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi tista' tnaqqas it-tneħħija 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 dgħajjef) 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'animali 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 tqila. Rubraca m'għandux jintuża matul it-tqala ħlief 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-animali dwar it-tneħħija ta' rucaparib fil-halib tas-sider. Mhux magħruf jekk rucaparib jew il-metaboliti tiegħu jiġux 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 kontraindikant 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 mreddgħa, it-treddigh huwa kontraindikant 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-animali, jista' jkun hemm impatt fuq il-fertilità assoċjata mal-użu tar-ucaparib (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 jirrapportaw gheja, 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 1169 pazjent fil-provi kliniċi f'kanċer tal-ovarji ttrattati b'monoterapija b'rucaparib

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

Reazzjonijiet avversi ta' Grad  $\geq 3$  li seħhew f' $> 5\%$  tal-pazjenti kienu anemija (23%), żidiet fl-ALT (11%), gheja/astenija (10%), newtrogenija (9%), u tromboċitopenja (7%)L-unika reazzjoni avversa li seħhet fi  $> 2\%$  tal-pazjenti kienet anemija (6%).

Ir-reazzjonijiet avversi bl-aktar mod komuni wasslu għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża kienu anemija (21%), gheja/astenija (16%), dardir (15%), tromboċitopenja (15%), remettar (11%) u żidiet fl-AST/ALT (9%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għall-twaqqif permanenti seħhew fi 18% tal-pazjenti, bi tromboċitopenja, dardir, anemija, u gheja/astenija li kienu l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li jwasslu għal twaqqif permanenti.

##### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi assenjati lill-kategoriji ta' frekwenza huma bbażati fuq l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi f'409 pazjenti fil-popolazzjoni tas-sigurtà, li jinkludu 377 b'kanċer tal-ovarji li rċievu rucaparib. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi elenkata mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organ 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 magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

	<b>Reazzjonijiet avversi</b>	
<b>Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA</b>	<b>Frekwenza tal-grad kollha ta' CTCAE</b>	<b>Frekwenza ta' CTCAE ta' grad 3 u oghla</b>
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>	<b>Komuni</b> Sindrome majelodisplastiku / Lewkimja majelojde akuta <sup>a</sup>	<b>Komuni</b> Sindrome majelodisplastiku / Lewkimja majelojde akuta <sup>a</sup>
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	<b>Komuni ħafna</b> Anemija <sup>b</sup> , Tromboċitopenija <sup>b</sup> , Newtrogenija <sup>b</sup> <b>Komuni</b> Lewkopenija <sup>b</sup> , Limfopenija <sup>b</sup> Newtrogenija bid-deni	<b>Komuni ħafna</b> Anemija <sup>b</sup> <b>Komuni</b> Tromboċitopenija <sup>b</sup> , Newtrogenija <sup>b</sup> , Newtrogenija bid-deni, Lewkopenija <sup>b</sup> , Limfopenija <sup>b</sup>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	<b>Komuni</b> Sensittività eċċessiva <sup>c</sup>	<b>Mhux komuni</b> Sensittività eċċessiva <sup>c</sup>



<b>Disturbi fil-metabolizmu u nnutrizzjoni</b>	<b>Komuni hafna</b> Tnaqqis fl-aptit, Żieda tal-kreatinina fid-demm <sup>b</sup> <b>Komuni</b> Iperkolesterolemija <sup>b</sup> Deidratazzjoni	<b>Komuni</b> Tnaqqis fl-aptit, Deidratazzjoni <b>Mhux komuni</b> Żieda tal-kreatinina fid-demm <sup>b</sup> , Iperkolesterolemija <sup>b</sup>
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	<b>Komuni hafna</b> Tibdil fis-sens tat-togħma, Sturdament	<b>Mhux komuni</b> Tibdil fis-sens tat-togħma, Sturdament
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	<b>Komuni hafna</b> Qtuġh ta' nifs	<b>Mhux komuni</b> Qtuġh ta' nifs
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	<b>Komuni hafna</b> Dardir, Rimettar, Dijarea, Dispepsija, Uġiġh addominali <b>Komuni</b> Ostruzzjoni intestinali <sup>d</sup>	<b>Komuni</b> Dardir, Rimettar, Dijarea, Uġiġh addominali, Ostruzzjoni intestinali <sup>d</sup> <b>Mhux komuni</b> Dispepsija
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	<b>Komuni hafna</b> Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase <b>Komuni</b> Żieda fit-transaminases <sup>b</sup>	<b>Komuni</b> Żieda f'alanine aminotransferase, Żieda f'aspartate aminotransferase <b>Mhux komuni</b> Żieda fit-transaminases <sup>b</sup>
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	<b>Komuni hafna</b> Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl <b>Komuni</b> Raxx, Raxx makulo-papulari, Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar, Eritema	<b>Mhux komuni</b> Reazzjoni għal fotosensittività, Raxx, Raxx makulopapulari, Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	<b>Komuni hafna</b> Għeja <sup>e</sup> , Deni	<b>Komuni</b> Għeja <sup>e</sup> <b>Mhux komuni</b> Deni

<sup>a</sup> Ir-rata ta' MDS/AML hi bbażata fuq il-popolazzjoni tal-pazjent ġenerali totali ta' 2972 li rċewew doża waħda ta' rucaparib orali.

<sup>b</sup> Tinkludi r-riżultati tal-laboratorju

<sup>c</sup> L-avvenimenti li ġew osservati bl-aktar mod komuni jinkludu sensittività eċċessiva, sensittività eċċessiva għall-medicina u nefha/edema tal-wieċ u l-ghajnejn.

<sup>d</sup> Tinkludi ostruzzjoni intestinali, ostruzzjoni tal-musrana l-kbira u ostruzzjoni tal-musrana ż-żgħira

<sup>e</sup> Tinkludi għeja, astenija u letarġija

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Tossiċità ematoloġika*

Reazzjonijiet avversi ematoloġiċi tal-Gradi CTCAE kollha ta' anemija, tromboċitopenija u newtropaenija, ġew irrappurtati fi 45%, 26% u 18% tal-pazjenti, rispettivament. It-tromboċitopenija u l-anemija wasslu għat-twaqqif f' 1.7% u 1.7% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi ta' CTCAE Grad 3 jew ogħla sehhew fi 23% (anemija), 9% (newtropaenija) u 7% (tromboċitopenija) tal-pazjenti. Il-hin 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 majeloidje akuta*

MDS/AML huma reazzjonijiet avversi serji li jsehhu 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 (1.0%) għall-pazjenti kollha

matul il-perjodu ta' follow-up fit-tul tas-sigurtà (ir-rata hi kkalkulata skont il-popolazzjoni totali tas-sigurtà ta' 2972 pazjent esposti għal mill-inqas doża waħda ta' rucaparib orali fl-istudji kliniċi kollha). Fl-istudju ikkontrollat bil-kimoterapija ta' Fażi 3 (ARIEL4) u fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo ta' Fażi 3 (ARIEL3), l-inċidenza ta' MDS/AML matul it-terapija f'pazjenti li rċievew rucaparib kienet 3.0% u 1.6% rispettivament. Għalkemm ma gie rrapportat l-ebda każ matul it-terapija f'pazjenti li rċievew kimoterapija jew plaċebo, ġew irrappurtati erba' 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 rċievew korsijiet ta' kimoterapija preċedenti li kien fihom il-platinum u/jew medicini oħra li jagħmlu hsara lid-DNA. Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

#### *Tossicitajiet gastrointestinali*

Rimettar u dardir ġew irrappurtati fi 41% u f'72% tal-pazjenti, rispettivament u ġeneralment kienu ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 sa 3). Uġiġħ addominali (termini kombinati uġiġħ addominal, uġiġħ addominali fil-parti t'isfel, uġiġħ addominali fil-parti ta' fuq) gie rrapportat f'40.5 % tal-pazjenti ttrattati b'rucaparib, iżda kien ukoll komuni hafna (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 fi 12% tal-pazjenti bhala reazzjoni tal-ġilda ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 jew 2) u minn 2 (0.2%) pazjenti bhala 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) u aspartate aminotransferase (AST) kienu osservati f'37% (il-grad kollha) u 10 % ( $\geq$  CTCAE Grad 3) tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti seħħew fi żmien l-ewwel ftit ġimġħat tat-trattament b'rucaparib, kienu reversibbli, u rari kienu assoċjati ma' żidiet fil-bilirubina. Żieda fl-ALT kienet osservata f'34.6 % (il-grad kollha) u 9.6 % ( $\geq$  CTCAE Grad 3) tal-pazjenti, żieda fl-AST f'31.7 % (il-grad kollha) u 2.5 % ( $\geq$  CTCAE Grad 3) tal-pazjenti u żieda fl-ALT u fl-AST fi 28.9 % (il-grad kollha) u 2.0 % ( $\geq$  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-trattament u/jew tnaqqis fid-doża kif deskritti f'Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). Hafna mill-pazjenti setgħu jkomplu rucaparib bi jew mingħajr modifika fit-trattament mingħajr rikorrenza ta' anormalitajiet LFT ta' Grade  $\geq$  3.

#### *Żidiet tal-kreatinina fis-serum*

Żidiet fil-kreatinina fis-serum, predominantement minn ħfief sa moderati (CTCAE Grad 1 jew 2), kienu osservati fi 19% tal-pazjenti fi żmien l-ewwel ftit ġimġħat tat-trattament b'rucaparib. Tmien (0.7%) 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  $\geq$  75 sena, żdiedu l-frekwenzi ta' xi reazzjonijiet avversi: żieda fil-kreatinina fid-dem (33%), sturdament (19%), ħakk (14%), u indeboliment tal-memorja (4%) kienu oġhla milli f'pazjenti li kellhom  $<$  75 sena (18%, 13%, 9% 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 oġhla żdiedu: anemija (31%), tromboċitopenja (10%), għeja/astenija (13%) u AST/ALT kombinati żdiedu (12%) kienu oġhla milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali (CLcr  $>$  90 mL/min) (21%, 5%, 8% 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 mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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 jitrattaw 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 ċitotossicità indotta minn rucaparib tinvolvi l-inibizzjoni tal-attività enzimatika ta' PARP u l-intrappolament tal-kompleksi 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. Għet osservata żieda fiċ-ċitotossicità 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

##### Kura ta' manteniment ta' kanċer tal-ovarji rikorrenti

L-effikaċja ta' rucaparib għet 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 tossicità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti kollha kienu kisbu rispons (shiħ 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 ġie permess l-ebda trattament ta' manteniment ta' intervent. Il-pazjenti ma setgħux jirċievu rucaparib jew terapija preċedenti oħra b' inibitur PARP. Ir-randomizzazzjoni għet stratifikata mill-aħjar rispons għall-aħħar terapija bil-platinum (shiħ 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, deficijenza ta' rikombinazzjoni omologa mhux BRCA [nHRD]) u negattiv għall-bijomarkatur).

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien sopravivenza mingħajr progressjoni kif evalwata mill-investigatur (invPFS) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi (RECIST) verżjoni 1.1 (v1.1). Il-PFS kif evalwata minn revizzjoni ta' radjologija indipendenti blinded (IRR) kienet ir-riżultat tal-effikaċja sekondarja ewlenija.

L-età medja kienet 61 sena (medda: 36 sa 85 sena); hafna mill-pazjenti kienu Bojod (80%); u kollha kellhom stat tal-prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 jew 1. It-tumur primarju f'hafna mill-pazjenti kien ovariku (84%); hafna mill-pazjenti (95%) kellhom istoloġija seruża u 4 % tal-pazjenti rrappurtaw istoloġija endometrijojda. Il-pazjenti kollha kienu rċivew tal-inqas żewġ kimoterapiji preċedenti bbażati fuq il-platinum (medda: 2 sa 6) u 28% tal-pazjenti kienu rċivew tal-inqas tliet kimoterapiji preċedenti bbażati fuq il-platinum. Total ta' 32 % tal-pazjenti kienu f'rispons sħiħ (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 rċivew rucaparib u 23 % tal-pazjenti li rċivew il-placebo. Id-demografiċi, il-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi, u storja ta' trattamenti preċedenti kienu generalment ibbilanċjati tajjeb bejn il-partijiet ta' rucaparib u placebo.

L-ebda pazjent ma rċieva trattamenti preċedenti b'inibitur PARP. B'dan il-mod, l-effikaċja ta' Rubraca fil-pazjenti li rċivew trattamenti 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-demmm għal 94 % (186/196) għal pazjenti tBRCA ġew evalwati permezz ta' test tal-BRCA fil-linja ġerminali tad-demmm (gBRCA) ċentrali. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, 70 % (130/186) tal-pazjenti tBRCA kellhom mutazzjoni gBRCA u 30 % (56/186) kellhom mutazzjoni BRCA somatika.

ARIEL3 uriet titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti randomizzati għal rucaparib meta mqabbel ma' placebo fil-popolazzjoni ITT u fis-sottogruppi HRD u tBRCA. L-evalwazzjoni tal-IRR għall-popolazzjoni ITT appoġġjat l-end-point primarju. Meta saret l-analiżi tal-PFS, id-*data* tal-OS ma kinitx matura (bi 22% tal-avvenimenti). Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 4 u Figura 1.

**Tabella 4. ARIEL3 Riżultati tal-Effikaċja**

Parametru	Evalwazzjoni mill-Investigatur		IRR	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
<b>Il-popolazzjoni ITT <sup>a</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	< 0.0001		< 0.0001	
<b>Grupp HRD <sup>c</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	< 0.0001		< 0.0001	
<b>Grupp tBRCA <sup>d</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	< 0.0001		< 0.0001	
<b>Grupp mhux BRCA LOH+</b>				

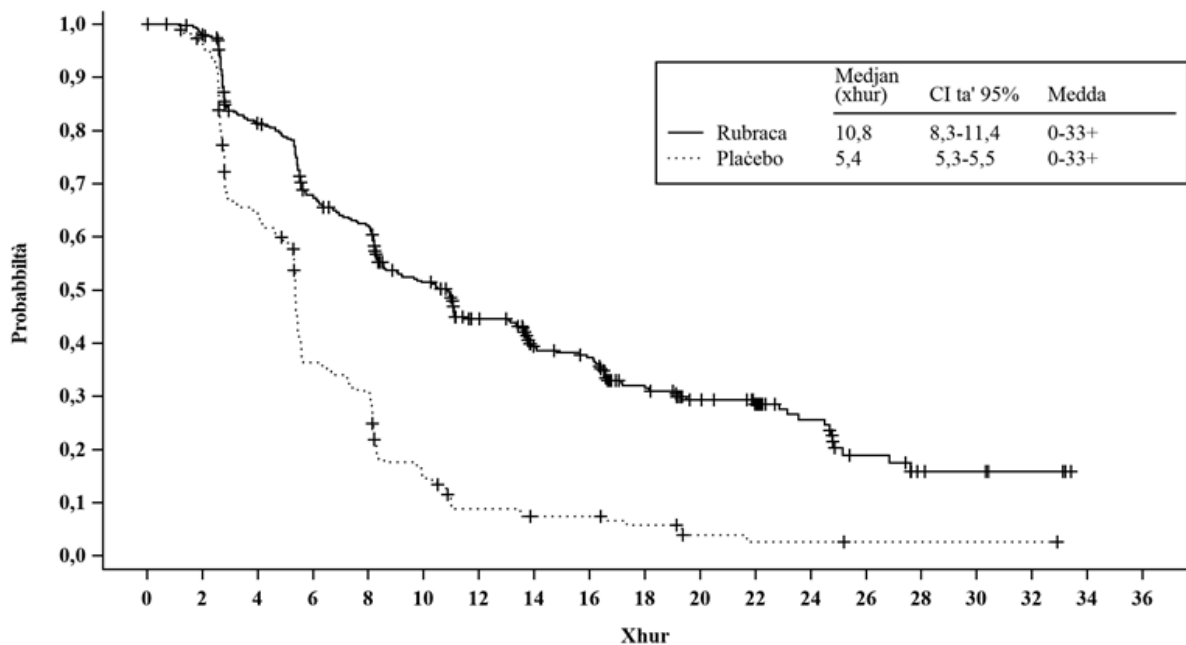
Pazjenti, n	106	52	106	52
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
PFS, medjana f'xhur (95% CI)	9.7 (7.9, 13.1)	5.4 (4.1, 5.7)	11.1 (8.2, NA)	5.6 (2.9, 8.2)
HR (95% CI)	0.44 (0.29, 0.66)		0.554 (0.35, 0.89)	
valur p <sup>b</sup>	< 0.0001		0.0135	
<b>Grupp mhux BRCA LOH-</b>				
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 <sup>b</sup>	0.0049		0.0003	

- Il-pazjenti randomizzati kollha.
- Valur p miż-żewġ naħat
- 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).
- tBRCA tinkludi l-pazjenti kollha b' mutazzjoni BRCA fil-linja ġerminali deleterjuża jew somatika, kif iddeterminat mis-CTA.

NA: Mhux Miksub

CI: Intervall ta' kunfidenza

**Figura 1. Kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni f'ARIEL3 kif Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni ITT**



	Friskju (avvenimenti)									
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)

Fil-popolazzjoni ITT, 38 % tal-pazjenti (141/375) fil-grupp ta' rucaparib u 35 % tal-pazjenti (66/189) fil-grupp tal-placebo kellhom marda li tista' titkejjel fil-linja bażi. F' analiżi esploratorja f' dan is-sottogrupp, ġie nnutat rispons fi 18 % (95% CI 12% – 26%) tal-pazjenti (n=26) fuq rucaparib meta mqabbel ma' 8 % (95% CI 3% – 17%) tal-pazjenti (n=5) fuq il-placebo (valur p miż-żewġ naħat = 0.0069), inkluż 10 pazjenti (7%) fil-grupp ta' rucaparib li kisbu remissjoni sħiħa.

Fil-popolazzjoni tBRCA, 31 % tal-pazjenti (40/130) fil-grupp ta' rucaparib u 35 % tal-pazjenti (23/66) fil-grupp tal-plaċebo kellhom marda li tista' titkejjel fil-linja bażi. F'analizi esploratorja, ġie nnutat rispons fi 38 % (95% CI 23% – 54%) tal-pazjenti (n=15) fuq rucaparib meta mqabbel ma' 9 % (95% CI 1% – 28%) tal-pazjenti (n=2) fuq il-plaċebo (valuru p miż-żewġ naħat = 0.0055), inkluż 7 (18%) pazjenti fil-grupp ta' rucaparib li kisbu remissjoni shiħa.

#### Elettrofizjoloġija kardijaku

L-analiżi tal-prolongazzjoni tal-koncentrazzjoni-QTcF saret bl-użu ta' *data* minn 54 pazjent b'tumur solidu li ngħataw dożi 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-rizultati 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 wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża f'dożi evalwati (40 sa 500 mg kuljum, 240-840 mg darbtejn kuljum). L-istat fiss inkiseb wara ġimgħa ta' dożaġġ. Wara dożi 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<sub>0-12h</sub> 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<sub>0-24h</sub> 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 ikkundrat 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-demem ħomor bi proporzjon ta' konċentrazzjoni demem-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'analizi ta' PK tal-popolazzjoni ma ġiet osservata l-ebda differenza PK klinikament rilevanti fost pazjenti b'fenotipi differenti ta' CYP2D6 (inklużi metabolizzaturi dgħajfa, n=9; metabolizzaturi medji, n=71; metabolizzaturi normali, n=76; u metabolizzaturi ultrarapidi, n=4) jew pazjenti b'fenotipi differenti ta' CYP1A2 (inklużi metabolizzaturi normali, n=28; iperindutturi, n=136). Ir-rizultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minħabba r-rappreżentazzjoni limitata ta' xi fenotipi tas-sottogrupp.

Wara l-ġħoti ta' doża orali waħda ta' [<sup>14</sup>C]-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-formyltion kienu l-passaġġi metabolici maġġuri għal rucaparib. L-aktar metabolit abbondanti 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 ohra 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' [<sup>14</sup>C]-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 epatici 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 klinici, rucaparib ma jinibixxi il-bile salt export pump (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3. Jista' jkun hemm inibizzjoni ta' MRP4 minn rucaparib fl-espożizzjonijiet klinici. Ma giet osservata l-ebda interazzjoni ma' MRP2 jew MRP3 *in vitro* fl-esponiment kliniku ta' rucaparib, madankollu, attivazzjoni u inibizzjoni bifażiċi 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-ruccaparib. 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-ħin 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 inkluzi 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 oghla 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-kliwi*

Ma sarux studji formali dwar rucaparib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Twettqet analiżi PK popolazzjoni biex tevalwa l-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq it-tneħħija ta' rucaparib f'pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib 600 mg darbtejn kuljum. Pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (N=149; CLcr bejn 60 u 89 mL/min, kif smat bil-metodu Cockcroft-Gault) u dawk b'indeboliment moderat tal-kliwi (N=76; CLcr bejn 30 u 59 mL/min), urew bejn wiehied u iehor AUC oghla b'15% u 33% fl-istat fiss, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi (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 doži ripetuti li damu sa 3 xhur fil-firien u l-klieb, l-organi fil-mira kienu s-sistemi gastrointestinali, ematopojetiċi, u limfopoijetiċi. Dawn ir-riżultati sehhew f'esponimenti taħt dawk osservati f'pazjenti ttrattati bid-doża rakkomandata, u kienu ġeneralment riversibbli fi żmien 4 ġimgħat mit-twaqqif tad-dożaġġ. *In vitro*, l- $IC_{50}$  tar-ruccaparib kontra l-ġenu ether-à-go-go (hERG) kien 22.6  $\mu$ M, li huwa madwar 13-il-darba oghla mis-  $C_{max}$  f'pazjenti bid-doża rakkomandata.

L-għoti fil-vini tar-ruccaparib 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-ruccaparib fi studji tat-tossikoloġija b'doża ripetuta b'  $C_{max}$  tar-ruccaparib 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-marġnijiet tas-sigurtà, l-effetti kardijaki fil-pazjenti ma jistgħux jiġu esklużi meta r-ruccaparib jingħata mill-halq.

#### Karċinogeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità b'rucaparib.

#### Ġenotossiċità

Rucaparib ma kienx mutageniku f'assaġġ ta' mutazzjoni batterjoloġika invers (Ames). Rucaparib induċa aberrazzjonijiet kromożomali strutturali fl-assaġġ 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-marġni tas-sigurtà osservat. Barra minn dan, skont il-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, rucaparib jista' jkollu l-potenzjal li jindebblaxxi 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**

Flixxun tal-HDPE, b'għeluq b'siġill tal-induzzjoni tal-polypropylene (PP), li fih 60 pillola. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun 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-ligijiet lokali.

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

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
1<sup>st</sup> Floor  
Building Two  
The Green  
Dublin Airport Central  
Dublin Airport  
Swords  
Co. Dublin  
K67 E2H3  
L-Irlanda

#### **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' farmakoviġilanza 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

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

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
PAES: Sabiex tiġi investigata aktar l-effikaċja ta' trattament ta' manteniment b'rucaparib f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji epiteljali, tat-tubi fallopjani, jew kanċer primarju tal-peritoneu ta' grad għoli, rikadut, li jkunu f'rispons (sħiħ jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum, l-MAH għandu jippreżenta l-analiżi finali tal-OS u l-analiżijiet aġġornati tal-PFS2, intervall mingħajr kimoterapija u ż-żmien sal-bidu ta' trattament kontra l-kanċer sussegwenti tal-istudju ta' fażi 3, randomised, double-blind CO-338-014	31 ta' Diċembru 2022

**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**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Building 2  
Dublin Airport Central  
Swords  
Co. Dublin  
K67 E2H3  
L-Irlanda

**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' 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**

Clovis Oncology  
Building 2  
Dublin Airport Central  
Swords  
Co. Dublin  
K67 E2H3  
L-Irlanda

**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**

Clovis Oncology  
Building 2  
Dublin Airport Central  
Swords  
Co. Dublin  
K67 E2H3  
L-Irlanda

**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' 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**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Building 2  
Dublin Airport Central  
Swords  
Co. Dublin  
K67 E2H3  
L-Irlanda

**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**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Building 2  
Dublin Airport Central  
Swords  
Co. Dublin  
K67 E2H3  
L-Irlanda

**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' 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**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Building 2  
Dublin Airport Central  
Swords  
Co. Dublin  
K67 E2H3  
L-Irlanda

**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 medicinali 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-medicina 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-medicina għet 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 taħżen 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 medicina 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 wara li l-kanċer ikun irrisponda għal trattamenti b'kimoterapija precedenti.

Rubraca 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-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tredda'

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

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

### **Testijiet tad-demmm**

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

- 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 ħomor, 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 tiegħek jista' jittestja l-mudullun tiegħek biex jiċċekkja jekk hemmx xi problemi.

It-tabib tiegħek 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 tiegħek jitjieb.

### **Oqgħod attenta f'xemx diretta**

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

- M'għandekx toqgħod f'xemx diretta u lanqas m'għandek tuża sunbeds waqt li tkun qed tieħu Rubraca
- Trid tilbes hwejjeġ li jgħattulek rasek, dirgħajk u riglejk
- 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 tiegħek jekk tħossok 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 tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Medicini ohra u Rubraca**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini ohra. Dan hu għaliex Rubraca jista' jaffettwa l-mod li bih xi medicini ohra jahdmu. Ukoll, xi medicini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Rubraca.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu 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

- mediċini li jintużaw biex jikkuraw moviment mhux ikkontrollat jew disturbji 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 heđla jew nġhas - bħal midazolam
- mediċini li jintużaw biex jirrilassaw il-muskoli - bħal tizanidine
- mediċini li jintużaw biex jittrattaw l-ażżma - bħal theophylline

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

#### **Treddiġ**

- 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 imwiġda.

- 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-ġhodda jew magni. Oqgħod attenta jekk thossok għajjena jew thossok 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 fil-ġhoddu u darba fil-ġaxxija, 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 għajjen, ikollok ġilda pallida, jew taħbit tal-qalb mgħaġġel - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (anemija)
- ħruġ ta' demm jew tbenġil għal perjodu itwal mis-soltu jekk twegġa' lilek innifsek - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija)
- deni jew infezzjoni – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod (newtrogenija)

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

- thossok imdardar
- thossok għajjen
- tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- tibdil fil-mod kif ittiegħem l-ikel
- testijiet tad-demem anormali - zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied
- telf ta' aptit
- dijarea
- testijiet tad-demem anormali - zieda fil-livelli tal-kreatinina fid-demem
- diffikultà fit-tehid tan-nifs
- thossok sturdut
- ħruq mix-xemx
- qrusa fl-istonku

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

- livelli għoljin ta' kolesterol
- deidratazzjoni
- ħakk



- reazzjoni allergika (eż. nefha tal-wiċċ u l-ghajnejn)
- raxx
- ħmura, nefha, u wġiġħ fuq il-pali tal-idejn u, jew fil-qiegħ 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 imnizzla 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 gurnata 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'għadekx 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 għandhom forom u marki differenti:

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

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Clovis Oncology Ireland Ltd.

1<sup>st</sup> Floor

Building Two

The Green

Dublin Airport Central

Dublin Airport

Swords

Co. Dublin

K67 E2H3

L-Irlanda

### **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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Clovis Oncology France SAS  
Tel: +32 (0)80070484

**Deutschland**

Clovis Oncology Germany GmbH  
Tel: +49 (0)8005892665

**España**

Clovis Oncology Spain, S.L.  
Tel: +34 800099526

**France**

Clovis Oncology France SAS  
Tél: +33 (0)805631633

**Ireland**

Clovis Oncology Ireland Limited  
Tel: +353 1800804285

**Italia**

Clovis Oncology IT S.r.l.  
Tel: +39 800194716

**Nederland**

Clovis Oncology France SAS  
Tel: +31 (0)8000227859

**Österreich**

Clovis Oncology Germany GmbH  
Tel: +43 (0)800005924

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Clovis Oncology Ireland Limited  
Tel: +44 (0)800 0093361

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

Clovis Oncology Ireland Limited  
Tel: +353 16950030

**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>