

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.
Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubraca 200 mg filmomhulde tabletten
Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten
Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rubraca 200 mg filmomhulde tabletten

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaate overeenkomstig met 200 mg rucaparib.

Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaate overeenkomstig met 250 mg rucaparib.

Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaate overeenkomstig met 300 mg rucaparib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rubraca 200 mg filmomhulde tablet

Blauw, 11 mm, ronde filmomhulde tablet, met de inscriptie 'C2'.

Rubraca 250 mg filmomhulde tablet

Wit, 11 x 15 mm, ruitvormige filmomhulde tablet, met de inscriptie 'C25'.

Rubraca 300 mg filmomhulde tablet

Geel, 8 x 16 mm, ovale filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'C3'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rubraca is geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige, gerecidiveerde, hooggradige epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneale kanker met een respons (compleet of gedeeltelijk) op op platina gebaseerde chemotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met rucaparib moet worden gestart en plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis voor rucaparib is 600 mg tweemaal daags, equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 1.200 mg, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Patiënten dienen niet later dan 8 weken na hun laatste dosis van de platinabevattende chemotherapie te beginnen met de onderhoudsbehandeling met Rubraca.

Als een patiënt braakt na het innemen van Rubraca, mag de patiënt de dosis niet opnieuw innemen en moet de volgende geplande dosis volgens schema innemen.

Gemiste doses

Als een dosis gemist is, moet de patiënt doorgaan met het innemen van Rubraca met de volgende geplande dosis.

Dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen behandeld worden met dosisonderbrekingen en/of dosisverlagingen voor matige tot ernstige bijwerkingen (d.w.z. CTCAE graad 3 of 4) zoals neutropenie, anemie en trombocytopenie.

Verhoging van levertransaminasen (aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT)) vindt vroeg in de behandeling plaats en is meestal van voorbijgaande aard. Een verhoging in ASAT/ALAT van graad 1-3 kan behandeld worden zonder wijziging van de dosis rucaparib, of met aanpassing van de behandeling (onderbreking en/of dosisverlaging). Bijwerkingen van graad 4 vereisen aanpassing van de behandeling (zie tabel 2).

Andere matige tot ernstige niet-hematologische bijwerkingen zoals misselijkheid en braken, kunnen behandeld worden door dosisonderbreking en/of -verminderingen, indien niet goed onder controle gehouden met passende symptomatische behandeling.

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen

Dosisverlaging	Dosis
Startdosis	600 mg tweemaal daags (twee tabletten van 300 mg tweemaal daags)
Eerste dosisverlaging	500 mg tweemaal daags (twee tabletten van 250 mg tweemaal daags)
Tweede dosisverlaging	400 mg tweemaal daags (twee tabletten van 200 mg tweemaal daags)
Derde dosisverlaging	300 mg tweemaal daags (één tablet van 300 mg tweemaal daags)

Tabel 2. Behandeling van therapiegebonden verhoging in ASAT/ALAT

Graad van verhoging in ASAT/ALAT	Behandeling
Graad 3 zonder andere tekenen van leverfunctiestoornissen	Controleer LFT's (leverfunctietests) wekelijks tot herstel tot graad ≤ 2 Zet behandeling met rucaparib voort zolang bilirubine $< \text{ULN}$ (bovengrens van normaal) is en alkalische fosfatase $< 3 \times \text{ULN}$ is Onderbreek behandeling als ASAT/ALAT-spiegels niet binnen 2 weken dalen tot graad ≤ 2 , en hervat rucaparib daarna met dezelfde of een gereduceerde dosis
Graad 4	Onderbreek rucaparib tot herstel van de waarden tot graad ≤ 2 ; hervat rucaparib daarna met een gereduceerde dosis en controleer 3 weken lang wekelijks LFT's

Speciale populaties

Ouderen

Er wordt geen aanpassing van de startdosis aanbevolen voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 4.8 en 5.2). Het is niet uitgesloten dat sommige oudere patiënten (≥ 65 jaar) gevoeliger zijn voor bijwerkingen. Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over patiënten van 75 jaar of ouder.

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de startdosis vereist bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Patiënten met matige leverinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden gevolgd, waarbij moet worden gelet op de leverfunctie en bijwerkingen. Er zijn geen klinische gegevens bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (d.w.z. totaal bilirubine $> 3 \times$ ULN). Daarom wordt rucaparib niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de startdosis vereist bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CLCr] < 30 ml/min). Daarom wordt rucaparib niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Rucaparib mag alleen worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie als het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico. Patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op nierfunctie en bijwerkingen.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rubraca bij kinderen of adolescenten van jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Rubraca is voor oraal gebruik en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De doses dienen ingenomen te worden met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. Zie rubriek 5.2.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische toxiciteit

Tijdens de behandeling met rucaparib kunnen voorvallen van myelosuppressie (anemie, neutropenie, trombocytopenie) worden waargenomen en deze worden meestal pas waargenomen na 8-10 weken behandeling met rucaparib. Deze bijwerkingen kunnen behandeld worden met standaard medische behandeling en/of dosisaanpassing voor ernstigere gevallen. Complete bloedtelling (CBC) voorafgaand aan het starten van de behandeling met Rubraca, en daarna maandelijks, wordt aangeraden. Patiënten mogen niet beginnen met behandeling met Rubraca totdat ze zijn hersteld van hematologische toxiciteiten veroorzaakt door eerdere chemotherapie (\leq CTCAE graad 1).

Ondersteunende zorg en institutionele richtlijnen moeten worden toegepast voor de beheersing van een laag aantal bloedcellen bij de behandeling van anemie en neutropenie. Rubraca moet worden onderbroken of de dosis verlaagd volgens tabel 1 (zie rubriek 4.2) en bloedbeeld moet wekelijks worden gecontroleerd tot herstel. Als na 4 weken de niveaus niet zijn hersteld tot CTCAE graad 1 of beter, moet de patiënt worden doorverwezen naar een hematoloog voor nader onderzoek.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie (MDS/AML), waaronder gevallen met fatale uitkomst, zijn gemeld bij patiënten die rucaparib kregen. De duur van de behandeling met rucaparib bij patiënten die MDS/AML ontwikkelden varieerde van < 2 maanden tot 4 jaar.

Als MDS/AML wordt vermoed, moet de patiënt worden doorverwezen naar een hematoloog voor nader onderzoek, waaronder beenmerganalyse en bloedafname voor cytogenetica. Als na onderzoek voor langdurige hematologische toxiciteit, MDS/AML bevestigd is, moet Rubraca worden stopgezet.

Lichtgevoeligheid

Lichtgevoeligheid werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rucaparib. Patiënten moeten vermijden om tijd door te brengen in direct zonlicht omdat ze gemakkelijker kunnen verbranden tijdens behandeling met rucaparib; patiënten moeten een hoofddekseel en beschermende kleding dragen als ze buiten zijn, en zonnebrandcrème en lippenbalsem gebruiken met zonbeschermingsfactor (SPF) van 50 of hoger.

Gastro-intestinale toxiciteiten

Gastro-intestinale toxiciteiten (misselijkheid en braken) worden vaak gemeld met rucaparib, zijn meestal niet ernstig (CTCAE graad 1 of 2) en kunnen worden behandeld met dosisverlaging (zie tabel 1) of dosisonderbreking. Anti-emetica, zoals 5-HT₃-antagonisten, dexamethason, aprepitant en fosaprepitant, kunnen worden gebruikt als behandeling voor misselijkheid/braken en kunnen ook overwogen worden voor profylactisch (d.w.z. preventief) gebruik voorafgaand aan het starten met Rubraca. Het is belangrijk om deze bijwerkingen proactief te behandelen teneinde langdurige of ernstige gevallen van misselijkheid en braken te voorkomen, omdat deze kunnen leiden tot complicaties zoals dehydratie of ziekenhuisopname.

Darmobstructie

Tijdens klinische trials zijn gevallen van darmobstructie waargenomen bij patiënten met eierstokkanker die werden behandeld met rucaparib; 4,5% van de patiënten kreeg last van een ernstige darmobstructie, die bij minder dan 0,1% van de patiënten fataal afliep. Bij patiënten met eierstokkanker kan de onderliggende ziekte een rol spelen in het ontstaan van een darmobstructie. Bij het vermoeden van een darmobstructie moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht en moet een gepaste behandeling worden ingesteld.

Embryofoetale toxiciteit

Rubraca kan bij toediening aan zwangere vrouwen schade veroorzaken voor de foetus op basis van het werkingsmechanisme en bevindingen uit onderzoek met dieren. In een onderzoek van de voortplanting bij dieren resulteerde de toediening van rucaparib aan drachtige ratten tijdens de ontwikkeling van de organen in embryofoetale toxiciteit bij blootstelling die lager is dan de blootstelling van patiënten die de aanbevolen dosis voor mensen van 600 mg tweemaal daags ontvingen (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap/anticonceptie

Aan zwangere vrouwen moet men informatie geven over het mogelijk risico voor de foetus. Aan vrouwen die zwanger kunnen worden, moet men het advies geven dat zij doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis Rubraca (zie rubriek 4.6). Bij vrouwen die zwanger kunnen worden wordt een zwangerschapstest aanbevolen voordat de behandeling wordt gestart.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op rucaparib

Enzymen verantwoordelijk voor rucaparib-metabolisme zijn niet geïdentificeerd. Op basis van *in-vitro*-gegevens, konden CYP2D6, en in mindere mate CYP1A2 en CYP3A4, rucaparib metaboliseren. Hoewel *in vitro* het metabolisme van rucaparib gemedieerd door CYP3A4 traag was, kan een significante bijdrage van CYP3A4 *in vivo* niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers of –inducerende stoffen.

Het is aangetoond dat rucaparib *in vitro* een substraat is van P-gp en BCRP (borstkankerresistentie-eiwit). Het effect van P-gp- en BCRP-remmers op de farmacokinetiek van rucaparib kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden als rucaparib wordt toegediend met geneesmiddelen die sterke P-gp-remmers zijn.

Effect van rucaparib op andere geneesmiddelen

In onderzoeken naar geneesmiddelinteractie bij kankerpatiënten werden de effecten van steady-state rucaparib van 600 mg tweemaal daags op CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP en P-gp geëvalueerd met enkelvoudige orale doses van gevoelige sondes (respectievelijk cafeïne, S-warfarine, omeprazol, midazolam, rosuvastatine en digoxine). Ook is het effect van rucaparib op de farmacokinetiek van het gecombineerde orale anticonceptiemiddel (ethinylestradiol en levonorgestrel) geëvalueerd. De gegevens suggereren dat rucaparib een matige remmer van CYP1A2 is, en een lichte remmer van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A. Rucaparib remt ook in beperkte mate P-gp in de darm en in geringe mate BCRP in de darm.

CYP1A2-substraten

Rucaparib vertoonde geen effect op C_{max} van cafeïne maar verhoogde AUC_{inf} van cafeïne matig met een factor van 2,55 (90%-BI: 2,12 tot 3,08). Wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die worden gemetaboliseerd door CYP1A2, met name geneesmiddelen met een smalle therapeutische index (bijv. tizanidine, theofylline), kunnen dosisaanpassingen worden overwogen op basis van de juiste klinische monitoring.

CYP2C9-substraten

Rucaparib verhoogde respectievelijk C_{max} van S-warfarine met een factor van 1,05 (90%-BI: 0,99 tot 1,12) en AUC_{0-96u} met een factor van 1,49 (90%-BI: 1,40 tot 1,58). Wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die CYP2C9-substraten zijn, met name geneesmiddelen met een smalle therapeutische index (bijv. warfarine, fenytoïne), kunnen dosisaanpassingen worden overwogen indien klinisch geïndiceerd. Voorzichtigheid is geboden en aanvullende monitoring van de internationale genormaliseerde verhouding (INR) met gelijktijdige toediening van warfarine en monitoring van het therapeutisch geneesmiddelniveau van fenytoïne moet worden overwogen, indien gelijktijdig gebruikt met rucaparib.

CYP2C19-substraten

Rucaparib verhoogde respectievelijk C_{max} van omeprazol met een factor van 1,09 (90%-BI: 0,93 tot 1,27) en AUC_{inf} met een factor van 1,55 (90%-BI: 1,32 tot 1,83). Het risico op een klinisch relevant effect van gelijktijdige toediening van protonpompremmers (PPI's) is waarschijnlijk klein (zie rubriek 5.2). Het wordt niet noodzakelijk geacht om een dosisaanpassing te doen voor gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die CYP2C19-substraten zijn.

CYP3A-substraten

Rucaparib verhoogde respectievelijk C_{max} van midazolam met een factor van 1,13 (90%-BI: 0,95 tot 1,36) en AUC_{inf} met een factor van 1,38 (90%-BI: 1,13 tot 1,69). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A-substraten zijn met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil, astemizol, cisapride, cyclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine). Dosisaanpassingen kunnen worden overwogen, indien klinisch geïndiceerd op basis van waargenomen bijwerkingen.

Orale anticonceptiemiddelen

Rucaparib verhoogde de C_{\max} van ethinylestradiol met een factor 1,09 (90% BI: 0,94 tot 1,27) en de AUC_{last} met een factor 1,43 (90% BI: 1,15 tot 1,77). Rucaparib verhoogde de C_{\max} van levonorgestrel met een factor 1,19 (90% BI: 1,00 tot 1,42) en de AUC_{last} met een factor 1,56 (90% BI: 1,33 tot 1,83). Het wordt niet aangeraden om een dosisaanpassing te doen voor gelijktijdig toegediende orale anticonceptiemiddelen.

BCRP-substraten

Rucaparib verhoogde de C_{\max} van rosuvastatine met een factor 1,29 (90% BI: 1,07 tot 1,55) en de AUC_{inf} met een factor 1,35 (90% BI: 1,17 tot 1,57). Het wordt niet aangeraden om een dosisaanpassing te doen voor gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die BCRP-substraten zijn.

P-gp-substraten

Rucaparib vertoonde geen effect op C_{\max} van digoxine, met beperkte verhoging van $AUC_{0-72\text{u}}$ met een factor van 1,20 (90%-BI: 1,12 tot 1,29). Het wordt niet aangeraden om een dosisaanpassing te doen voor gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn.

De wisselwerking tussen rucaparib met andere enzymen en transporteiwitten werd *in vitro* geëvalueerd. Rucaparib is een zwakke remmer van CYP2C8, CYP2D6 en UGT1A1. Rucaparib verlaagde CYP2B6 in menselijke hepatocyten bij klinisch relevante blootstelling. Rucaparib is een krachtige remmer van MATE1 en MATE2-K, een matige remmer van OCT1 en een zwakke remmer van OCT2. Omdat remming van deze transporteiwitten de eliminatie van metformine via de nieren zou kunnen verlagen en de opname van metformine in de lever doen afnemen, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van metformine met rucaparib. De klinische relevantie van UGT1A1-remming door rucaparib is niet duidelijk. Voorzichtigheid is geboden als rucaparib wordt toegediend met UGT1A1-substraten (bv. irinotecan) aan patiënten met UGT1A1*28 (langzame metaboliseerder) wegens de mogelijk verhoogde blootstelling aan SN-38 (het actieve metaboliet van irinotecan) en geassocieerde toxiciteiten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd een zwangerschap te vermijden tijdens het gebruik van rucaparib. Patiënten moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis rucaparib (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van rucaparib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op basis van het werkingsmechanisme en preklinische gegevens, kan rucaparib foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Rubraca mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met rucaparib noodzakelijk maakt. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden wordt een zwangerschapstest aanbevolen voordat de behandeling wordt gestart.

Borstvoeding

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd naar de uitscheiding van rucaparib in de moedermelk. Het is niet bekend of rucaparib/of de metabolieten ervan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Rubraca mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen van rucaparib voor kinderen die borstvoeding krijgen, is borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met Rubraca en nog gedurende

twee weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van rucaparib op de menselijke vruchtbaarheid. Op basis van onderzoek met dieren kunnen gevolgen voor de vruchtbaarheid door gebruik van rucaparib niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3). Door zijn werkingsmechanisme kan rucaparib bovendien gevolgen hebben voor vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rubraca heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is geboden bij het autorijden en het gebruik van machines voor patiënten die vermoeidheid, misselijkheid of duizeligheid melden tijdens de behandeling met Rubraca (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van rucaparib is gebaseerd op gegevens van 1169 patiënten uit klinische onderzoeken naar eierstokkanker, die rucaparib als monotherapie kregen.

Bijwerkingen die optraden bij $\geq 20\%$ van de patiënten die rucaparib kregen, waren misselijkheid, vermoeidheid/asthenie, braken, anemie, buikpijn, dysgeusie, verhoging van ALAT, verhoging van ASAT, verminderde eetlust, diarree en trombocytopenie. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig (graad 1 of 2).

De bijwerkingen van \geq graad 3 die optreden bij $> 5\%$ van de patiënten waren anemie (23%), verhoging van ALAT (10%), vermoeidheid/asthenie (10%), neutropenie (9%) en trombocytopenie (7%). De enige ernstige bijwerking die optrad bij $> 2\%$ van patiënten was anemie (6%).

Bijwerkingen die het vaakst tot dosisverlaging of onderbreking van de behandeling leidden, waren anemie (21%), vermoeidheid/asthenie (16%), misselijkheid (15%), trombocytopenie (15%), braken (11%) en verhoogde ALAT/ASAT (9%). Bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting, traden op bij 18% van de patiënten, met trombocytopenie, misselijkheid, anemie en vermoeidheid/asthenie als de meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen wordt weergegeven volgens systeem/orgaanklasse van MedDRA (SOC) op het niveau van voorkeurstermen. De frequenties van het optreden van bijwerkingen worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3. Getabuleerde lijst met bijwerkingen per systeem/orgaanklasse van MedDRA

Systeem/orgaanklasse van MedDRA	Bijwerkingen	
	Frequentie van alle CTCAE-graden	Frequentie van CTCAE graad 3 en hoger
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak Myelodysplastisch syndroom/ acute myeloïde leukemie ^a	Vaak Myelodysplastisch syndroom/ acute myeloïde leukemie ^a
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Anemie ^b , trombocytopenie ^b , neutropenie ^b ,	Zeer vaak Anemie ^b Vaak

	Vaak Leukopenie ^b , lymfopenie ^b , febriële neutropenie	Trombocytopenie ^b , neutropenie ^b , febriële neutropenie, leukopenie ^b Lymfopenie ^b
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak Overgevoeligheid ^c	Soms Overgevoeligheid ^c
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Verminderde eetlust, verhoogde bloedcreatinine ^b Vaak Hypercholesterolemie ^b , dehydratie	Vaak Verminderde eetlust, dehydratie Soms Verhoogde bloedcreatinine ^b , hypercholesterolemie ^b
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Dysgeusie, duizeligheid	Soms Dysgeusie, duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Dyspneu	Soms Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn Vaak Darmobstructie ^d	Vaak Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, darmobstructie ^d Soms Dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase Vaak Verhoogde transaminasen ^b	Vaak Verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase Soms Verhoogde transaminasen ^b
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Reactie op lichtgevoeligheid Vaak uitslag, maculopapuleuze uitslag, palmoplantaire erythrodysesthesie, erytheem	Soms Fotosensitiviteitsreactie, uitslag, maculopapuleuze uitslag, palmoplantaire erythrodysesthesie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid ^e , pyrexie	Vaak Vermoeidheid ^e Soms Pyrexie

^a MDS/AML-percentages is gebaseerd op de algemene totale patiëntenpopulatie van 2972 die één dosis orale rucaparib kregen.

^b Inclusief laboratoriumbevindingen

^c De bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen, zijn onder andere overgevoeligheid, geneesmiddelovergevoeligheid en zwelling/oedeem van het gezicht en de ogen.

^d Inclusief darmobstructie, obstructie van de dikke darm en obstructie van de dunne darm

^e Inclusief vermoeidheid, asthenie en lethargie.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Hematologische toxiciteit

Hematologische bijwerkingen van alle CTCAE-graden van anemie, trombocytopenie en neutropenie werden gemeld bij respectievelijk 45%, 26% en 18% van de patiënten. Trombocytopenie en anemie leidden tot stopzetting bij 1,7% en 1,7% van de patiënten. Bijwerkingen van CTCAE graad 3 of hoger traden op bij 23% (anemie), 9% (neutropenie) en 7% (trombocytopenie) van de patiënten. De tijd waarop bijwerkingen van myelosuppressie van graad 3 of hoger begonnen was over het algemeen later in de behandeling (na 2 of meer maanden). Voor risicobeperking en -management, zie rubriek 4.4.

Myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie

MDS/AML zijn ernstige bijwerkingen die soms voorkomen (0,5%) bij patiënten die behandeling krijgen en gedurende de 28 dagen opvolging van de veiligheid, en vaak voorkomen (1,0% van alle patiënten) wanneer de periode van de veiligheidsopvolging op lange termijn wordt meegenomen (percentage is berekend op basis van algemene veiligheidspopulatie van 2972 patiënten blootgesteld aan ten minste één dosis orale rucaparib in alle klinische studies). In het chemotherapie-gecontroleerde fase 3-onderzoek (ARIEL4) en het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek (ARIEL3) was de incidentie van MDS/AML tijdens therapie bij patiënten die rucaparib kregen respectievelijk 3,0% en 1,6%. Hoewel er geen gevallen werden gemeld tijdens de therapie bij patiënten die chemotherapie of placebo kregen, zijn er tijdens de opvolging voor de veiligheid op lange termijn vier gevallen gemeld bij met placebo behandelde patiënten. Alle patiënten hadden mogelijke bijdragende factoren voor de ontwikkeling van MDS/AML; in alle gevallen hadden de patiënten eerdere platinabevattende chemotherapie en/of andere stoffen ontvangen die schade veroorzaken aan DNA. Voor risicobeperking en -management, zie rubriek 4.4.

Gastro-intestinale toxiciteiten

Braken en misselijkheid zijn gemeld respectievelijk bij 41% en 72% van de patiënten en waren meestal niet ernstig (CTCAE graad 1 tot 3). Buikpijn (gecombineerde termen buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn) werd gemeld bij 40,5% van de met rucaparib behandelde patiënten, maar ook zeer vaak (34%) bij met placebo behandelde patiënten, hoogstwaarschijnlijk verband houdend met de onderliggende ziekte. Voor risicobeperking en -management, zie rubriek 4.4.

Lichtgevoeligheid

Lichtgevoeligheid is gemeld bij 12% van de patiënten als niet ernstige huidreacties (CTCAE graad 1 of 2), en bij 2 (0,2%) van de patiënten als reacties \geq CTCAE graad 3. Voor risicobeperking en -management, zie rubriek 4.4.

Verhoging van serumaminotransferasen (ASAT/ALAT)

Bijwerkingen in verband met verhoging van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) zijn waargenomen bij 37% (alle graden) en 10% (\geq CTCAE graad 3) van de patiënten. Deze voorvallen traden op in de eerste paar weken van de behandeling met rucaparib, waren omkeerbaar en werden zelden geassocieerd met een verhoging in bilirubine. Verhoging van ALAT werd waargenomen bij 34,6% (alle graden) en 9,6% (\geq CTCAE graad 3) van de patiënten, verhoging van ASAT bij 31,7% (alle graden) en 2,5% (\geq CTCAE graad 3) van de patiënten, en verhoging van ALAT en ASAT bij 28,9% (alle graden) en 2,0% (\geq CTCAE graad 3) van de patiënten. Geen van de gevallen voldeed aan criteria volgens de wet van Hy voor door geneesmiddelen veroorzaakte leverschade. Verhogingen van ASAT/ALAT moeten mogelijk worden behandeld door de therapie te onderbreken en/of de dosis te verlagen, zoals beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.2). De meeste patiënten konden de behandeling met rucaparib voortzetten met of zonder aanpassing van de behandeling, zonder dat er opnieuw LFT-afwijkingen van \geq graad 3 optraden.

Verhoging in serumcreatinine

Bijwerkingen in verband met verhoging van serumcreatinine, voornamelijk licht tot matig (CTCAE graad 1 of 2), is waargenomen bij 19% van de patiënten in de eerste paar weken van de behandeling met rucaparib. Acht (0,7%) patiënten rapporteerden een reactie van CTCAE graad 3. Verhoging van creatinine met rucaparib-behandeling is mogelijk het resultaat van remming van de transporteiwitten MATE1 en MATE2-K (zie rubriek 4.5). Deze verhoging in serumcreatinine was klinisch asymptomatisch.

Ouderen

Bij patiënten \geq 75 jaar oud waren de frequenties van sommige bijwerkingen verhoogd: verhoogde bloedcreatinine (33%), duizeligheid (19%), pruritus (14%) en geheugenstoornissen (4%) kwamen vaker voor dan bij patiënten $<$ 75 jaar oud (respectievelijk 18%, 13%, 9% en 1%).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-59 ml/min) waren de frequenties van sommige bijwerkingen van graad 3 of hoger verhoogd: anemie (31%), trombocytopenie (10%),

vermoeidheid/asthenie (13%) en gecombineerde stijgingen in ASAT/ALAT (12%) kwamen vaker voor dan bij patiënten met normale nierfunctie (creatinineklaring > 90 ml/min) (respectievelijk 21%, 5%, 8% en 7%).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken naar de farmacokinetiek van rucaparib bij pediatriese patiënten uitgevoerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosis Rubraca, en er zijn geen symptomen van een overdosis vastgesteld. In het geval van vermoede overdosis moeten artsen algemene ondersteunende maatregelen volgen en symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antineoplastische middelen ATC-code: L01XK03

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Rucaparib is een remmer van poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-enzymen, waaronder PARP-1, PARP-2 en PARP-3, die een rol spelen in het repareren van DNA. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat door rucaparib geïnduceerde toxiciteit remming van PARP-enzymatische activiteit omvat en het vangen van PARP-DNA-complexen leidt tot verhoogde DNA-schade, apoptose en afsterven van cellen.

Het is aangetoond dat Rucaparib *in vitro* en *in vivo* antitumoractiviteit in BRCA-mutante cellijnen heeft via een mechanisme dat bekendstaat als synthetische letaliteit, waarbij het verlies van twee paden van DNA-reparatie is vereist voor celdood. In tumorcellijnen met deficiënties in BRCA1/2 en andere DNA-reparatiegenen werd verhoogde rucaparib-geïnduceerde cytotoxiciteit en antitumorwerking waargenomen. Rucaparib verminderde de tumorgroei in xenotransplantaat muismodellen van humane kanker met of zonder BRCA-deficiënties.

Klinische werkzaamheid

Onderhoudsbehandeling van gerecidiveerde eierstokkanker

De werkzaamheid van rucaparib werd onderzocht in ARIEL3, een dubbelblinde, multicentrische klinische studie waarin 546 patiënten met gerecidiveerde EOC, FTP of PPC, met een respons op op platina gebaseerde chemotherapie, werden gerandomiseerd (2:1) naar Rubraca 600 mg tabletten oraal tweemaal daags (n=375) of placebo (n=189). De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Alle patiënten hadden een respons bereikt (compleet of gedeeltelijk) op hun meest recente op platina gebaseerde chemotherapie en het kankerantigeen 125 (CA-125) was bij deze patiënten onder de bovengrens van normaal (ULN). Patiënten werden binnen 8 weken na beëindiging van de platinabevattende chemotherapie gerandomiseerd; interveniërende onderhoudsbehandeling was niet toegestaan. Patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met rucaparib of andere PARP-remmers. Randomisatie werd ingedeeld volgens beste respons op de laatste platinatherapie (compleet of gedeeltelijk), tijd tot progressie na de een-na-laatste platinatherapie (6 tot ≤ 12 maanden en > 12

maanden), en biomarkerstatus van de tumor (tBRCA, non-BRCA homologe recombinatiedeficiëntie [nbHRD] en biomarker-negatief).

Het primaire werkzaamheidsresultaat was de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (invPFS), die werd geëvalueerd volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), versie 1.1 (v1.1). PFS beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke radiologietoetsing (*independent radiology review*, IRR) was een belangrijk secundair werkzaamheidsresultaat.

De gemiddelde leeftijd was 61 jaar (bereik: 36-85 jaar). De meeste patiënten waren blank (80%), en alle patiënten hadden een ECOG-*performance status* 0 of 1. De primaire tumor was bij de meeste patiënten ovarieel (84%). De meeste patiënten (95%) hadden sereuze histologie en 4% van de patiënten vertoonde endometrioïde histologie. Alle patiënten hadden ten minste twee eerdere op platina gebaseerde chemotherapeutische behandelingen gehad (bereik: 2-6) en 28% van de patiënten had ten minste drie eerdere op platina gebaseerde chemotherapeutische behandelingen gehad. 32% van de patiënten had een complete respons (CR) op hun meest recente behandeling. Het progressievrije interval tot de een-na-laatste platinatherapie was 6-12 maanden voor 39% van de patiënten en > 12 maanden voor 61% van de patiënten. 22% van de patiënten die rucaparib kregen en 23% van de patiënten die placebo kregen, had een eerdere behandeling gekregen met bevacizumab. De bevolkingsgroepen, de ziektekenmerken bij baseline en de behandelingsgeschiedenis waren over het algemeen goed verdeeld tussen de rucaparib- en de placebo-armen.

Geen van de patiënten had een eerdere behandeling gekregen met een PARP-remmer. Daarom is de werkzaamheid van Rubraca bij patiënten die in de onderhoudssituatie een eerdere behandeling met een PARP-remmer hebben gekregen, niet onderzocht en kan die niet uit de beschikbare gegevens geëxtrapoleerd worden.

Tumormonsters voor alle patiënten (n=564) werden centraal getest om de HRD-positieve status te bepalen (gedefinieerd volgens de aanwezigheid van een kwaadaardige tumor-BRCA- [tBRCA-] mutatie of hoog genomisch verlies van heterozygositeit (*loss of heterozygosity*, LOH). De bloedmonsters van 94% (186/196) van de tBRCA-patiënten werden geëvalueerd met behulp van een centrale kiembaan-BRCA- (gBRCA-) test. Op basis van deze resultaten had 70% (130/186) van de tBRCA-patiënten een gBRCA-mutatie en 30% (56/186) een somatische BRCA-mutatie.

ARIEL3 wees een statistisch significante verbetering in PFS uit voor patiënten die naar de rucaparib-arm waren gerandomiseerd, vergeleken met placebo in de ITT- ('intention to treat'-) populatie en in de HRD- en tBRCA-subgroepen. De IRR-beoordeling voor de ITT-populatie ondersteunde het primaire eindpunt. Ten tijde van de PFS-analyse waren de gegevens voor de totale overleving (OS) nog niet volledig (met 22% van de gevallen). De werkzaamheidsresultaten worden samengevat in tabel 4 en in figuur 1.

Tabel 4. Werkzaamheidsresultaten van ARIEL3

Parameter	Evaluatie van de onderzoeker		Onafhankelijke radiologietoetsing (IRR)	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
ITT-populatie^a				
Patiënten, n	375	189	375	189
PFS-events, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	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%-BI)	0,36 (0,30-0,45)		0,35 (0,28-0,45)	
p-waarde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD-groep^c				
Patiënten, n	236	118	236	118
PFS-events, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)

Mediane PFS in maanden (95%-BI)	13,6 (10,9-16,2)	5,4 (5,1-5,6)	22,9 (16,2-NB)	5,5 (5,1-7,4)
HR (95%-BI)	0,32 (0,24-0,42)		0,34 (0,24-0,47)	
p-waarde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA-groep^d				
Patiënten, n	130	66	130	66
PFS-events, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	16,6 (13,4-22,9)	5,4 (3,4-6,7)	26,8 (19,2-NB)	5,4 (4,9-8,1)
HR (95%-BI)	0,23 (0,16-0,34)		0,20 (0,13-0,32)	
p-waarde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Non-BRCA LOH+-groep				
Patiënten, n	106	52	106	52
PFS-events, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	9,7 (7,9-13,1)	5,4 (4,1-5,7)	11,1 (8,2-NB)	5,6 (2,9-8,2)
HR (95%-BI)	0,44 (0,29-0,66)		0,554 (0,35-0,89)	
p-waarde ^b	< 0,0001		0,0135	
Non-BRCA LOH--groep				
Patiënten, n	107	54	107	54
PFS-events, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	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%-BI)	0,58 (0,40-0,85)		0,47 (0,31-0,71)	
p-waarde ^b	0,0049		0,0003	

a. Alle gerandomiseerde patiënten.

b. Tweezijdige p-waarde.

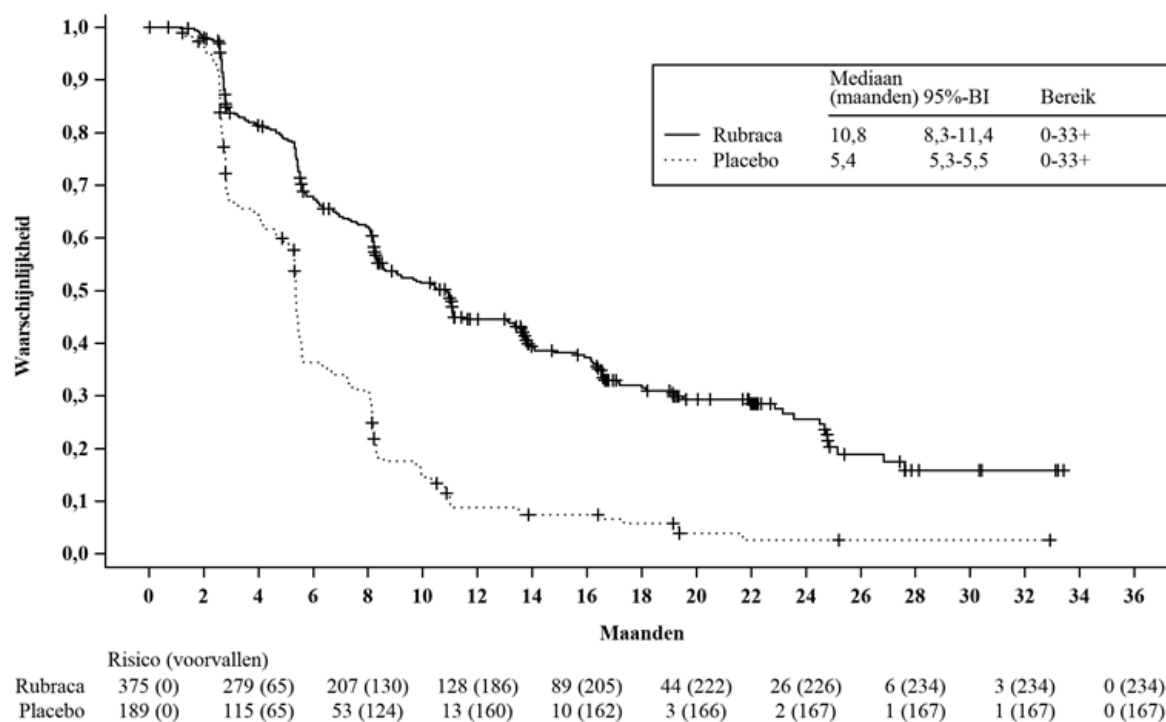
c. HRD omvat alle patiënten met een kwaadaardige kiembaan- of somatische BRCA-mutatie of non-tBRCA met hoog genomisch verlies van heterozygositeit, zoals bepaald door de Clinical Trial Assay (CTA).

d. tBRCA omvat alle patiënten met een kwaadaardige kiembaan- of somatische BRCA-mutatie, zoals bepaald door de CTA.

NB: Niet bereikt

BI: Betrouwbaarheidsinterval

Figuur 1. Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving in ARIEL3 volgens de evaluatie van de onderzoeker: ITT-populatie



In de ITT-populatie had 38% van de patiënten (141/375) in de rucaparibgroep en 35% van de patiënten (66/189) in de placebogroep meetbare ziekte bij baseline. In een verkennende analyse in deze subgroep werd een respons gezien bij 18% (95%-BI: 12%-26%) van de patiënten (n=26) die rucaparib kregen, vergeleken met 8% (95%-BI: 3%-17%) van de patiënten (n=5) die placebo kregen (tweezijdige p-waarde = 0,0069), waaronder 10 patiënten (7%) in de rucaparibgroep die volledige remissie bereikten.

In de tBRCA-populatie had 31% van de patiënten (40/130) in de rucaparibgroep en 35% van de patiënten (23/66) in de placebogroep meetbare ziekte bij baseline. In een verkennende analyse in deze subgroep werd een respons gezien bij 38% (95%-BI: 23%-54%) van de patiënten (n=15) die rucaparib kregen, vergeleken met 9% (95%-BI: 1%-28%) van de patiënten (n=2) die placebo kregen (tweezijdige p-waarde = 0,0055), waaronder 7 patiënten (18%) in de rucaparibgroep die volledige remissie bereikten.

Cardiale elektrofysiologie

De relatie tussen concentratie en QTcF-verlenging werd geanalyseerd aan de hand van gegevens van 54 patiënten met een vaste tumor aan wie continu rucaparib werd toegediend in doses vanaf 40 mg eenmaal daags tot 840 mg tweemaal daags (1,4 keer de goedgekeurde aanbevolen dosis). Bij de voorspelde mediane steady-state C_{max} na 600 mg rucaparib tweemaal daags was de geprojecteerde QTcF-verhoging ten opzichte van de baseline 11,5 msec (90%-BI: 8,77 tot 14,2 msec). Het risico van klinisch significante QTcF-verhoging vanaf baseline (> 20 msec) is dus laag.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rubraca in alle subgroepen van pediatrische patiënten met eierstokkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmablootstelling aan rucaparib, zoals gemeten door C_{max} en AUC, was ongeveer dosisafhankelijk

bij geëvalueerde doses (40 tot 500 mg per dag, 240 tot 840 mg tweemaal per dag). Steady state werd bereikt na 1 week van toediening. Na herhaalde dosering tweemaal daags varieerde de ophoping op basis van AUC met een factor van 3,5 tot 6,2.

Absorptie

Bij patiënten met kanker na rucaparib 600 mg tweemaal daags ingenomen was de gemiddelde steady-state C_{\max} 1940 ng/ml en AUC_{0-12u} was 16900 u·ng/ml met T_{\max} van 1,9 uur. De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid na een enkelvoudige orale dosis van 12 tot 120 mg rucaparib, was 36%. De absolute biologische beschikbaarheid bij 600 mg is niet bepaald. Bij patiënten met kanker was de C_{\max} na een vetrijke maaltijd verhoogd met 20%, de AUC_{0-24u} was verhoogd met 38%, en de T_{\max} was vertraagd met 2,5 uur, in vergelijking met dosering onder nuchtere toestand. Het effect van voeding op de farmacokinetiek werd niet als klinisch relevant beschouwd. Rubraca kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

De *in-vitro*-eiwitbinding van rucaparib is 70,2% in menselijk plasma bij therapeutische concentratie. Rucaparib distribueerde bij voorkeur aan rode bloedcellen met een bloed-tot-plasmaconcentratiefactor van 1,83. Bij patiënten met kanker had rucaparib een steady-state distributievolume van 113 l tot 262 l na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 12 mg tot 40 mg rucaparib.

Biotransformatie

In vitro metaboliseert rucaparib met CYP2D6, en in mindere mate met CYP1A2 en CYP3A4. Bij de farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek waargenomen onder patiënten met verschillende CYP2D6-fenotypen (waaronder langzame metaboliseerders: n=9, matige metaboliseerders: n=71, normale metaboliseerders: n=76 en ultrasnelle metaboliseerders: n=4) of patiënten met verschillende CYP1A2-fenotypen (waaronder normale metaboliseerders: n=28, hyperinducerende stoffen: n=136). De resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd wegens de beperkte vertegenwoordiging van een aantal subgroepfenotypen.

Na toediening van een enkele orale dosis [¹⁴C]-rucaparib aan patiënten met vaste tumoren was onveranderd rucaparib verantwoordelijk voor 64,0% van de radioactiviteit in het plasma. De belangrijkste metabole routes voor rucaparib waren oxidatie, N-demethylering, N-methylering, glucuronidering en N-formylering. De meest voorkomende metaboliet, M324, een product van de oxidatieve deaminatie van rucaparib, was verantwoordelijk voor 18,6% van de radioactiviteit in het plasma. *In vitro* was M324 ten minste 30 maal minder werkzaam tegen PARP-1, PARP-2 en PARP-3 dan rucaparib. Andere, minder belangrijke metabolieten waren verantwoordelijk voor 13,8% van de radioactiviteit in het plasma. Rucaparib was verantwoordelijk voor respectievelijk 44,9% en 94,9% van de radioactiviteit in de urine en de feces, en M324 voor respectievelijk 50,0% en 5,1%.

Eliminatie

De klaring varieerde tussen 13,9 en 18,4 l/u, na een enkelvoudige intraveneuze dosis van rucaparib 12 mg tot 40 mg. Na toediening van een enkele orale dosis van 600 mg [¹⁴C]-rucaparib aan patiënten was de algehele gemiddelde terugwinning van de radioactiviteit 288 uur na de toediening 89,3%, met een gemiddelde terugwinning van 71,9% in de feces en 17,4% in de urine. Binnen 168 na de toediening werd 90% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces. De gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van rucaparib was 25,9 uur.

Geneesmiddeleninteracties

In vitro bleek rucaparib een substraat van P-gp en BCRP te zijn, maar niet een substraat van opnametransporteiwitten in de nieren OAT1, OAT3 en OCT2, of hepatische transporteiwitten OAPT1B1 en OATP1B3. Effect van P-gp- en BCRP-remmers op de farmacokinetiek van rucaparib kan niet worden uitgesloten.

In vitro remde rucaparib reversibel CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A, en in mindere mate CYP2C8, CYP2D6 en UGT1A1. Rucaparib induceerde CYP1A2, en verlaagde CYP2B6 en CYP3A4 in menselijke hepatocyten bij klinisch relevante blootstelling.

In vitro is rucaparib een krachtige remmer van MATE1 en MATE2-K, een matige remmer van OCT1 en een zwakke remmer van OCT2. Bij klinische blootstelling liet rucaparib geen remming zien van de galzout-exportpomp (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 en OAT3. Remming van MRP4 door rucaparib kan niet volledig worden uitgesloten bij klinische blootstellingen. Geen interactie met MRP2 of MRP3 werd *in vitro* waargenomen bij de klinische blootstelling van rucaparib, maar, lichte tweefasige activering en remming van MRP2 en concentratieafhankelijke remming van MRP3 werden waargenomen bij concentraties hoger dan de waargenomen plasma C_{max} van rucaparib. De klinische relevantie van MRP2- en MRP3-interactie in de darm is niet bekend. *In vitro* is rucaparib een remmer van de BCRP- en P-gp-effluxtransporteiwitten. Geen significante P-gp-remming werd *in vivo* waargenomen (rubriek 4.5).

Farmacokinetische populatieanalyse suggereerde dat gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPI's) wellicht geen klinisch betekenisvolle gevolgen heeft op de farmacokinetiek van rucaparib. Over het effect van gelijktijdige toediening van rucaparib en PPI's kan geen duidelijke conclusie worden getrokken omdat het dosisniveau en de toedieningstijd van de PPI's niet in detail zijn gedocumenteerd.

Farmacokinetiek in specifieke populaties

Leeftijd, ras en lichaamsgewicht

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch belangrijke relaties vastgesteld tussen voorspelde steady-state blootstelling van de patiënt en leeftijd, ras en lichaamsgewicht. Patiënten opgenomen in het farmacokinetische populatie-onderzoek hadden de leeftijd van 21 tot 86 jaar (58% < 65 jaar, 31% 65-74 jaar en 11% > 75 jaar), 82% was blank en had een lichaamsgewicht tussen 41 en 171 kg (73% had lichaamsgewicht > 60 kg).

Leverinsufficiëntie

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd om het effect te evalueren van leverinsufficiëntie op de klaring van rucaparib bij patiënten die rucaparib 600 mg tweemaal daags kregen. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen tussen 34 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (totaalbilirubine \leq ULN en ASAT > ULN) of totaalbilirubine > 1,0 tot 1,5 keer ULN en welke ASAT dan ook) en 337 patiënten met een normale leverfunctie. In een studie waarin de farmacokinetiek van rucaparib werd onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie was de AUC van rucaparib na een enkele dosis van 600 mg bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (N=8, National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group-criteria; totaal bilirubine > 1,5 - \leq 3 keer ULN) 45% hoger in vergelijking tot patiënten met een normale leverfunctie (N=8). De C_{max} en de T_{max} waren voor beide groepen vergelijkbaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele studies naar rucaparib gewijd aan patiënten met nierinsufficiëntie. Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd om het effect te evalueren van nierinsufficiëntie op de creatinineklaring van rucaparib bij patiënten die rucaparib 600 mg tweemaal daags kregen. Patiënten met lichte nierinsufficiëntie (N=149; creatinineklaring tussen 60 en 89 ml/min, zoals bepaald met de formule van Cockcroft-Gault) en patiënten met matige nierinsufficiëntie (N=76; creatinineklaring tussen 30 en 59 ml/min) toonden respectievelijk een ongeveer 15% tot 33% hogere steady-state AUC aan vergeleken met patiënten met normale nierfunctie (N=147; creatinineklaring groter dan of gelijk aan 90 ml/min). De farmacokinetische eigenschappen van rucaparib bij patiënten met klaring onder 30 ml/min of dialyse-patiënten zijn onbekend (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

De bevindingen in de niet-klinische toxicologische studies uitgevoerd met oraal rucaparib, waren in het algemeen consistent met de bijwerkingen die in klinische studies werden waargenomen. In studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering van maximaal 3 maanden bij ratten en honden waren de doelorganen de gastro-intestinale, hematopoëtische en lymfopoëtische systemen. Deze bevindingen werden vastgesteld bij blootstellingen onder die die werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met de aanbevolen dosis, en waren grotendeels omkeerbaar binnen 4 weken na het stoppen van de dosering. *In vitro* was de IC₅₀ van rucaparib tegen hERG (humaan *Ether-à-go-go-related Gene*) 22,6 µM, ongeveer 13 keer hoger dan de C_{max} bij patiënten bij de aanbevolen dosis.

Intraveneuze toediening van rucaparib aan ratten en honden leidde tot gevolgen voor het hart bij hoge C_{max} (5,4 tot 7,3 keer hoger dan bij patiënten), maar niet bij een lagere C_{max} (1,3 tot 3,8 keer hoger dan bij patiënten). Gevolgen voor het hart zijn niet waargenomen bij orale toediening van rucaparib in toxicologieonderzoeken met herhaalde dosering bij een C_{max} van rucaparib vergelijkbaar met die waargenomen bij patiënten. Hoewel geen gevolgen voor het hart zijn waargenomen na orale toediening, kunnen, op basis van de bevindingen in de onderzoeken met intraveneuze toediening en de veiligheidsmarges, gevolgen voor het hart bij patiënten na orale toediening van rucaparib niet worden uitgesloten.

Carcinogeniciteit

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd met rucaparib.

Genotoxiciteit

Rucaparib was niet mutageen bij een bacteriële omgekeerde mutatie (Ames)-assay. Rucaparib induceerde structurele chromosomale afwijkingen in de *in vitro* uitgevoerde assay naar chromosoomafwijking bij humaan lymfocyt.

Reproductietoxicologie

In een onderzoek naar embryofoetale ontwikkeling bij ratten werd rucaparib in verband gebracht met verlies na de implantatie bij blootstellingen van ongeveer 0,04 keer de humane AUC bij de aanbevolen dosis.

Vruchtbaarheidsstudies zijn niet uitgevoerd met rucaparib. Geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid werden waargenomen bij algemene toxiciteitsstudies van 3 maanden bij ratten en honden bij blootstellingen van 0,09 tot 0,3 keer de humane AUC bij de aanbevolen dosis. Een mogelijk risico kan niet worden uitgesloten op basis van de waargenomen veiligheidsmarge. Volgens het werkingsmechanisme kan rucaparib bovendien de vruchtbaarheid bij mensen schaden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Colloïdaal waterdrij silica
Magnesiumstearaat

Rubrica 200 mg filmomhulde tabletten

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)

Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten

Tabletomhulsel

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles, met een polypropyleen (PP) inductie-afdichting, met 60 tabletten. Elke doos bevat één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clovis Oncology Ireland Ltd.
1st Floor
Building Two
The Green
Dublin Airport Central
Dublin Airport
Swords
Co. Dublin

K67 E2H3
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 mei 2018
Datum van laatste verlenging: 04 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): Om de werkzaamheid van onderhoudsbehandeling met rucaparib verder te onderzoeken bij patiënten met gerecidiveerde, hooggradige epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneale kanker met een respons (compleet of gedeeltelijk) op op platina gebaseerde chemotherapie, dient de vergunninghouder de eindanalyse van OS en bijgewerkte analyses van PFS2, chemotherapievrij interval en tijd tot start van volgende kankerbehandeling van het gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoek CO-338-014, te verstrekken.</p>	<p>31 december 2022</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubraca 200 mg filmomhulde tabletten
rucaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat rucaparib-camsyfaat overeenkomstig met 200 mg rucaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1250/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rubraca 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubraca 200 mg tabletten
rucaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaat overeenkomstig met 200 mg rucaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1250/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten
rucaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaat overeenkomstig met 250 mg rucaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1250/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rubraca 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubraca 250 mg tabletten
rucaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaat overeenkomstig met 250 mg rucaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1250/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten
rucaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaat overeenkomstig met 300 mg rucaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1250/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rubraca 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rubraca 300 mg tabletten
rucaparib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk tablet bevat rucaparib-camsylaat overeenkomstig met 300 mg rucaparib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2
Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1250/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Rubraca 200 mg filmomhulde tabletten
Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten
Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten
rucaparib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rubraca en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rubraca en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Rubraca en hoe werkt het?

Rubraca bevat de werkzame stof rucaparib. Rubraca is een antikankergeneesmiddel, ook bekend als een 'PARP (poly-adenosine-difosfaat-ribose polymerase)-remmer'.

Patiënten met veranderingen (mutaties) in genen genaamd BRCA lopen het risico op het ontwikkelen van een aantal soorten kanker. Rubraca blokkeert een enzym dat beschadigd DNA in de kankercellen repareert, waardoor ze afsterven.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rubraca wordt gebruikt om een type kanker van de eierstokken te behandelen. Het wordt gebruikt nadat de kanker heeft gereageerd op eerdere chemotherapeutische behandelingen.

Dit middel wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling onmiddellijk na een chemotherapiekuur die uw tumor kleiner heeft gemaakt.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Als u niet zeker bent, neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Rubraca gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat of terwijl u Rubraca gebruikt.

Bloedtests

Uw arts of verpleegkundige zal bloedtests uitvoeren om uw bloedceltelling te controleren:

- vóór de behandeling met Rubraca
- elke maand tijdens de behandeling met Rubraca.

De reden is dat Rubraca lage bloedtellingen kan veroorzaken van:

- rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes. Zie rubriek 4 voor verdere informatie. De klachten en verschijnselen van een lage bloedceltelling zijn onder meer koorts, infectie, blauwe plekken of bloeding.
- Een laag aantal bloedcellen kan een teken zijn van een ernstig beenmergprobleem – zoals ‘myelodysplastisch syndroom’ (MDS) of ‘acute myeloïde leukemie’ (AML). Uw arts kan uw beenmerg testen om te kijken of er problemen zijn.

Uw arts kan ook wekelijkse tests uitvoeren als u een lange tijd lage bloedceltelling heeft. De arts kan de behandeling met Rubraca stopzetten totdat uw bloedceltellingen verbeteren.

Wees voorzichtig in direct zonlicht

U kunt sneller zonnebrand krijgen tijdens de behandeling met Rubraca. Dit betekent dat u het volgende moet doen:

- vermijd direct zonlicht en ga niet naar de zonnebank terwijl u Rubraca gebruikt
- draag kleding die uw hoofd, armen en benen bedekken
- gebruik zonnebrandcrème en lippenbalsem met een zonbeschermingsfactor (SPF) van 50 of hoger.

De symptomen waar u op moet letten

Neem contact op met uw arts als u zich misselijk voelt, gebrakt heeft, diarree heeft of buikpijn heeft. Dit kunnen klachten en verschijnselen zijn dat Rubraca uw maag of darmen aantast.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Rubraca mag niet aan kinderen jonger dan 18 jaar worden gegeven. Dit geneesmiddel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Rubraca nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit is omdat Rubraca invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop Rubraca werkt.

Gebruikt u een of meerdere van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

- antistollingsmiddelen die ervoor zorgen dat het bloed vrij stroomt, zoals warfarine
- anticonvulsiva gebruikt om aanvallen (convulsies) en epilepsie te behandelen – zoals fenytoïne
- geneesmiddelen om cholesterolniveaus te verlagen – zoals rosuvastatine
- geneesmiddelen om maagproblemen te behandelen – zoals cisapride, omeprazol
- geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken – zoals cyclosporine, sirolimus of tacrolimus
- geneesmiddelen om migraine en hoofdpijn te behandelen – zoals dihydro-ergotamine of ergotamine
- geneesmiddelen om zware pijn te behandelen – zoals alfentanil of fentanyl

- geneesmiddelen gebruikt om ongecontroleerde bewegingen of psychische stoornissen te behandelen – zoals pimozide
- geneesmiddelen die het bloedsuikerniveau verlagen en diabetes behandelen – zoals metformine
- geneesmiddelen om onregelmatige hartslag te behandelen – digoxine of kinidine
- geneesmiddelen om allergische reacties te behandelen – zoals astemizol of terfenadine
- geneesmiddelen gebruikt om slaperigheid of sufheid teweeg te brengen – zoals midazolam
- geneesmiddelen gebruikt om de spieren te ontspannen – zoals tizanidine
- geneesmiddelen gebruikt om astma te behandelen – zoals theofylline

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

- Rubraca wordt afgeraden tijdens de zwangerschap. Het kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden wordt een zwangerschapstest aanbevolen voordat behandeling met Rubraca wordt gestart.

Borstvoeding

- Geef tijdens de behandeling en tot twee weken na de laatste dosis met Rubraca geen borstvoeding. Dit is omdat het niet bekend is of Rubraca in de moedermelk overgaat.
- Vruchtbaarheid Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) gebruiken:
 - tijdens de behandeling met Rubraca en
 - gedurende 6 maanden na het innemen van de laatste dosis Rubraca.

De reden hiervoor is dat rucaparib nadelig kan zijn voor de ongeboren baby.

- Praat met uw arts of apotheker over de meest effectieve methodes van anticonceptie.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rubraca kan invloed hebben op uw vermogen om auto te rijden of machines te bedienen. Wees voorzichtig als u moe bent of zich misselijk voelt.

Rubraca bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel neemt u in?

- De gewone aanbevolen dagelijkse dosis is 600 mg tweemaal per dag. Dit betekent dat u elke dag een totaal van 1200 mg inneemt. Als u bepaalde bijwerkingen heeft, kan uw arts een lagere dosis aanbevelen of uw behandeling tijdelijk stopzetten.
- Rubraca is beschikbaar in tabletten van 200 mg, 250 mg en 300 mg.

Het innemen van dit geneesmiddel

- Neem de tabletten eenmaal 's ochtends en eenmaal 's avonds in, telkens na ongeveer 12 uur.
- U kunt de tabletten met of zonder voedsel innemen.

- Als u braakt nadat u Rubraca heeft ingenomen, neem dan geen extra dosis. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten ingenomen heeft, moet u dit uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk laten weten. Misschien heeft u medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeten bent om een dosis in te nemen, sla de gemiste dosis dan over. Neem de volgende dosis dan op de gewone tijd.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

- Het is belangrijk dat u Rubraca elke dag blijft innemen – zolang uw arts dat voorschrijft voor u.
- Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt – u heeft misschien dringend een medische behandeling nodig:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- kortademig zijn, zich moe voelen, een bleke huid hebben of een snelle hartslag – dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- bloeding of blauwe plekken die langer duren dan normaal als u zich bezeert – dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- koorts of infectie – dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zich ziek (misselijk) voelen
- zich moe voelen
- braken
- pijn in de buik
- veranderingen in de manier waarop voedsel smaakt
- afwijkende uitslagen bij bloedtests – verhoging van de concentratie leverenzymen
- verlies van eetlust
- diarree
- afwijkende uitslagen bij bloedtests – verhoging van de creatinineconcentratie in het bloed
- moeilijk ademen
- zich duizelig voelen
- zonnebrand
- brandend maagzuur

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoge cholesterolniveaus
- uitdroging
- jeuk

- allergische reactie (bijvoorbeeld opzwellen van het gezicht en de ogen)
- uitslag
- roodheid, zwelling en pijn op de handpalmen en/of de voetzolen
- rode vlekken op de huid
- verstopping in uw buik of darmen
- een ernstig probleem met uw beenmerg, zoals ‘myelodysplastisch syndroom’ (MDS) of ‘acute myeloïde leukemie’ (AML) (zie rubriek 2)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rucaparib.
 - Rubraca 200 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat rucaparib-camsylaate overeenkomstig met 200 mg rucaparib.
 - Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat rucaparib-camsylaate overeenkomstig met 250 mg rucaparib.
 - Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat rucaparib-camsylaate overeenkomstig met 300 mg rucaparib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletinhoud: microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaate (type A), colloïdaal watervrij silica en magnesiumstearaat.
 - Tabletomhulsel:
 - Rubraca 200 mg filmomhulde tabletten: polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), talk (E553b), briljantblauw FCF aluminiumlak (E133) en indigokarmijn aluminiumlak (E132).
 - Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten:

polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 4000 (E1521) en talk (E553b).

- Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten:

polyvinylalcohol (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), talk (E553b) en ijzeroxide geel (E172).

Hoe ziet Rubraca eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Rubraca 200 mg filmomhulde tabletten zijn blauwe, ronde, filmomhulde tabletten met ‘C2’ aangeduid op één kant.
- Rubraca 250 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ruitvormige, filmomhulde tabletten met ‘C25’ aangeduid op één kant.
- Rubraca 300 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale, filmomhulde tabletten met ‘C3’ aangeduid op één kant.

Rubraca wordt geleverd in plastic flessen. Elke fles bevat 60 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Clovis Oncology Ireland Ltd.

1st Floor

Building Two

The Green

Dublin Airport Central

Dublin Airport

Swords

Co. Dublin

K67 E2H3

Ierland

Fabrikant

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA

Verenigd Koninkrijk

of

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Italia

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

Deutschland

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

Nederland

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

España

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

Österreich

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

France

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ireland

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel: +353 1800804285

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

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel: +353 16950030

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.