

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rubraca 200 mg filmdrasjerte tablett  
Rubraca 250 mg filmdrasjerte tablett  
Rubraca 300 mg filmdrasjerte tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Rubraca 200 mg filmdrasjerte tablett

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat tilsvarende 200 mg rukaparib.

### Rubraca 250 mg filmdrasjerte tablett

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat tilsvarende 250 mg rukaparib.

### Rubraca 300 mg filmdrasjerte tablett

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat tilsvarende 300 mg rukaparib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

### Rubraca 200 mg filmdrasjert tablett

Blå, 11 mm, rund filmdrasjert tablett, preget med "C2".

### Rubraca 250 mg filmdrasjert tablett

Hvit, 11 x 15 mm, diamantformede filmdrasjert tablett, preget med "C25".

### Rubraca 300 mg filmdrasjert tablett

Gul, 8 x 16 mm, oval filmdrasjert tablett, preget med "C3".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Rubraca er indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med platinasensitiv residiverende høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) på platinabasert kjemoterapi.

Rubraca er indisert som monoterapibehandling av voksne pasienter med platinasensitiv, residiverende eller progressiv BRCA-mutert (kimbane og/eller somatiske) høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som tidligere har blitt behandlet med to eller flere linjer med platinabasert kjemoterapi, og som ikke tolererer ytterligere platinabasert kjemoterapi.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rukaparib-behandling skal kun innledes og overvåkes av en lege som har erfaring innen administrering av legemidler mot kreft.

## Påvisning av BRCA-mutasjon

Det er ingen krav til BRCA-testing før bruk av Rubraca til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med residiverende høygradig epitelial eggstokkreft (EOC), egglederkreft (FTC) eller primær peritoneal kreft (PPC) med fullstendig eller partiell respons på platinabasert kjemoterapi.

Før pasienten tar Rubraca som behandling for residiverende eller progressiv EOC, FTC eller PPC, må skadelige kimbane eller somatiske mutasjoner i brystkreft 1 (BRCA1) eller brystkreft 2 (BRCA2) gener ha blitt bekreftet ved hjelp av en validert test.

## Dosering

Den anbefalte dosen er 600 mg rukaparib som tas to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg, frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Ved vedlikeholdsbehandling skal pasienter starte vedlikeholdsbehandlingen med Rubraca senest 8 uker etter siste dose av det platinabaserte behandlingen.

Hvis en pasient kaster opp etter å ha tatt Rubraca, skal pasienten ikke ta dosen igjen, men skal ta den neste planlagte dosen.

### *Glemt(e) dose(r)*

Hvis en dose glemmes skal pasienten fortsette å ta Rubraca med den neste planlagte dosen.

### *Dosejusteringer ved bivirkninger*

Bivirkninger kan håndteres ved å avbryte dosen og/eller dosereduksjoner for moderate til alvorlige reaksjoner (dvs. CTCAE grad 3 eller 4) som nøytropeni, anemi og trombocytopeni.

Forhøyelse av levertransaminaser (aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT)) oppstår tidlig i behandlingen og er vanligvis forbigående. Grad 1-3 forhøyet ASAT/ALAT kan håndteres uten endringer av rukaparib-dosen, eller med behandlingsmodifisering (avbrudd og/eller dosereduksjon). Grad 4 reaksjoner krever behandlingsmodifisering (se tabell 2).

Andre moderate til alvorlige ikke-hematologiske bivirkninger som kvalme og oppkast kan håndteres gjennom avbrytelsen og/eller reduksjon av dose, hvis de ikke kontrolleres tilstrekkelig med egnet symptomatisk behandling.

**Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer**

Dosereduksjon	Dosering
Startdose	600 mg to ganger daglig (to 300 mg tabletter to ganger daglig)
Første dosereduksjon	500 mg to ganger daglig (to 250 mg tabletter to ganger daglig)
Andre dosereduksjon	400 mg to ganger daglig (to 200 mg tabletter to ganger daglig)
Tredje dosereduksjon	300 mg to ganger daglig (en 300 mg tablett to ganger daglig)

**Tabell 2. Håndtering av behandlingsfremtredende ASAT/ALAT-økninger**

Grad av ASAT/ALAT-økning	Håndtering
Grad 3 uten andre tegn på leverdysfunksjon	Overvåk LFT ukentlig frem til resolusjon til grad $\leq 2$ Fortsett rukaparib forutsatt at bilirubin $< \text{ULN}$ og alkalisk fosfatase er $< 3 \times \text{ULN}$ Avbryt behandlingen hvis ASAT/ALAT-nivåene ikke avtar innen 2 uker til grad $\leq 2$ , og gjenoppta deretter rukaparib med samme eller redusert dose
Grad 4	Seponer rukaparib inntil verdiene returnerer til grad $\leq 2$ ; gjenoppta deretter rukaparib med en dosereduksjon og overvåk LFT ukentlig i 3 uker

## Spesielle populasjoner

### Eldre

Ingen justering av startdosen er anbefalt hos eldre pasienter ( $\geq 65$  år) (se pkt. 4.8 og 5.2). Høyere sensitivitet hos noen eldre pasienter ( $\geq 65$  år) overfor bivirkninger kan ikke utelukkes. Det finnes begrensede kliniske data fra pasienter på 75 år eller eldre.

### Nedsatt leverfunksjon

Ingen justering av startdosen er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon skal overvåkes nøye med tanke på leverfunksjon og bivirkninger. Det er ingen kliniske data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (dvs. totalt bilirubin  $> 3$  ganger ULN). Rukaparib er derfor ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen justering av startdosen er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ingen kliniske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr mindre enn 30 ml/min), Rukaparib er derfor ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Rukaparib skal kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon hvis den potensielle fordelene oppveier risikoen. Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør nyrefunksjon og bivirkninger overvåkes nøye.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Rubraca hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Rubraca er til oral bruk og kan tas med eller uten mat. Dosen skal tas med omtrent 12 timers mellomrom. Se pkt. 5.2.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Amming (se pkt. 4.6).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Effekten til Rubraca som behandling for residiverende eller progressiv EOC, FTC, eller PPC har ikke blitt undersøkt hos pasienter som har mottatt tidligere behandling med en PARP-hemmer. Derfor anbefales ikke bruk i denne pasientpopulasjonen.

## Hematologisk toksisitet

Under behandling med rukaparib, kan tilfeller med myelosuppresjon (anemi, nøytropeni, trombocytopeni) observeres. Disse oppstår vanligvis først etter 8-10 ukers behandling med rukaparib. Disse reaksjonene håndteres med rutinemessig medisinsk behandling og/eller dosejustering for mer alvorlige tilfeller. Komplette blodstatus før oppstart av behandling med Rubraca, og siden månedlig, anbefales. Pasienter skal ikke starte Rubraca behandling før de har kommet seg etter hematologiske toksisitet forårsaket av tidligere kjemoterapi ( $\leq$  CTCAE grad 1).

Støttende behandling og institusjonelle retningslinjer bør implementeres for å håndtere lave blodtall for behandling av anemi og nøytropeni. Rubraca bør avbrytes eller dosen bør reduseres i henhold til tabell 1 (se pkt. 4.2) og blodtellingene overvåkes ukentlig fram til pasienten blir frisk. Hvis nivåer ikke har blitt gjenopprettet til CTCAE grad 1 eller bedre etter 4 uker, skal pasienten henvises til en hematolog for ytterligere undersøkelser.

## Myelodysplastisk syndrom/akutt myeloid leukemi

Myelodysplastisk syndrom/akutt myeloid leukemi (MDS/AML), inkludert tilfeller med fatalt utfall, er rapportert hos pasienter som fikk rukaparib. Behandlingslengden med rukaparib hos pasienter som utviklet MDS/AML varierte fra mindre enn 1 måned til ca. 28 måneder.

Hvis man mistenker MDS/AML skal pasienten henvises til en hematolog for ytterligere undersøkelser, inkludert beinmargsanalyse og blodprøvetaking for cytogenetikk. Hvis MDS/AML blir bekreftet etter undersøkelse for langvarig hematologiske toksisitet, skal Rubraca seponeres.

## Fotosensitivitet

Fotosensitivitet har blitt observert blant pasienter som har blitt behandlet med rukaparib. Pasienter må unngå å tilbringe tid i direkte sollys fordi de lettere kan bli solbrent under behandling med rukaparib. Pasienter bør bruke en hatt og beskyttende klær når de er utendørs, samt bruke solkrem og leppepomade med solbeskyttelsesfaktor (SPF) på 50 eller høyere.

## Gastrointestinal toksisitet

Gastrointestinal toksisitet (kvalme og oppkast) som rapporteres ofte med rukaparib er generelt av lav grad (CTCAE grad 1 eller 2), og kan håndteres med dosereduksjon (se tabell 1) eller avbrudd. Antiemetika, som 5-HT3 antagonister, deksametason, aprepitant og fosaprepitant kan brukes som behandling av kvalme/oppkast og kan også vurderes for profylaktisk bruk (dvs. forebyggende) før man starter med Rubraca. Det er viktig å proaktivt håndtere disse hendelsene for å unngå langvarige eller mer alvorlige tilfeller av kvalme/oppkast som har potensial til å føre til komplikasjoner slik som dehydrering eller sykehusinnleggelse.

## Embryoføtal toksitet

Basert på virkningsmekanismen og funn fra dyrestudier kan Rubraca medføre skade på fosteret hvis det administreres til gravide kvinner. I en dyrereproduksjonsstudie resulterte administrasjon av rukaparib til drektige rotter under organogeneseperioden, i embryoføtal toksisitet ved eksponeringer lavere enn de hos pasienter som mottar den anbefalte humane dosen på 600 mg to ganger daglig (se pkt. 5.3).

## Graviditet/prevensjon

Gravide kvinner skal få informasjon om den mulige risikoen for fosteret. Kvinner i fertil alder skal tilrådes å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter den siste dosen med Rubraca (se pkt. 4.6). En graviditetstest før innledning av behandling anbefales hos fertile kvinner.

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av andre legemidler på rukaparib

Enzymer ansvarlig for metabolismen av rukaparib har ikke blitt identifisert. Basert på *in vitro* data var CYP2D6, og i mindre grad CYP1A2 og CYP3A4, i stand til å metabolisere rukaparib. Selv om *in vitro* rukaparib-metabolismen mediert av CYP3A4 var langsom, kan ikke et betydelig bidrag av CYP3A4 *in vivo* ekskluderes. Det må vises forsiktighet ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere eller -induktorer.

*In vitro* viste rukaparib seg å være et substrat for P-gp og BCRP. Virkningen av P-gp og BCRP-hemmere på farmakokinetikken til rukaparib kan ikke utelukkes. Forsiktighet anbefales når rukaparib

administreres samtidig med legemidler som er sterke hemmere av P-gp.

#### Virknninger av rukaparib på andre legemidler

I legemiddel-interaksjonsstudier hos kreftpasienter ble effektene av 600 mg rukaparib to ganger daglig ved steady-state på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP og P-gp evaluert med enkle orale doser på sensitive prober (henholdsvis koffein, S-warfarin, omeprazol, midazolam, rosuvastatin og digoksin). Effekten av rukaparib på farmakokinetikken til det kombinerte orale prevensjonsmidlet (etinylostradiol og levonorgestrel) ble også evaluert. Data antyder at rukaparib er en moderat hemmer av CYP1A2, og en mild hemmer av CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A. Rukaparib hemmer også P-gp marginalt og hemmer BCRP svakt i tarmen.

#### *CYP1A2-substrater*

Rukaparib viste ingen effekt på  $C_{max}$  av koffein, men moderat økning av  $AUC_{inf}$  av koffein på 2,55 ganger (90 % KI: 2,12, 3,08). Ved samtidig administrering av legemidler metabolisert av CYP1A2, spesielt legemidler som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. tizanidin, teofyllin), kan dosejusteringer overveies på basis av passende klinisk overvåking.

#### *CYP2C9-substrater*

Rukaparib økte  $C_{max}$  og  $AUC_{0-96h}$  for S-warfarin med henholdsvis 1,05 ganger (90 % KI: 0,99 til 1,12) og 1,49 ganger (90 % KI: 1,40 til 1,58). Ved samtidig administrering av legemidler som er CYP2C9 substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. warfarin, fenytoin), kan dosejusteringer vurderes hvis det er klinisk indisert. Utvis forsiktighet og overvåking av International Normalized Ratio (INR) ved samtidig administrasjon av warfarin, og terapeutisk legemiddelovervåking av fenytoin bør vurderes, hvis det er brukt sammen med rukaparib.

#### *CYP2C19-substrater*

Rukaparib økte omeprazol  $C_{max}$  med 1,09 ganger (90 % KI: 0,93 til 1,27) og  $AUC_{inf}$  med 1,55 ganger (90 % KI: 1,32 til 1,83). Risikoen for en klinisk relevant effekt ved samtidig administrering av protonpumpehemmere (PPIs) er sannsynligvis liten (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering anses nødvendig for samtidig administrerte legemidler som er CYP2C19 substrater.

#### *CYP3A-substrater*

Rukaparib økte midazolam  $C_{max}$  med 1,13 ganger (90 % KI: 0,95 til 1,36) og  $AUC_{inf}$  med 1,38 ganger (90 % KI: 1,13 til 1,69). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrering av legemidler som er CYP3A substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus, terfenadin). Dosejusteringer kan vurderes, hvis det er klinisk indisert basert på observerte bivirkninger.

#### *Orale prevensjonsmidler*

Rukaparib økte  $C_{max}$  med etinylostradiol 1,09 ganger (90 % KI: 0,94 til 1,27) og  $AUC_{last}$  med 1,43 ganger (90 % KI: 1,15 til 1,77). Rukaparib økte  $C_{max}$  for levonorgestrel 1,19 ganger (90 % KI: 1,00 til 1,42) og  $AUC_{last}$  med 1,56 ganger (90 % KI: 1,33 til 1,83). Ingen dosejustering anbefales for samtidig administrerte orale prevensjonsmidler.

#### *BCRP-substrater*

Rukaparib økte  $C_{max}$  for rosuvastatin 1,29 ganger (90 % KI: 1,07 til 1,55) og  $AUC_{inf}$  med 1,35 ganger (90 % KI: 1,17 til 1,57). Ingen dosejustering anbefales for samtidig administrerte legemidler som er BCRP-substrater.

#### *P-gp-substrater*

Rukaparib viste ingen effekt på  $C_{max}$  av digoksin, med marginal økning av  $AUC_{0-72h}$  med 1,20 ganger (90 % KI: 1,12 til 1,29). Ingen dosejustering er anbefalt for samtidige legemidler som er P-gp-substrater.

Rukaparibs interaksjon med andre enzymer og transportører ble evaluert *in vitro*. Rukaparib er en svak hemmer av CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1. Rukaparib nedregulerte CYP2B6 i humane hepatocytter ved klinisk relevant eksponering. Rukaparib er en potent hemmer av MATE-1 og MATE2-K, en

moderat hemmer av OCT1, og en svak hemmer av OCT2. Siden hemming av disse transportørene kan redusere nyreeliminering av metformin og redusere opptak av metformin i leveren, anbefales forsiktighet når metformin administreres sammen med rukaparib. Den kliniske relevansen av UGT1A1-hemming med rukaparib er ikke klar. Utvis forsiktighet når rukaparib administreres samtidig med UGT1A1-substrater (dvs. irinotekan) til pasienter med UGT1A1\*28 (langsomme omsettere) på grunn av en mulig økning i eksponering av SN-38 (den aktive metabolitten til irinotekan) og tilknyttede toksiteter.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder/prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder bør tilrådes å unngå graviditet mens de behandles med rukaparib. Pasientene bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etter siste dose med rukaparib (se pkt. 4.5).

##### Graviditet

Det finnes ingen eller begrenset mengde data på bruk av rukaparib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Basert på virkningsmekanismen og prekliniske data kan rukaparib forårsake skade på fosteret når det administreres til gravide. Rubraca skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med rukaparib. En graviditetstest før behandlingen påbegynnes anbefales hos fertile kvinner.

##### Amming

Det foreligger ingen dyrestudier på utskillelse av rukaparib i morsmelk. Det er ukjent om rukaparib/metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Rubraca må ikke brukes under amming.

På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger av rukaparib hos spedbarn som ammes, er amming kontraindisert under behandling med Rubraca og i 2 uker etter den siste dosen (se pkt. 4.3).

##### Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av rukaparib på fertilitet. Basert på dyrestudier kan virkning på fertilitet forbundet med bruk av rukaparib ikke utelukkes (se pkt. 5.3). Dessuten, i henhold til virkningsmekanismen, kan rukaparib innvirke på human fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Rubraca har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det anbefales at pasienter som rapporterer fatigue, kvalme, eller svimmelhet under behandling med Rubraca, utviser forsiktighet med å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for rukaparib er basert på data fra 937 pasienter i kliniske studier ved eggstokkreft behandlet med rukaparib som monoterapi.

Bivirkninger som forekom hos  $\geq 20$  % av pasientene som fikk rukaparib var kvalme, fatigue/asteni, oppkast, anemi, abdominalsmerter, dysgeusi, forhøyet ALAT-nivå, forhøyet ASAT-nivå, nedsatt matlyst, diaré, trombocytopeni og forhøyet kreatin. Majoriteten av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

Bivirkninger  $\geq$  grad 3 som oppstod hos  $> 5\%$  av pasientene var anemi (23 %), forhøyet ALAT (10 %), fatigue/asteni (10 %), nøytropeni (8 %), trombocytopeni (6 %) og kvalme (5 %). Den eneste alvorlige bivirkningen som forekom hos  $> 2\%$  av pasientene var anemi (5 %).

Bivirkninger som oftest førte til dosereduksjon eller avbrudd var anemi (20 %), fatigue/asteni (18 %), kvalme (16 %), trombocytopeni (15 %), forhøyet ALAT/ASAT-nivå (10 %). Bivirkninger som førte til permanent seponering skjedde hos 10 % av pasientene, med trombocytopeni, kvalme, anemi og fatigue/asteni som de vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering.

### Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvens er oppført etter MedDRA organklasser (SOC) på foretrukket begrepsnivå. Frekvenser av forekomst av bivirkninger er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 3. Liste over bivirkninger basert på MedDRA organklasser**

MedDRA organklasser	Bivirkninger	
	Hyppighet av alle CTCAE-grader	Hyppighet av CTCAE-grad 3 og høyere
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	<b>Vanlige</b> Myelodysplastisk syndrom/akutt myeloid leukemi <sup>a</sup>	<b>Vanlige</b> Myelodysplastisk syndrom/akutt myeloid leukemi <sup>a</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	<b>Svært vanlige</b> Anemi <sup>b</sup> , trombocytopeni <sup>b</sup> , nøytropeni <sup>b</sup> , <b>Vanlige</b> Leukopeni <sup>b</sup> , lymfopeni <sup>b</sup> , febril nøytropeni	<b>Svært vanlige</b> Anemi <sup>b</sup> , <b>Vanlige</b> Trombocytopeni <sup>b</sup> , nøytropeni <sup>b</sup> , febril nøytropeni, leukopeni <sup>b</sup> <b>Mindre vanlige</b> Lymfopeni <sup>b</sup>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	<b>Svært vanlige</b> Redusert appetitt, økt blodkreatinin <sup>b</sup> <b>Vanlige</b> Hyperkolesterolemi <sup>b</sup> , dehydrering	<b>Vanlige</b> Redusert appetitt, dehydrering <b>Mindre vanlige</b> Økt blodkreatinin <sup>b</sup> , Hyperkolesterolemi <sup>b</sup>
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	<b>Svært vanlige</b> Tap av smaksans, svimmelhet	<b>Mindre vanlige</b> Tap av smaksans, svimmelhet
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	<b>Vanlige</b> Dyspné	<b>Mindre vanlige</b> Dyspné
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	<b>Svært vanlige</b> Kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, abdominalsmerter	<b>Vanlige</b> Kvalme, oppkast, diaré, abdominalsmerter <b>Mindre vanlige</b> Dyspepsi
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	<b>Svært vanlige</b> Økt alaninaminotransferase/økt aspartataminotransferase <b>Vanlige</b> Økte transaminaser <sup>b</sup>	<b>Vanlige</b> Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase <b>Mindre vanlige</b> Økte transaminaser <sup>b</sup>



<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	<b>Svært vanlige</b> Fotosensitivitetsreaksjon, utslett <b>Vanlige</b> Makulopapuløst utslett, palmar-plantar erythrodysestesisyndrom, erytem	<b>Mindre vanlige</b> Fotosensitivitetsreaksjon, utslett, makulopapuløst utslett, palmar-plantar erythrodysestesisyndrom
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	<b>Svært vanlige</b> Fatigue <sup>c</sup> , feber	<b>Vanlige</b> Fatigue <sup>c</sup> <b>Mindre vanlige</b> Feber

<sup>a</sup> MDS/AML-frekvensen er basert på en total pasientpopulasjon på 1321 som har fått én dose med oral rukaparib.

<sup>b</sup> Inkluderer laboratoriefunn

<sup>c</sup> Inkluderer fatigue, asteni og letargi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Hematologisk toksisitet*

Hematologiske bivirkninger av alle CTCAE-grader av anemi, trombocytopeni og nøytropeni ble rapportert hos 42 %, 26 % og 16 % av pasientene. Trombocytopeni og anemi førte til seponering hos 1,8 % og 2,1 % av pasientene. Bivirkninger CTCAE grad 3 eller høyere forekom hos 23 % (anemi), 8 % (nøytropeni) og 6 % (trombocytopeni) av pasientene. Tiden til utbruddet av bivirkninger av myelosuppresjon grad 3 eller høyere var generelt senere i behandlingen (etter 2 eller flere måneder). For risikobegrensning og håndtering, se pkt. 4.4.

#### *Myelodysplastisk syndrom/akutt myeloid leukemi*

MDS/AML er alvorlige bivirkninger som forekommer mindre vanlig (0,5 %) hos pasienter som får behandling og under den 28-dagers oppfølgingen, og vanlig (1,3 %) hos alle pasienter, inkludert den langsiktige sikkerhetsoppfølgingen (frekvensen beregnes ut fra en total sikkerhetspopulasjon på 1321 pasienter eksponert for minst én dose oral rukaparib i alle kliniske studier). I den sentrale fase 3-studien (ARIEL3) var forekomsten av MDS/AML under behandling hos pasienter som fikk rukaparib, 0,8 %. Selv om det ikke ble rapportert noen tilfeller under behandling hos pasienter som fikk placebo, ble ett tilfelle rapportert hos en placebobehandlet pasient under den langsiktige oppfølgingen. Alle pasienter hadde potensielle medvirkende faktorer for utvikling av MDS/AML; i alle tilfeller hadde pasientene fått tidligere platinaholdige kjemoterapiregimer og/eller andre DNA-skadelige midler. For risikobegrensning og håndtering, se pkt. 4.4.

#### *Gastrointestinal toksisitet*

Oppkast og kvalme ble rapportert hos henholdsvis 42 % og 77 % av pasienten og var generelt av lav grad (CTCAE grad 1 til 3). Abdominalmerter (innbefattet betegnelsene abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter) ble rapportert hos 40,1 % av rukaparibbehandlede pasienter, men var også svært vanlig (33 %) hos placebopasienter, mest sannsynlig assosiert med underliggende sykdom. For risikobegrensning og håndtering, se pkt. 4.4.

#### *Fotosensitivitet*

Fotosensitivitet ble rapportert hos 13 % av pasientene som lavgradige hudreaksjoner (CTCAE grad 1 eller 2), og av 2 (0,2 %) pasienter som  $\geq$  CTCAE grad 3-reaksjon. For risikobegrensning og håndtering, se pkt. 4.4.

#### *Økning i serumaminotransferaser (ASAT/ALAT)*

Hendelser relatert til økning i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT), ble observert hos 38 % (alle grader) og 11 % ( $\geq$  CTCAE grad 3) hos pasientene. Disse hendelsene forekom i løpet av de første behandlingssukene med rukaparib, var reversible, og ble sjelden forbundet med økninger i bilirubin. Økt ALAT-nivå ble observert hos 34,8 % (alle grader) og 9,9 % ( $\geq$  CTCAE grad 3) av pasienter, økt ASAT-nivå hos 31,4 % (alle grader) og 2,8 % ( $\geq$  CTCAE grad 3) av

pasienter, og økt ALAT- og ASAT-nivå hos 28,6 % (alle grader) og 2,1 % ( $\geq$  CTCAE grad 3) av pasienter. Ingen hendelser møtte Hy's Law-kriterier for legemiddelindusert leverskade. ASAT/ALAT-økninger kan kreve håndtering med behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon, som beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.2). De fleste pasienter kan fortsette på rukaparib med eller uten behandlingsendringer, uten tilbakevending av grad  $\geq 3$  LFT-abnormiteter.

#### *Økninger i serumkreatinin*

Økninger i serumkreatinin, hovedsakelig milde til moderate (CTCAE grad 1 eller 2), ble observert hos 20 % av pasientene i løpet av de første behandlingssykene med rukaparib. Fire (0,4 %) pasienter rapporterte en CTCAE grad 3-reaksjon. Økninger i kreatinin ved rukaparib-behandling kan være forårsaket av hemming av nyretransportørene MATE1 og MATE2-K (se pkt. 4.5). Disse økningene i serumkreatinin var klinisk asymptomatiske.

#### *Eldre*

Hos pasienter på  $\geq 75$  år økte hyppigheten av enkelte bivirkninger: økt blodkreatinin (32 %), svimmelhet (20 %), pruritus (15 %), hukommelsesvikt (4 %), var høyere enn hos pasienter på  $< 75$  år (henholdsvis 18 %, 15 %, 9 % og 1 %).

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr på 30–59 ml/min) økte frekvensene av noen bivirkninger: Grad 3 eller 4 anemi (31 %), grad 3 eller 4 trombocytopeni (12 %) og grad 3 fatigue/asteni (15 %) var høyere enn hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (CLcr  $> 59$ –80 ml/min) eller normal nyrefunksjon (CLcr  $> 80$  ml/min) (21 %, 5 % og 8 %).

#### Pediatrik populasjon

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til rukaparib hos pediatriske pasienter.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen spesifikk behandling ved overdosering av Rubraca, og symptomer på overdose er ikke fastslått. Ved mistenkt overdose bør legen igangsette generelle støttende tiltak og gi symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XK03

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Rukaparib er en hemmer av poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)-enzymer, inkludert PARP-1, PARP-2, og PARP-3 som spiller en rolle i reparasjon av DNA. *In vitro* studier har vist at rukaparib-indusert cytotoxisitet involverer hemming av PARPs enzymatisk aktivitet og ansamling av PARP-DNA komplekser som resulterer i økt DNA-skade, apoptose, og celledød.

Rukaparib er påvist å ha *in vitro* og *in vivo* anti-tumor aktivitet i BRCA-mutante cellelinjer gjennom en mekanisme kjent som syntetisk letalitet, der tap av to signalveier for DNA-reparasjon kreves for

celledød. Økt rukaparibindusert cytotoxisitet og anti-tumoraktivitet ble observert i tumorcellelinjer med mangler i BRCA1/2 og andre DNA-reparasjonsgener. Rukaparib er påvist å redusere tumorvekst i mus-xenograftmodeller av human kreft med eller uten BRCA-mangler.

### Klinisk effekt

#### Vedlikeholdsbehandling av tilbakevendende kreft i eggstokkene

Effekten av rukaparib ble undersøkt i ARIEL3, en dobbeltblindet, multisenter, klinisk studie der 564 pasienter med tilbakevendende EOC, FTC eller PPC med respons på platinabasert kjemoterapi ble randomisert (2:1) til å motta Rubraca-tabletter 600 mg oralt to ganger daglig (n=375) eller placebo (n=189). Behandling ble fortsatt frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Alle pasienter hadde oppnådd en respons (fullstendig eller partiell) på deres nyligste platinabaserte kjemoterapi og deres kreftantigen 125 (CA-125) var under den øvre normalgrensen (ULN). Pasientene ble randomisert i løpet av 8 uker etter fullført platinakjemoterapi, og intervensjon med vedlikeholdsbehandling var ikke tillatt. Pasienter kunne ikke ha fått tidligere rukaparib eller annen PARP-hemmerebehandling. Randomisering ble stratifisert etter beste respons på siste platinabehandling (fullstendig eller partiell), tid til progresjon etter nest siste platinabehandling (6 til ≤ 12 måneder og > 12 måneder), og tumorbiomarkørstatus (tBRCA, ikke-BRCA defekt homolog rekombinasjon [nbHRD] og biomarkørnegativ).

Det primære effektutfallet var progresjonsfri overlevelse som vurdert av utprøver (invPFS) ifølge RECIST-kriteriene (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), versjon 1.1 (v1.1). PFS vurdert av en blindet uavhengig radiologisk vurdering (BIR) var et viktig sekundært effektutfall.

Gjennomsnittsalderen var 61 år (fra 36 til 85), de fleste pasientene var hvite (80 %) og alle hadde en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus på 0 eller 1. Den primære tumoren hos de fleste pasienter var i eggstokkene (84 %); de fleste pasienter (95 %) hadde serøs histologi, og 4 % av pasienter rapporterte endometrioid histologi. Alle pasienter hadde fått minst to tidligere platinabaserte kjemoterapier (fra 2 til 6) og 28 % av pasientene hadde fått minst tre tidligere platinabaserte kjemoterapier. Totalt 32 % av pasientene hadde fullstendig respons (CR) på deres nyligste behandling. Det progresjonsfrie intervallet til nest siste platinabehandling var 6–12 måneder hos 39 % av pasienter og > 12 måneder hos 61 %. Tidligere behandling med bevacizumab ble rapportert hos 22 % av pasienter som fikk rukaparib og 23 % av pasienter som fikk placebo. Demografi, sykdomsegenskaper ved baseline og tidligere behandlingshistorikk var som regel godt balansert mellom rukaparib- og placebo-gruppene.

Ingen av pasientene hadde fått tidligere behandling med en PARP-hemmer. Effekten av Rubraca hos pasienter som har fått tidligere behandling med en PARP-hemmer i en vedlikeholdssituasjon, har derfor ikke blitt undersøkt, og kan ikke ekstrapoleres fra de tilgjengelige data.

Tumorvevsprøver for alle pasienter (N=564) ble testet sentralt for å fastslå positiv status for HRD (som definert av forekomst av en skadelig tumor-BRCA [tBRCA]-mutasjon eller høyt genomisk tap av heterozygositet). Blodprøver for 94 % (186/196) av tBRCA-pasienter ble vurdert ved bruk av en sentral blodprøve av kimbane-BRCA (gBRCA). Basert på disse resultatene, hadde 70 % (130/186) av tBRCA-pasientene en gBRCA-mutasjon og 30 % (56/186) hadde en somatisk BRCA-mutasjon.

ARIEL3 viste en statistisk signifikant forbedring i PFS for pasienter randomisert til rukaparib sammenlignet med placebo hos ITT-populasjonen og i HRD- og tBRCA-undergruppene. IRR vurdering for ITT-populasjonen støttet det primære endepunktet. På tidspunktet for analysen av PFS, var ikke OS-data modne (med 22 % av hendelser). Effekterresultater er oppsummert i tabell 4 og figur 1.

**Tabell 4. Effekterresultater i ARIEL3**

Parameter	Utprøvervurdering		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
<b>ITT-populasjon<sup>a</sup></b>				
Pasienter, n	375	189	375	189

PFS-hendelser, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, median i måneder (95 % KI)	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 % KI)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
p-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>HRD-gruppe <sup>c</sup></b>				
Pasienter, n	236	118	236	118
PFS-hendelser, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, median i måneder (95 % KI)	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% KI)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>tBRCA-gruppe <sup>d</sup></b>				
Pasienter, n	130	66	130	66
PFS-hendelser, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, median i måneder (95 % KI)	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 % KI)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>nonBRCA LOH+ gruppe</b>				
Pasienter, n	106	52	106	52
PFS-hendelser, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, median i måneder (95 % KI)	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 % KI)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
p-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0135	
<b>nonBRCA LOH-gruppe</b>				
Pasienter, n	107	54	107	54
PFS-hendelser, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, median i måneder (95 % KI)	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 % KI)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
p-verdi <sup>b</sup>	0,0049		0,0003	

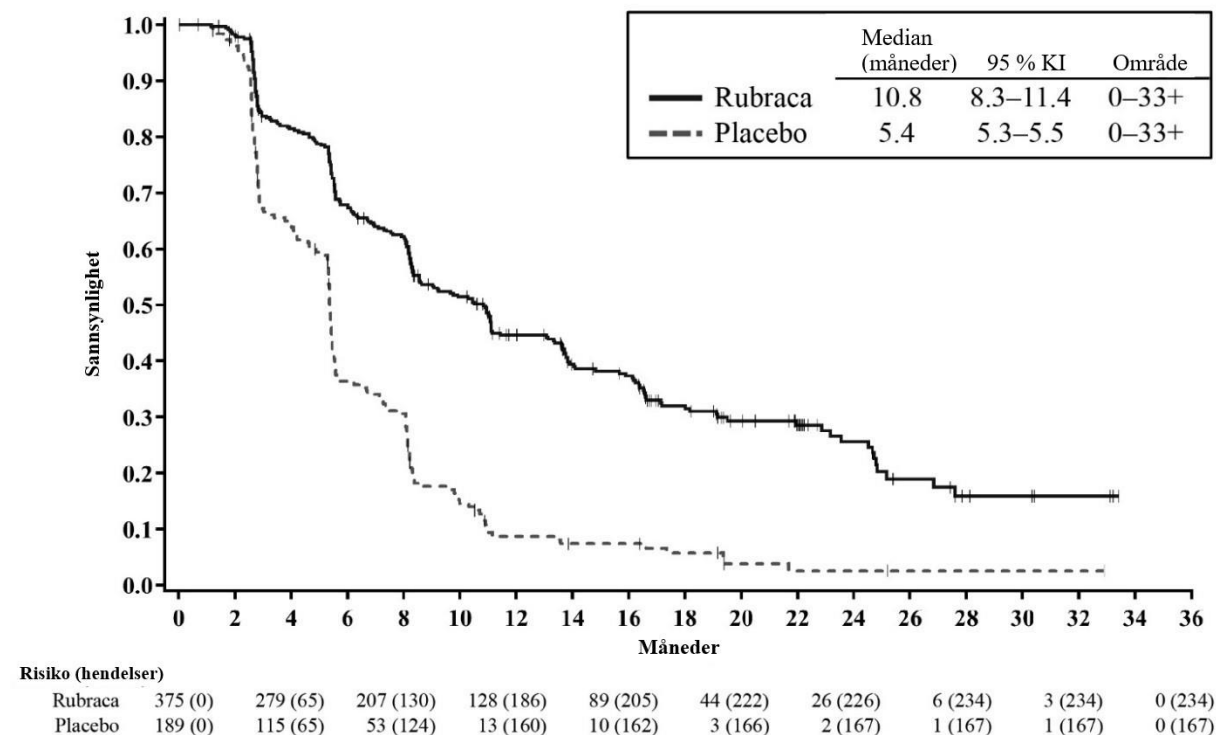
a. Alle randomiserte pasienter.

b. Tosidig p-verdi

c. HRD inkluderer alle pasienter med en skadelig kimbane eller somatisk BRCA-mutasjon eller ikke-tBRCA med høyt genomisk tap av heterozygositet, som fastslått av klinisk studieanalyse.

d. tBRCA inkluderer alle pasienter med en skadelig kimbane eller somatisk BRCA-mutasjon, som fastslått av klinisk studieanalyse.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurver over progresjonsfri overlevelse i ARIEL3 som vurdert av utprøver: ITT-populasjon**



I ITT-populasjonen, hadde 38 % av pasienter (141/375) i rukaparibgruppen og 35 % av pasienter (66/189) i placebogruppen målbar sykdom ved baseline. I en eksploratorisk analyse i denne undergruppen, ble en respons observert hos 18 % (95 % KI 12 %–26 %) av pasienter (n=26) på rukaparib sammenlignet med 8 % (95 % KI 3 %–17 %) av pasienter (n=5) på placebo (tosidig p-verdi = 0,0069), inkludert 10 pasienter (7 %) i rukaparibgruppen som oppnådde fullstendig remisjon.

I tBRCA-populasjonen hadde 31 % av pasienter (40/130) i rukaparibgruppen og 35 % av pasienter (23/66) i placebogruppen målbar sykdom ved baseline. I en eksploratorisk analyse ble en respons observert hos 38 % (95 % KI 23 %–54 %) av pasienter (n=15) på rukaparib sammenlignet med 9 % (95 % KI 1 %–28 %) av pasienter (n=2) på placebo (tosidig p-verdi = 0,0055), inkludert 7 (18 %) pasienter i rukaparibgruppen som oppnådde fullstendig remisjon.

#### Behandling av BRCA-mutert eggstokkreft etter 2 eller flere kjemoterapier

Effekten av rukaparib ble undersøkt hos 106 pasienter i 2 multisentere, enarmede, åpne kliniske studier, Study 10 og ARIEL2, hos pasienter med avansert BRCA-mutant epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som hadde utviklet seg etter 2 eller flere tidligere kjemoterapibehandlinger (den primære effektpopulasjonen). Tumorhistologien var høygradig serøs hos 91,5 % av pasientene, endometrioid hos 2,8 % og blandet histologi hos 4,7 %. Ingen av pasientene hadde fått tidligere behandling med PARP-hemmere. BRCA-status basert på en lokal test var kjent for noen pasienter ved tidspunktet for inklusjon. Sentral BRCA-testing ble utført retrospektivt etter at pasientene var inkludert. Alle de 106 pasientene fikk rukaparib 600 mg to ganger daglig. Pasienter som hadde vært innlagt på sykehus for tarmobstruksjon i de siste 3 månedene ble ekskludert.

De primære effektendepunktene for begge studiene var objektiv responsrate (ORR) som vurdert av utprøver ifølge RECIST versjon 1.1. En analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) ble også utført.

Pasientegenskapene hos de 42 pasientene i Study 10 var: median alder 57 år (fra 42 til 84), hvit (83 %), ECOG-funksjonsstatus 0 (62 %) eller 1 (38 %), høygradig eggstokkreft (100 %), 3 eller flere tidligere linjer med kjemoterapi (36 %), mediantid siden eggstokkreftdiagnosen 43 måneder [fra 6 til 178], median progresjonsfritt intervall fra siste platinabehandling 8,0 måneder [fra 6,0 til 116,4].

Pasientegenskapene hos de 64 pasientene i ARIEL2 var: median alder 60 år (fra 33 til 80), hvit (75 %), ECOG-funksjonsstatus 0 (61 %) eller 1 (39 %), høygradig eggstokkreft (100 %), 3 eller flere tidligere linjer med kjemoterapi (78 %), mediantid siden eggstokkreftdiagnosen 53 måneder [fra 22 til 197], median progresjonsfritt intervall fra siste platinabehandling 7,6 måneder [fra 0,7 til 26,5].

De fleste i den primære effektpopulasjonen var platinasensitive (n = 79, 74,5 %); resten av pasientene var platinaresistente (n = 20, 18,9 %) eller platinarefraktære (n = 7, 6,6 %). Pasienter med kimbane (g)BRCA (n = 88, 83,0 %) eller somatiske (s)BRCA (n = 18, 17,0 %) mutasjoner var inkludert.

I undergruppen av 79 platinasensitive pasienter var progresjonsfritt intervall etter siste platinadose  $\geq 6$  – 12 måneder for 55 (69,6 %) pasienter og  $> 12$  måneder for 24 (30,4 %) pasienter. Platinasensitive pasienter hadde mottatt 2 (n = 47, 59,5 %), 3 (n = 28, 35,4 %) eller  $> 3$  (n = 4, 5,1 %) tidligere linjer av platinabasert kjemoterapi. Andelen av platinasensitive pasienter med gBRCA og sBRCA mutasjoner var sammenlignbar med den primære effektpopulasjonen ved henholdsvis n = 66 (83,5 %) og n = 13 (16,5 %).

Effektresultatene fra alle pasienter behandlet er oppsummert i tabell 5.

**Tabell 5. Sammendrag av de primære effektfunnene hos pasienter med BRCA-mutant eggstokkreft som fikk rukaparib 600 mg to ganger daglig og to eller flere tidligere kjemoterapibehandlinger basert på utprøvervurdering av respons**

	<b>Primær effekt N = 106</b>	<b>Platinasensitiv N = 79</b>
Objektiv responsrate (ORR) N % (95 % KI)	58 54,7 (44,8, 64,4)	51 64,6 (53,0, 75,0)
Fullstendig respons %	8,5	10,1
Partiell respons %	46,2	54,4
Median responsvarighet – dager (95 % KI) <sup>a</sup>	288 (202-392)	294 (224-393)
Median progresjonsfri overlevelse dager (95 % KI)	289 (226-337)	332 (255-391)
Sensurering N (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Median total overlevelse – måneder (95 % KI)	NA (21,7-NA)	NA (NA-NA)
Sensurering N (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

<sup>a</sup> Medianvarigheten av responsen bestemmes fra pasientene som hadde en objektiv tumorrespons i henhold til RECIST-retningslinjer, etter behandling med rukaparib.

NA: Ikke oppnådd

KI: Konfidensintervall

Fire (5,1 %) av 79 platinasensitive pasienter hadde progressiv sykdom som beste respons. ORR var lik for pasienter med kimbane BRCA-mutant eggstokkreft eller somatisk BRCA-mutant eggstokkreft og for pasienter med BRCA1 genmutasjon eller BRCA2 genmutasjon.

ORR var ved uavhengig radiologisk gjennomgang for platinasensitiv populasjon 42/79, 53,2 % (95 % KI [41,6-64,5])

For platinaresistent populasjon (N = 20) var ORR ved utprøvervurdering 35,0 % (95 % KI [15,4, 59,2]), med en fullstendig responsrate på 5,0 %, og delvis responsrate på 30 %. Median varighet på respons var 196 dager (95 % KI [113-NA]). Median progresjonsfri overlevelse 282 dager (95 % KI [218-335]), og median total overlevelse var 18,8 måneder (95 % KI [12,9-NA]).

For platinarefraktær populasjon (N = 7) var det ingen respondere. Median progresjonsfri overlevelse var 162 dager (95 % KI [51-223]). Median total overlevelse ble ikke oppnådd i denne populasjonen.

### Kardiologisk elektrofysiologi

Konsentrasjons-QTcF forlengelsesanalyse ble utført med data fra 54 pasienter med en solid tumor som fikk administrert kontinuerlig rukaparib i doser fra 40 mg én gang daglig til 840 mg to ganger daglig (1,4 ganger godkjent anbefalte dose). Ved forventet median steady-state  $C_{max}$  etter 600 mg rukaparib to ganger daglig var den projiserte QTcF-økningen fra baseline 11,5 msek (90 % konfidensintervall: 8,77 til 14,2 msek) Derfor er risikoen for klinisk signifikant QTcF-økning fra baseline (dvs. > 20 msek) lav.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rubraca i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for eggstokkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Plasmaeksposering av rukaparib, målt ved  $C_{max}$  og AUC, var omtrent doseproporsjonal ved evaluerte doser (40 til 500 mg daglig, 240 til 840 mg to ganger daglig). Steady-state ble oppnådd etter én uke med dosering. Etter gjentatte doseringer to ganger daglig, varierte akkumuleringen basert på AUC fra 3,5 til 6,2 ganger.

### Absorpsjon

Hos pasienter med kreft var  $C_{max}$  1940 ng/ml,  $AUC_{0-12t}$  16900 t·ng/ml og  $t_{max}$  på 1,9 timer ved steady-state etter rukaparib 600 mg tatt to ganger daglig. Gjennomsnittlig absolutt peroral biotilgjengelighet etter en enkeltdose på 12 mg til 120 mg rukaparib var 36 %. Den absolutte perorale biotilgjengeligheten på 600 mg er ikke fastslått. Hos pasienter med kreft økte  $C_{max}$  med 20 %,  $AUC_{0-24t}$  økte med 38 % og  $t_{max}$  ble forsinket med 2,5 timer etter et fettrikt måltid sammenlignet med dosering under fastende forhold. Effekten av mat på farmakokinetikken var ikke klinisk signifikant. Rubraca kan administreres med eller uten mat.

### Distribusjon

*In vitro* proteinbinding for rukaparib er 70,2 % i humant plasma ved terapeutiske konsentrasjonsnivåer. Rukaparib distribueres fortrinnsvis til røde blodceller med et blod-til-plasma konsentrasjonsforhold på 1,83. Hos pasienter med kreft hadde rukaparib ved steady-state et distribusjonsvolum på 113 l til 262 l etter en enkeltdose intravenøst på 12 mg til 40 mg rukaparib.

### Biotransformasjon

*In vitro* metaboliseres rukaparib primært av CYP2D6, og i mindre grad av CYP1A2 og CYP3A4. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske differanser hos pasienter med forskjellige CYP2D6-fenotyper (inkludert langsomme omsettere, n = 9, intermediære omsettere, n = 71, normale omsettere, n = 76 og ultrarask omsettere, n = 4) eller pasienter med forskjellige CYP1A2 fenotyper (inkludert normale omsettere, n = 28; hyperinduktorer, n = 136). Resultatene skal tolkes med forsiktighet på grunn av den begrensede representasjonen av noen undergruppers fenotyper.

Etter administrering av en oral enkeltdose med [<sup>14</sup>C]-rukaparib til pasienter med solide tumorer, utgjorde uforandret rukaparib 64,0 % av radioaktiviteten i plasma. Oksidasjon, N-demetylering, N-metylering, glukuronidering, og N-formylering var de viktigste metabolske veiene for rukaparib. Den vanligste metabolitten var M324, et oksidativt deamineringsprodukt av rukaparib, som utgjorde

18,6 % av radioaktiviteten i plasma. *In vitro* var M324 minst 30 ganger mindre potent enn rukaparib sammenlignet med PARP-1, PARP-2 og PARP-3. Andre mindre metabolitter utgjorde 13,8 % av radioaktiviteten i plasma. Rukaparib utgjorde henholdsvis 44,9 % og 94,9 % av radioaktiviteten i urin og feces; mens M324 utgjorde henholdsvis 50,0 % og 5,1 % av radioaktiviteten i urin og feces.

### Eliminasjon

GCclearance varierte fra 13,9 til 18,4 l/time, etter en enkeltdose intravenøst med rukaparib fra 12 mg til 40 mg. Etter administrering av en oral enkeltdose med [<sup>14</sup>C]-rukaparib 600 mg til pasienter, var den totale gjennomsnittlige gjenfinningen av radioaktivitet 89,3 %, med en gjennomsnittlig gjenfinning på 71,9 % i feces og 17,4 % i urin 288 timer etter dosering. Nitti prosent av den observerte fekale gjenfinningen ble oppnådd innen 168 timer etter dosering. Gjennomsnittlig halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for rukaparib var 25,9 timer.

### Legemiddelinteraksjoner

*In vitro* har rukaparib vist seg å være et substrat av P-gp og BCRP, men ikke et substrat av nyreopptaktransportørene OAT1, OAT3, og OCT2, eller levertransportørene OATP1B1 og OATP1B3. Effekt av P-gp og BCRP-hemmere på farmakokinetikken til rukaparib kan ikke utelukkes.

*In vitro* hemmet rukaparib reversibelt CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 og CYP3A, og i mindre grad CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1, Rukaparib induerte CYP1A2, og nedregulerte CYP2B6 og CYP3A4 i humane hepatocytter ved klinisk relevant eksponering.

*In vitro* er rukaparib en potent hemmer av MATE-1 og MATE2-K, en moderat hemmer av OCT1, og en svak hemmer av OCT2. Ved klinisk eksponering hemmet rukaparib ikke gallesalt eksportpumpen (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Hemming av MRP4 av rukaparib kan ikke helt utelukkes ved kliniske eksponeringer. Ingen interaksjon mellom MRP2 eller MRP3 ble observert *in vitro* ved klinisk eksponering av rukaparib, men mild bifasisk aktivering og hemming av MRP2 og konsentrasjonsavhengig hemming av MRP3 ble observert ved konsentrasjoner høyere enn observert plasma  $C_{max}$  av rukaparib. Den kliniske relevansen av MRP2 og MRP3 interaksjon i tarmen er ikke kjent. *In vitro* er rukaparib en hemmer av BCRP og P-gp efflukstransportører. Ingen signifikant P-gp hemming ble observert *in vivo* (pkt. 4.5).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser antydte at samtidig bruk av PPIs sannsynligvis ikke har klinisk betydningsfull virkning på farmakokinetikken til rukaparib. En endelig konklusjon kan ikke gjøres på effekten av samtidig administrering av rukaparib og PPIs på grunn av at dosenivå og administrasjonstidspunkt ikke hadde blitt dokumentert i detalj for PPIs.

### Farmakokinetikk i spesifikke populasjoner

#### *Alder, rase, og kroppsvekt*

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser, ble ingen klinisk signifikante relasjoner identifisert mellom forventet steady-state eksponering og pasientens alder, rase og kroppsvekt. Pasienter inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske studien var i alderen 21 til 86 år (58 % <65 år, 31 % 65–74 år, og 11 % > 75 år), 82 % var kaukasiske, og hadde kroppsvekt mellom 41 og 171 kg (73 % hadde kroppsvekt > 60 kg).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på clearance av rukaparib hos pasienter som får rukaparib 600 mg to ganger daglig. Ingen kliniske viktige forskjeller ble observert mellom 34 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin  $\leq$  ULN og ASAT > ULN eller total bilirubin > 1,0 til 1,5 x ULN og enhver ASAT) og 337 pasienter med normal leverfunksjon. I en studie som vurderte farmakokinetikken til rukaparib hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, hadde pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (N = 8, National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group-kriterier; totalt bilirubin > 1,5 til  $\leq$  3 x ULN) 45 % høyere AUC for rukaparib etter en enkeltdose på 600 mg sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon



(N = 8).  $C_{\max}$  eller  $T_{\max}$  var like mellom gruppene. Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen formelle studier med rukaparib er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført for å evaluere effekten av nedsatt nyrefunksjon på clearance av rukaparib hos pasienter som får rukaparib 600 mg to ganger daglig. Pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (N = 149; ClCr mellom 60 og 89 ml/min, beregnet etter Cockcroft-Gault metoden) og pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (N=76; ClCr mellom 30 og 59 ml/min) viste omtrent 15 % og 33 % høyere AUC ved steady-state, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (N = 147; ClCr større enn eller lik 90 ml/min). De farmakokinetiske egenskapene for rukaparib hos pasienter med ClCr mindre enn 30 ml/min eller pasienter i dialyse er ukjent (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### Generell toksikologi

Funnene i prekliniske toksikologistudier utført med peroral rukaparib var som regel samsvarende med de bivirkningene som ble observert i kliniske studier. I toksisitetstester ved gjentatt dosering på opptil en 3-månedersperiode hos rotter og hunder, var målorganene gastrointestinale, hematopoietiske og lymfopoietiske systemer. Disse funnene oppstod ved eksponeringer under det som er observert hos pasienter behandlet med den anbefalte dosen, og var stort sett reversible innen 4 uker etter avsluttet dosering.

*In vitro* var  $IC_{50}$  av rukaparib mot det humane «ether-à-go-go»-relaterte gen (hERG) 22,6 mikrom, som er omtrent 13 ganger høyere enn  $C_{\max}$  hos pasienter med anbefalt dose.

Intravenøs administrering av rukaparib hos rotter og hunder produserte hjerteeffekter ved høy  $C_{\max}$  (5,4 til 7,3 ganger høyere enn pasienter), men ikke ved lavere  $C_{\max}$  (1,3 til 3,8 ganger høyere enn pasienter). Ingen hjerteeffekter ble observert ved oral dosering av rukaparib i toksikologiske studier ved gjentatt dosering med en rukaparib  $C_{\max}$  som var sammenlignbar med det som ble observert hos pasienter. Selv om det ikke ble observert hjerteeffekter etter oral dosering basert på funnene i de intravenøse undersøkelsene og sikkerhetsmarginene, kan hjerteeffekter hos pasienter ikke utelukkes når rukaparib gis oralt.

#### Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med rukaparib.

#### Gentoksisitet

Rukaparib var ikke mutagent i en bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames-test). Rukaparib induserte strukturelle kromosomavvik i en *in vitro* analyse av humane lymfocytter.

#### Reproduktiv toksikologi

I en embryoføtal utviklingsstudie hos rotter ble rukaparib knyttet til postimplantasjonstap ved eksponeringer på ca. 0,04 ganger human AUC ved anbefalt dose.

Fertilitetsstudier har ikke blitt utført med rukaparib. Ingen effekter på fruktbarhet, verken hos hanner eller hunner, ble observert i 3 måneders generelle toksikologiske studier hos rotter og hunder ved eksponering på 0,09 til 0,3 ganger human AUC ved anbefalt dose. En mulig risiko kan ikke utelukkes basert på den observerte sikkerhetsmarginen. Dessuten, i henhold til virkningsmekanismen, kan rukaparib ha potensiale til å svekke fertiliteten hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

### *Tablettkjerne*

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Natriumstivelsesglykolat (type A)  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

### Rubraca 200 mg filmdrasjerte tabletter

### *Tablettdrasjering*

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 4000 (E1521)  
Talkum (E553b)  
Briljantblå FCF (E133)  
Indigokarmin (E132)

### Rubraca 250 mg filmdrasjerte tabletter

### *Tablettdrasjering*

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 4000 (E1521)  
Talkum (E553b)

### Rubraca 300 mg filmdrasjerte tabletter

### *Tablettdrasjering*

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 4000 (E1521)  
Talkum (E553b)  
Jernoksid, gult (E172)

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

4 år.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med en induksjonsforsegling av polypropylen (PP) inneholdende 60 tabletter. Hver kartong inneholder én boks.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mai 2018  
Dato for siste fornyelse: 17. april 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERING OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å ytterligere bekrefte effekt av rukaparib som vedlikeholdsbehandling av pasienter med residiverende høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) på platinabasert kjemoterapi, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innlevere den endelige analysen av OS og oppdaterte analyser av PFS2, kjemoterapifritt intervall og tid til start av etterfølgende kreftbehandling i den fase 3, randomiserte, dobbeltblindede studien CO-338-014.	31. desember 2022

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere bekrefte sikkerhet og effekt av rukaparib ved behandling av platinasensitiv, residiverende eller progressiv BRCA-mutert (kimbane og/eller somatiske), høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innlevere resultatene av studien CO-338-043 (ARIEL4), en fase 3, multisenter, åpen, randomisert studie som evaluerer effekt og sikkerhet av rukaparib kontra kjemoterapi for behandling av residiverende eggstokkreft.	Forfallsdato: 2. kvartal 2023

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rubraca 200 mg filmdrasjerte tabletter  
rukaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat som tilsvarer 200 mg rukaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1250/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rubraca 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rubraca 200 mg tabletter  
rukaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat som tilsvarer 200 mg rukaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1250/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rubraca 250 mg filmdrasjerte tabletter  
rukaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat som tilsvarer 250 mg rukaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1250/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rubraca 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rubraca 250 mg tabletter  
rukaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat som tilsvarer 250 mg rukaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1250/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rubraca 300 mg filmdrasjerte tablett  
rukaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder rukaparib camsylat som tilsvarer 300 mg rukaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1250/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rubraca 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rubraca 300 mg tabletter  
rukaparib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder rukaparibkamsylat som tilsvarer 300 mg rukaparib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport

Skybridge House - Dublin Airport  
Swords  
County Dublin  
K67 P6K2  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1250/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Rubraca 200 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Rubraca 250 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Rubraca 300 mg filmdrasjerte tabletter**  
rukaparib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Dersom du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner din.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rubraca er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rubraca
3. Hvordan du bruker Rubraca
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rubraca
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Rubraca er og hva det brukes mot**

#### **Hva Rubraca er og hvordan det virker**

Rubraca inneholder virkestoffet rukaparib. Rubraca er et legemiddel mot kreft, også kjent som en 'PARP-hemmer' (polyadenosindifosfat-ribosepolymerase).

Pasienter med endringer (mutasjoner) i gener kalt BRCA står i fare for å utvikle flere typer kreft. Rubraca blokkerer et enzym som reparerer skadet DNA i kreftceller, og forårsaker dermed at kreftcellene dør.

#### **Hva Rubraca brukes mot**

Rubraca brukes til å behandle en type kreft i eggstokkene. Det brukes etter at kreften har reagert på tidligere kjemoterapibehandlinger (cellegift).

Rubraca kan brukes som vedlikeholdsbehandling rett etter en cellegiftbehandling som har fått svulsten til å krympe. Rubraca kan også brukes hvis kreften din har utviklet seg etter cellegift, og hvis det finnes uregelmessigheter i BRCA-genet.

Hvis du tar Rubraca fordi kreften din har utviklet seg, må du gjennomgå en klinisk test for å identifisere uregelmessigheter i BRCA-genet.

### **2. Hva du må vite før du bruker Rubraca**

#### **Bruk ikke Rubraca**

- dersom du er allergisk overfor rukaparib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du ammer.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rubraca hvis du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rubraca.

### **Blodprøver**

Legen eller sykepleieren vil ta blodprøver for å sjekke antall blodceller:

- før behandling med Rubraca
- hver måned under behandling med Rubraca

Dette fordi Rubraca kan forårsake lave blodverdier for:

- røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater. Se avsnitt 4 for mer informasjon. Tegn og symptomer på lavt antall blodceller omfatter feber, infeksjon, blåmerker eller blødning.
- et lavt antall blodceller kan være tegn på et alvorlig benmargsproblem – som ‘myelodysplastisk syndrom’ (MDS) eller akutt myeloid leukemi’ (AML). Legen kan undersøke benmargen for å kontrollere om det finnes eventuelle problemer.

Legen kan også ta ukentlige prøver, hvis du har lave blodverdier over en lang periode. Legen kan velge å stoppe behandlingen med Rubraca inntil blodverdiene dine forbedres.

### **Vær forsiktig i direkte sollys**

Du kan lett bli solbrent under behandling med Rubraca. Dette betyr at du må:

- holde deg unna direkte sollys og ikke bruke solarium mens du tar Rubraca
- bruke klær som dekker hode, armer og bein
- bruk solkrem og leppepomade med solbeskyttelse faktor (SPF) på 50 eller høyere.

### **Symptomer du bør være oppmerksom på**

Rådfør deg med lege hvis du føler deg uvel (kvalm), har kastet opp eller du har hatt diaré. Dette kan være tegn og symptomer på at Rubraca påvirker magen din.

### **Barn og ungdom**

Barn under 18 år skal ikke få Rubraca. Dette legemidlet har ikke blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Rubraca**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Rubraca kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten Rubraca virker på.

Informér legen, apoteket eller sykepleier dersom du tar følgende legemidler:

- legemidler som virker blodfortynnende, f.eks. warfarin
- legemidler som brukes for å behandle kramper (anfall) og epilepsi, f.eks. fenytoin
- legemidler som senker kolesterolnivået i blodet, f.eks. rosuvastatin
- legemidler til behandling av mageproblemer, f.eks. cisaprid eller omeprazol
- legemidler som undertrykker immunsystemet, f.eks. ciklosporin, sirolimus eller takrolimus
- legemidler til behandling av migrene og hodepine, f.eks. dihydroergotamin eller ergotamin
- legemidler til behandling av sterke smerter, f.eks. alfentanil eller fentanyl
- legemidler til behandling av ukontrollerte bevegelser eller mentale lidelser, f.eks. pimozid
- legemidler som senker nivået av blodsukker og behandler diabetes, f.eks. metformin
- legemidler til behandling av uregelmessige hjerteslag, f.eks. digoksin eller kinidin
- legemidler til behandling av allergiske reaksjoner, f.eks. astemizol eller terfenadin
- legemidler som brukes til å forårsake søvnighet eller døsighet, f.eks. midazolam
- legemidler som brukes til avslapning av muskler, f.eks. tizanidin
- legemidler til behandling av astma, f.eks. teofyllin

## **Graviditet, amming og prevensjon**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Graviditet**

- Rubraca anbefales ikke under graviditet. Dette er fordi det kan skade det ufødte barnet.
- For kvinner som kan bli gravide, anbefales det å ta en graviditetstest før behandlingen med Rubraca påbegynnes.

### **Amming**

- Du skal ikke amme under behandling med Rubraca og i to uker etter inntak av siste dose. Dette er fordi det ikke er kjent om rukaparib går over i morsmelken.

### **Prevensjon**

- Kvinner som kan bli gravide må bruke effektiv prevensjon:
  - under behandling med Rubraca og
  - i 6 måneder etter siste dose med Rubraca.

Dette fordi rukaparib kan påvirke det ufødte barnet.

- Rådfør deg med lege eller apotek om de mest effektive prevensjonsmetodene.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Rubraca kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Vær forsiktig hvis du føler deg trett eller uvel (kvalm).

### **Informasjon om andre innholdsstoffer i dette legemidlet**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Rubraca**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

### **Hvor mye skal du ta**

- Den vanlige anbefalte dosen er 600 mg to ganger om dagen. Dette betyr at du kan ta totalt 1200 mg daglig. Hvis du har visse bivirkninger, kan legen anbefale en lavere dose, eller midlertidig stoppe behandlingen.
- Rubraca er tilgjengelig enten som 200 mg, 250 mg eller 300 mg tabletter.

### **Hvordan ta dette legemidlet**

- Ta tablettene én gang om morgenen og én gang om kvelden, med cirka 12 timers mellomrom.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Hvis du føler deg kvalm (oppkast) etter å ha tatt Rubraca skal du ikke ta en ekstra dose. Ta neste dose til vanlig tid.

### **Dersom du tar for mye Rubraca**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier med en gang hvis du tar flere tabletter enn du skal. Det kan hende du trenger medisinsk hjelp.

### **Dersom du har glemt å ta Rubraca**

- Hvis du glemmer å ta en dose, hopp over den glemte dosen. Ta neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Rubraca**

- Det er viktig å fortsette å ta Rubraca hver dag – så lenge som legen har foreskrevet det for deg.
- Du må ikke slutte å ta legemidlet uten å snakke med legen først.



Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Fortell legen umiddelbart hvis du merker noen av de følgende bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk behandling:**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- kortpustethet, tretthet, blek hud eller rask hjerterytme – dette kan være tegn på et lavt antall røde blodceller (anemi)
- blødninger eller blåmerker som varer lenger enn vanlig dersom du skader deg – dette kan være tegn på et lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- feber eller infeksjon – dette kan være tegn på lavt antall hvite blodceller (nøytropeni)

Andre bivirkninger inkluderer:

**Svært vanlige** (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- uvelhet (kvalme)
- tretthet (fatigue)
- kvalme (oppkast)
- magesmerter
- at maten smaker annerledes
- unormale blodprøver – økt enzymnivå i leveren
- manglende matlyst
- diaré
- unormale blodprøver – økt kreatininnivå i blodet
- pustevansker
- svimmelhet
- solbrenthet
- halsbrann
- utslett

**Vanlige** (kan ramme opp til 1 av 10 personer)

- høyt kolesterolnivå
- fordøyelsesbesvær
- dehydrering
- kløe

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- rødhet, hevelse, og smerter i håndflatene og/eller fotsålene
- røde flekker på huden

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Rubraca

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rubraca

- Virkestoff er rukaparib.

Rubraca 250 mg filmdrasjerte tablett:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder rukaparibkamsylat tilsvarende 200 mg rukaparib.

Rubraca 250 mg filmdrasjerte tablett:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder rukaparibkamsylat tilsvarende 250 mg rukaparib.

Rubraca 300 mg filmdrasjerte tablett:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder rukaparibkamsylat tilsvarende 300 mg rukaparib.

- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettinnhold: MikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (type A), kolloidal vannfri silika og magnesiumstearat.
  - Tablettedrasjering:
    - Rubraca 200 mg filmdrasjerte tablett  
Polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 4000 (E1521), talkum (E553b), briljantblå FCF (E133) og indigokarmin (E132).
    - Rubraca 250 mg filmdrasjerte tablett  
Polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 4000 (E1521) og talkum (E553b).
    - Rubraca 300 mg filmdrasjerte tablett  
Polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), makrogol 4000 (E1521), talkum (E553b) og gul jernoksid (E172).

### Hvordan Rubraca ser ut og innholdet i pakningen

- Rubraca 200 mg filmdrasjerte tablett er blå, runde, filmdrasjerte tablett med "C2" merket på den ene siden.
- Rubraca 250 mg filmdrasjerte tablett er hvite, diamantformede, filmdrasjerte tablett med "C25" merket på den ene siden.
- Rubraca 300 mg filmdrasjerte tablett er gule, ovale, filmdrasjerte tablett med "C3" merket på den ene siden.

Rubraca leveres i plastbokser. Hver boks inneholder 60 filmdrasjerte tablett.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Clovis Oncology Ireland Ltd.  
Regus Dublin Airport  
Skybridge House – Dublin Airport  
Swords

County Dublin  
K67 P6K2, Irland

**Tilvirker**

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

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.