

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rubraca 200 mg tabletki powlekane
Rubraca 250 mg tabletki powlekane
Rubraca 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rubraca 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 200 mg rukaparybu.

Rubraca 250 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 250 mg rukaparybu.

Rubraca 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 300 mg rukaparybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Rubraca 200 mg tabletkę powlekana

Niebieska, okrągła tabletkę powlekana o średnicy 11 mm, z wytłoczonym napisem „C2”.

Rubraca 250 mg tabletkę powlekana

Biała tabletkę powlekana w kształcie rombu o wymiarach 11 x 15 mm, z wytłoczonym napisem „C25”.

Rubraca 300 mg tabletkę powlekana

Żółta, owalna tabletkę powlekana o wymiarach 8 x 16 mm, z wytłoczonym napisem „C3”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rubraca jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Produkt leczniczy Rubraca jest wskazany do stosowania jako monoterapia w leczeniu wrażliwego na

związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów, pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami BRCA w komórkach linii zarodkowej i (lub) komórkach somatycznych u dorosłych pacjentek, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie rukaparybem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Wykrywanie mutacji BRCA

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rubraca w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z nawrotowym i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego (EOC, ang. *epithelial ovarian cancer*), nowotworem złośliwym jajowodu (FTC, ang. *fallopian tube cancer*) lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej (PPC, ang. *primary peritoneal cancer*) z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny nie ma konieczności wykonywania badań w kierunku mutacji genów BRCA.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rubraca w leczeniu nawrotowego lub postępującego EOC, FTC lub PPC u pacjentki należy potwierdzić obecność predysponujących mutacji zarodkowych lub somatycznych genu podatności na raka piersi 1 (breast cancer 1, BRCA1) lub genu podatności na raka piersi 2 (breast cancer 2, BRCA2) z użyciem walidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 600 mg rukaparybu dwa razy na dobę, co daje całkowitą dawkę dobową 1200 mg, do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych działań toksycznych.

W ramach leczenia podtrzymującego pacjentki powinny rozpoczynać przyjmowanie produktu Rubraca nie później niż 8 tygodni od zakończenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Jeżeli pacjentka zwymiotuje po przyjęciu produktu leczniczego Rubraca, nie powinna ponownie przyjmować dawki, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna wznowić przyjmowanie produktu leczniczego Rubraca od kolejnej zaplanowanej dawki.

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Działania niepożądane można opanować poprzez przerwanie leczenia i (lub) redukcję dawki w przypadku działań o nasileniu umiarkowanym do silnego (tj. stopień 3. lub 4. wg CTCAE) takich jak neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

We wczesnej fazie leczenia występuje zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] i (lub) aminotransferaza alaninowa [AlAT]) i zazwyczaj ma ono charakter przemijający. Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT stopnia 1.-3. można opanować bez zmiany dawki rukaparybu lub za pomocą modyfikacji leczenia (przerwanie leczenia i (lub) redukcja dawki). Reakcje stopnia 4 wymagają modyfikacji leczenia (patrz Tabela 2).

Inne niehematologiczne działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do silnego, takie jak nudności i wymioty, można opanować poprzez przerwanie leczenia i (lub) redukcję dawki, jeżeli nie będą one odpowiednio kontrolowane za pomocą właściwego leczenia objawowego.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki

Zmniejszenie dawki	Dawka
Dawka początkowa	600 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 300 mg dwa razy na dobę)
Pierwsze zmniejszenie dawki	500 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 250 mg dwa razy na dobę)
Drugie zmniejszenie dawki	400 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 200 mg dwa razy na dobę)
Trzecie zmniejszenie dawki	300 mg dwa razy na dobę (jedna tabletki 300 mg dwa razy na dobę)

Tabela 2. Postępowanie w przypadku podwyższenia aktywności AspAT/AlAT w trakcie stosowania niniejszego produktu leczniczego

Stopień podwyższenia aktywności AspAT/AlAT	Postępowanie
Stopień 3. bez innych objawów niewydolności wątroby	Kontrolować parametry czynności wątroby co tydzień do zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 2 . Kontynuować stosowanie rukaparybu, jeśli stężenie bilirubiny $< \text{GGN}$, a aktywność fosfatazy alkalicznej $< 3 \times \text{GGN}$ Przerwać stosowanie rukaparybu, jeśli w ciągu 2 tygodni nasilenie aktywności AspAT/AlAT nie obniży się do stopnia ≤ 2 , a następnie wznowić jego podawanie w tej samej lub zmniejszonej dawce
Stopień 4.	Przerwać stosowanie rukaparybu, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do stopnia ≤ 2 , a następnie wznowić jego podawanie w zmniejszonej dawce i kontrolować parametry czynności wątroby co tydzień przez 3 tygodnie

Szczególne populacje

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowania dawki początkowej u pacjentek w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkty 4.8 i 5.2). Nie można wykluczyć zwiększonej wrażliwości niektórych pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) na zdarzenia niepożądane. Istnieją nieliczne dane kliniczne dotyczące pacjentek w wieku od 75 lat.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (patrz punkt 5.2). Pacjentki z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją pod kątem zaburzeń czynności wątroby i działań niepożądanych. Brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (tzn. ze stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 -krotność GGN), dlatego stosowanie produktu leczniczego Rubraca u tych pacjentek nie jest zalecane.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2). Brak jest danych klinicznych uzyskanych u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego rukaparyb nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Rukaparyb może być stosowany u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek tylko, jeżeli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Pacjentki z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem czynności nerek i działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rubraca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rubraca jest przeznaczony do stosowania doustnego i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Należy zachować około 12 godzin przerwy pomiędzy przyjmowaniem dawek. Patrz punkt 5.2.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Rubraca nie poddano badaniom pod kątem skuteczności w leczeniu nawrotowego lub postępującego EOC, FTC lub PPC u pacjentek poddawanych wcześniej leczeniu z zastosowaniem inhibitorów PARP. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej populacji pacjentek.

Toksyczność hematologiczna

W trakcie leczenia rukaparybem można zaobserwować przypadki mielosupresji (niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość); zazwyczaj występują one po raz pierwszy po 8-10 tygodniach leczenia rukaparybem. Działania te można opanować za pomocą rutynowego leczenia i (lub) dostosowania dawki w cięższych przypadkach. Zaleca się wykonanie morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rubraca, a następnie co miesiąc; pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rubraca do momentu ustąpienia hematologicznych działań toksycznych wywołanych wcześniejszą chemioterapią (stopień ≤ 1 . wg CTCAE). Należy zastosować leczenie wspomagające i postępowanie zgodne z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji w celu leczenia niedokrwistości i neutropenii. Należy odstawić produkt leczniczy Rubraca lub zmniejszyć jego dawkę zgodnie z Tabelą 1 (patrz punkt 4.2) oraz monitorować morfologię krwi raz w tygodniu do momentu poprawy wyników. Jeżeli po 4 tygodniach liczba krwinek nie zwiększy się do stopnia 1. wg CTCAE lub wyższego, pacjentkę należy skierować do hematologa w celu przeprowadzenia dalszych badań.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

U pacjentek, które przyjmowały rukaparyb, zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML), w tym przypadki zakończone zgonem. Czas trwania leczenia rukaparybem u pacjentek, u których wystąpił MDS/AML, wynosił od mniej niż 1 miesiąca do około 28 miesięcy.

W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjentkę należy skierować do hematologa w celu przeprowadzenia dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. W przypadku potwierdzenia MDS/AML po przeprowadzeniu badań pod kątem toksyczności hematologicznej należy odstawić produkt leczniczy Rubraca.

Nadwrażliwość na światło

U pacjentek leczonych rukaparybem obserwowano nadwrażliwość na światło. Pacjentki powinny unikać bezpośredniego narażenia na światło słoneczne, ponieważ podczas leczenia rukaparybem mogą łatwiej ulegać oparzeniom; podczas przebywania na zewnątrz pacjentki powinny nosić kapelusz i odzież ochronną, a także używać środka ochrony przeciwsłonecznej i balsamu do ust o współczynniku ochrony przed słońcem (SPF) 50 lub większym.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

W związku ze stosowaniem rukaparybu często zgłaszano działania toksyczne na przewód pokarmowy (nudności i wymioty), na ogół łagodne (stopnia 1. lub 2. wg CTCAE), które można opanować poprzez zmniejszenie dawki (patrz Tabela 1) lub odstawienie leczenia. W celu leczenia nudności lub wymiotów można zastosować środki przeciwwymiotne, takie jak antagoniści 5-HT₃, deksametazon, aprepitant i fosaprepitant; można także rozważyć zastosowanie ich profilaktycznie (tzn. zapobiegawczo) przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rubraca. Ważne, aby w sposób proaktywny postępować w przypadku tych zdarzeń, aby nie dopuścić do bardziej nasilonych nudności lub wymiotów mogących powodować powikłania, jak odwodnienie i hospitalizacja.

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Produkt leczniczy Rubraca może uszkodzić płód w przypadku podawania go kobietom w ciąży, w związku z mechanizmem działania tego produktu i wnioskami z badań na zwierzętach. W badaniu nad rozrodczością zwierząt, podawanie rukaparybu ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy spowodowało toksyczne działanie na zarodek i płód przy ekspozycji niższej niż w przypadku pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dla człowieka w wysokości 600 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.3).

Ciąża lub antykoncepcja

Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce produktu leczniczego Rubraca (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Substancje pomocnicze

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na rukaparyb

Nie zidentyfikowano enzymów odpowiedzialnych za metabolizm rukaparybu. Na podstawie danych *in vitro*, w metabolizmie rukaparybu uczestniczą enzymy CYP2D6 i w mniejszym stopniu CYP1A2 i CYP3A4. Choć metabolizowanie rukaparybu w przypadku *in vitro* za pośrednictwem CYP3A4 przebiegało powoli, nie można wykluczyć istotnego wpływu CYP3A4 *in vivo*. W przypadku równoległego stosowania silnych inhibitorów induktorów CYP3A4 należy zachować ostrożność.

In vitro, wykazano, że rukaparyb jest substratem glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Nie można wykluczyć skutków inhibitorów glikoproteiny P oraz inhibitorów BCRP na PK rukaparybu. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania rukaparybu wraz z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami glikoproteiny P.

Wpływ rukaparybu na inne produkty lecznicze

W ramach badań interakcji produktu leczniczego z udziałem pacjentek onkologicznych oceniano działanie rukaparybu w stanie stacjonarnym w dawce 600 mg dwa razy na dobę na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP i glikoproteiny P po zastosowaniu pojedynczych dawek doustnych wrażliwych substancji próbnych (odpowiednio kofeina, S-warfaryna, omeprazol, midazolam, rosuwastatyna i digoksyna). Badano też wpływ rukaparybu na farmakokinetykę dwuskładnikowego doustnego leku antykoncepcyjnego (etynyloestradiol + lewonorgestrel). Z danych wynika, że rukaparyb jest umiarkowanym inhibitorem CYP1A2 i łagodnym inhibitorem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A. Ponadto rukaparyb w minimalnym stopniu hamuje glikoproteinę P i w niskim

stopniu BCRP w jelicie.

Substraty CYP1A2

Rukaparyb nie wykazał wpływu na C_{max} kofeiny, ale umiarkowanie zwiększał AUC_{inf} kofeiny (2,55-krotnie) (90% CI: 2,12, 3,08). W przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP1A2, zwłaszcza leków o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tizanidyna, teofilina), można rozważyć dostosowanie dawki przy zapewnieniu odpowiedniego monitorowania klinicznego.

Substraty CYP2C9

Rukaparyb odpowiednio zwiększał C_{max} S-warfaryny 1,05-krotnie (90% CI: 0,99 do 1,12) i AUC_{0-96h} 1,49-krotnie (90% CI: 1,40 do 1,58). W przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych będących substratami CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna, fenytoina), można rozważyć dostosowanie dawki, o ile będzie to wskazane klinicznie. Należy zachować ostrożność i rozważyć dodatkowe monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) po jednoczesnym podawaniu warfaryny i monitorowanie stężenia terapeutycznego fenytoiny, jeśli jest ona stosowana jednocześnie z rukaparybem.

Substraty CYP2C19

Rukaparyb zwiększał C_{max} omeprazolu 1,09-krotnie (90% CI: 0,93 do 1,27) i AUC_{inf} 1,55-krotnie (90% CI: 1,32 do 1,83). Prawdopodobieństwo ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych reakcji w związku z jednoczesnym podawaniem inhibitorów pompy protonowej (proton pump inhibitor, PPI) jest niewielkie (patrz punkt 5.2). Nie uważa się za konieczne dostosowania dawki w przypadku jednocześnie stosowanych produktów leczniczych będących substratami CYP2C19.

Substraty CYP3A

Rukaparyb zwiększał C_{max} midazolamu 1,13-krotnie (90% CI: 0,95 do 1,36) i AUC_{inf} 1,38-krotnie (90% CI: 1,13 do 1,69). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych będących substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanil, astemizol, cyzapryd, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus, terfenadyna). Można rozważyć dostosowanie dawki, o ile będzie to wskazane klinicznie na podstawie obserwowanych zdarzeń niepożądanych.

Doustne leki antykoncepcyjne

Rukaparyb zwiększał C_{max} etynyloestradiolu 1,09-krotnie (90% CI: 0,94 do 1,27) i AUC_{last} 1,43-krotnie (90% CI: 1,15 do 1,77). Rukaparyb zwiększał C_{max} lewonorgestrelu 1,19-krotnie (90% CI: 1,00 do 1,42) i AUC_{last} 1,56-krotnie (90% CI: 1,33 do 1,83). W przypadku jednoczesnego stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych nie zaleca się modyfikowania dawki.

Substraty BCRP

Rukaparyb zwiększał C_{max} rosuwastatyny 1,29-krotnie (90% CI: 1,07 do 1,55) i AUC_{inf} 1,35-krotnie (90% CI: 1,17 do 1,57). W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących substratami BCRP nie zaleca się modyfikowania dawki.

Substraty glikoproteiny P

Rukaparyb nie wykazał wpływu na C_{max} digoksyny, ale minimalnie zwiększał AUC_{0-72h} (1,20-krotnie) (90% CI: 1,12 do 1,29). Nie zaleca się dostosowania dawki w przypadku jednocześnie stosowanych produktów leczniczych będących substratami glikoproteiny P.

Interakcje rukaparybu z innymi enzymami i transporterami oceniano *in vitro*. Rukaparyb jest słabym inhibitorem CYP2C8, CYP2D6 i UGT1A1. Rukaparyb zmniejszał ilość CYP2B6 w ludzkich hepatocytach w stężeniach istotnych klinicznie. Rukaparyb jest silnym inhibitorem MATE1 i MATE2-K, umiarkowanym inhibitorem OCT1 i słabym inhibitorem OCT2. Jako że hamowanie tych transporterów może zmniejszyć wydalanie metforminy z moczem i zmniejszyć wychwyt metforminy w wątrobie, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metforminy z rukaparybem. Znaczenie kliniczne hamowania UGT1A1 przez rukaparyb nie jest jasne. Podczas podawania rukaparybu wraz z substratami UGT1A1 (np. irynotecan) pacjentom z UGT1A1*28 (słaby metabolizer) należy zachować ostrożność w związku z możliwym wzrostem ekspozycji na SN-38

(aktywny metabolit irynotecanu) i powiązaną toksyczność.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa lub antykoncepcja u kobiet

Kobietom zdolnym do posiadania potomstwa należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę podczas stosowania rukaparybu. Pacjentkom należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki rukaparybu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak jest danych lub istnieją bardzo nieliczne dane na temat stosowania rukaparybu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Rukaparyb, ze względu na swój mechanizm działania i na podstawie danych przedklinicznych, może uszkadzać płód w przypadku przyjmowania go przez kobietę w ciąży. Produktu leczniczego Rubraca nie należy przyjmować w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia za pomocą rukaparybu. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania rukaparybu do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy rukaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Produktu leczniczego Rubraca nie wolno stosować w okresie karmienia piersią.

Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią w związku z przyjmowaniem przez ich matki rukaparybu, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem leczniczym Rubraca i przez 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej jego dawki (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak jest danych dotyczących działania rukaparybu na płodność u ludzi. W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach, nie można wykluczyć wpływu na płodność w związku ze stosowaniem rukaparybu (patrz punkt 5.3). Ponadto, w związku ze swoimi mechanizmami działania, rukaparyb może wpływać na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rubraca wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn u pacjentek, które podczas leczenia produktem leczniczym Rubraca zgłaszają zmęczenie, nudności lub zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa stosowania

Całościowy profil bezpieczeństwa stosowania rukaparybu oparto na danych pochodzących od 937 pacjentek uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących stosowania rukaparybu w monoterapii w leczeniu nowotworów złośliwych jajnika.

Działania niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentek otrzymujących rukaparyb obejmowały: nudności, zmęczenie lub osłabienie, wymioty, niedokrwistość, ból brzucha, zaburzenia odczuwania smaku, podwyższenie aktywności AlAT, podwyższenie aktywności AspAT, zmniejszony apetyt,

biegunkę, małopłytkowość i podwyższone stężenie kreatyniny. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 5\%$ pacjentek obejmowały niedokrwistość (23%), podwyższenia aktywności AlAT (10%), zmęczenie lub osłabienie (10%), neutropenię (8%), małopłytkowość (6%) i nudności (5%). Jedynym poważnym działaniem niepożądanym występującym u $> 2\%$ pacjentek była niedokrwistość (5%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej powodowały zmniejszenie lub przerwanie leczenia, były niedokrwistość (20%), zmęczenie lub osłabienie (18%), nudności (16%), małopłytkowość (15%) i podwyższenie aktywności AspAT lub AlAT (10%). Działania niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leczenia wystąpiły u 10% pacjentek, przy czym działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do trwałego odstawienia leczenia, były małopłytkowość, nudności, niedokrwistość oraz zmęczenie lub osłabienie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) MedDRA z zastosowaniem preferowanych terminów. Częstość występowania działań niepożądanych została określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Podsumowanie działań niepożądanych w tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA

	Działania niepożądane	
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania wszystkich stopni wg CTCAE	Częstość występowania w stopniu 3 i powyżej wg CTCAE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa ^a	Często Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^b , małopłytkowość ^b , neutropenia ^b , Często Leukopenia ^b , limfopenia ^b , gorączka neutropeniczna	Bardzo często Niedokrwistość ^b , Często Małopłytkowość ^b , neutropenia ^b , gorączka neutropeniczna, leukopenia ^b Niezbyt często Limfopenia ^b
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^b Często Hipercholesterolemia ^b , odwodnienie	Często Zmniejszenie łaknienia, odwodnienie Niezbyt często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^b , hipercholesterolemia ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zaburzenia smaku, zawroty głowy	Niezbyt często Zaburzenia smaku, zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Duszność	Często Duszność

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha	Często Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha Niezbyt często Niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^b	Często Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Niezbyt często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka Często Wysypka grudkowo-plamista, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, rumień	Niezbyt często Reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie ^c , gorączka	Często Zmęczenie ^c Niezbyt często gorączka

^a Częstość występowania MDS/AML jest oparta na całej populacji 1321 pacjentek, które otrzymały po jednej dawce doustnej rukaparybu.

^b Obejmuje wyniki badań laboratoryjnych

^c Obejmuje zmęczenie, osłabienie i ospałość

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Następujące hematologiczne działania niepożądane wszystkich stopni wg CTCAE: niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia zostały zgłoszone odpowiednio u 42%, 26% i 16% pacjentek. Małopłytkowość i niedokrwistość prowadziły do przerwania leczenia odpowiednio u 1,8% i 2,1% pacjentek. Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego wg CTCAE wystąpiły u 23% (niedokrwistość), 8% (neutropenia) i 6% (małopłytkowość) pacjentek. Początek działań niepożądanych w postaci mielosupresji stopnia 3. lub wyższego następował zazwyczaj na późniejszym etapie leczenia (po 2 miesiącach lub później). Minimalizacja ryzyka i postępowanie, patrz punkt 4.4.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

MDS/AML to poważne działanie niepożądane, które wystąpiło niezbyt często (0,5%) u pacjentek w okresie leczenia i podczas 28-dniowego okresu obserwacji kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa stosowania oraz często (1,3%) u pacjentek łącznie w okresie leczenia i po nim, w tym w okresie długotrwałej obserwacji kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa stosowania (odsetki te wyliczono dla łącznej populacji oceny bezpieczeństwa stosowania złożonej z 1321 pacjentek, które w dowolnym badaniu klinicznym dotyczącym rukaparybu przyjęły przynajmniej jedną jego dawkę doustnie). W badaniu III fazy przeprowadzonym na potrzeby rejestracyjne (badanie ARIEL 3) częstość pojawiania się MDS/AML w trakcie leczenia u pacjentek, które otrzymywały rukaparyb, wyniosła 0,8%. Choć u pacjentek otrzymujących placebo nie zgłoszono ani jednego przypadku MDS/AML w trakcie leczenia, to w okresie długotrwałej obserwacji kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa stosowania odnotowano jeden taki przypadek. U wszystkich pacjentek występowały potencjalne czynniki mogące przyczynić się do rozwoju MDS/AML, a we wszystkich przypadkach stwierdzenia MDS/AML pacjentki poddawane były wcześniej chemioterapii opartej na związkach platyny i (lub) leczeniu innymi lekami uszkadzającymi DNA. Sposoby minimalizacji ryzyka i postępowanie, patrz punkt 4.4.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Wymioty i nudności były zgłaszane u odpowiednio 42% i 77% pacjentek i zazwyczaj miały niewielkie nasilenie (stopnia 1. do 3. wg CTCAE). Ból brzucha (określenie zbiorcze obejmujące: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza) były zgłaszane u 40,1% pacjentek leczonych rukaparybem, występowały one jednak bardzo często (33%) również u pacjentek otrzymujących placebo, najprawdopodobniej w związku z chorobą podstawową. Minimalizacja ryzyka i postępowanie, patrz punkt 4.4.

Nadwrażliwość na światło

Nadwrażliwość na światło była zgłaszana u 13% pacjentek jako reakcje skórne o niewielkim nasileniu (stopnia 1. lub 2. wg CTCAE), natomiast reakcje stopnia ≥ 3 . wg CTCAE zgłoszono w przypadku 2 (0,2%) pacjentek. Minimalizacja ryzyka i postępowanie, patrz punkt 4.4.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AST lub ALT) w surowicy

Zdarzenia związane z podwyższeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) były zgłaszane u 38% (wszystkie stopnie nasilenia) i 11% (stopień ≥ 3 . wg CTCAE) pacjentek. Zdarzenia te wystąpiły w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia rukaparybem, były odwracalne i rzadko wiązały się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny. Zwiększenie aktywności ALT stwierdzono u 34,8% (wszystkie stopnie nasilenia) i 9,9% (stopień ≥ 3 . wg CTCAE) pacjentek, zwiększenie aktywności AspAT — u 31,4% (wszystkie stopnie nasilenia) i 2,8% (stopień ≥ 3 . wg CTCAE) pacjentek, a zwiększenie aktywności zarówno ALT, jak i AspAT — u 28,6% (wszystkie stopnie nasilenia) i 2,1% (stopień ≥ 3 . wg CTCAE) pacjentek). Żaden z przypadków wystąpienia tego zdarzenia nie spełniał kryteriów tzw. reguły Hy'a, dotyczącej polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku zwiększenia aktywności AspAT lub ALT może być konieczne zastosowanie przerwy w leczeniu i (lub) obniżenie dawki, jak opisano to w tabeli 2 (patrz punkt 4.2). U większości pacjentek możliwe jest kontynuowanie stosowania rukaparybu z modyfikacją leczenia bez niej i uniknięcie kolejnego wystąpienia nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, głównie łagodne lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2. wg CTCAE), było zgłaszane u 20% pacjentek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia rukaparybem. U 4 (0,4%) pacjentek opisano reakcję 3. stopnia wg CTCAE. Zwiększenie stężenia kreatyniny podczas leczenia rukaparybem może wynikać z hamowania transporterów nerkowych MATE1 i MATE2-K (patrz punkt 4.5). Takie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy przebiegało bez objawów klinicznych.

Pacjentki w podeszłym wieku

U pacjentek w wieku ≥ 75 lat częstość występowania niektórych działań niepożądanych, mianowicie zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi (32%), zawrotów głowy (20%), świądu (15%) i zaburzeń pamięci (4%), była większa niż u pacjentek w wieku < 75 lat (odpowiednio 18%, 15%, 9% i 1%).

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr wynoszący 30–59 ml/min) obserwowano wyższe częstości niektórych działań niepożądanych, mianowicie niedokrwistości 3. lub 4. stopnia (31%), małopłytkowości 3. lub 4. stopnia (12%) i zmęczenia lub osłabienia 3. stopnia (15%), niż u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr wynoszący > 59 –80 ml/min) lub bez zaburzeń czynności nerek (CLcr > 80 ml/min) (odpowiednio: 21%, 55 i 8%).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań pod kątem farmakokinetyki rukaparybu u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma żadnego swoistego leczenia, które należałoby zastosować po przedawkowaniu produktu leczniczego Rubraca, a objawy przedawkowania nie zostały określone. Przy podejrzeniu przedawkowania lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XK03

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. *Badania in vitro* wykazały, że toksyczność wywołana przez rukaparyb wiąże się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zablokowaniem kompleksów PARP-DNA, co skutkuje zwiększeniem uszkodzenia DNA, apoptozą i śmiercią komórki.

Rukaparyb wykazał aktywność przeciwnowotworową *in vitro* i *in vivo* w liniach komórek z mutacją BRCA na drodze mechanizmu znanego pod nazwą syntetycznej letalności, zgodnie z którym do śmierci komórki konieczna jest utrata dwóch szlaków naprawy DNA. Zwiększoną cytotoksyczność i aktywność przeciwnowotworową pod wpływem rukaparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych z niedoborami w zakresie genów *BRCA1/2* i innych genów naprawy DNA. Na mysich modelach nowotworów ludzkich (przeszczepy ksenogeniczne) z niedoborem i bez niedoboru w zakresie genów *BRCA* wykazano, że rukaparyb hamuje wzrost tych nowotworów.

Skuteczność kliniczna

Leczenie podtrzymujące w nawrotowych nowotworach złośliwych jajnika

Skuteczność rukaparybu oceniano w wielośrodkowym badaniu klinicznym ARIEL3, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym 564 pacjentki z nawrotowym EOC, FTC lub PPC i odpowiedzią na chemioterapię pochodnymi platyny zrandomizowano (w stosunku 2 : 1) do grupy otrzymującej produkt leczniczy Rubraca w postaci tabletek w dawce 600 mg doustnie dwa razy na dobę (n = 375) i grupy otrzymującej placebo (n = 189). Leczenie kontynuowano do momentu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. U wszystkich pacjentek w ostatniej chemioterapii pochodnymi platyny uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) ze stężeniem antygenu nowotworowego 125 (CA-125) poniżej górnej granicy normy (GGN). Pacjentki randomizowano w ciągu 8 tygodni od ukończenia chemioterapii pochodnymi platyny, a w okresie tym nie było dozwolone stosowanie żadnego leczenia podtrzymującego. Pacjentki nie mogły też wcześniej otrzymywać rukaparybu ani żadnych innych inhibitorów PARP. Randomizacja była stratyfikowana według najlepszej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię pochodnymi platyny (całkowita wobec częściowej), czas do wystąpienia progresji choroby po zakończeniu przedostatniej chemioterapii pochodnymi platyny (6 do 12 miesięcy wobec >12 miesięcy) oraz status biomarkerów nowotworowych [tBRCA, niedobór rekombinacji homologicznej poza genami BRCA (nbHRD, ang. *non-BRCA homologous recombination deficiency*) i ujemny wynik oznaczenia biomarkerów].

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany przez badacza (invPFS, ang. *investigator-assessed progression-free survival*) według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1. Jednym z

kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności był PFS oceniany przez niezależną komisję radiologiczną nieznającą przydziału do grup (BIR, ang. *blinded independent radiology*).

Średnia wieku pacjentek otrzymujących rukaparyb wynosiła 61 lat (zakres: 36 do 85); większość (80%) pacjentek było rasy białej, a u wszystkich stan sprawności na skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) został oceniony na 0 lub 1. Ognisko pierwotne u większości pacjentek znajdowało się w jajniku (84%); u większości pacjentek (95%) utkanie nowotworu było surowicze, a u 4% pacjentek — endometrioidalne. Wszystkie pacjentki włączone do badania były po co najmniej dwóch chemioterapiach pochodnymi platyny (zakres: 2 do 6), w tym 28% po co najmniej trzech. Odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*) na poprzednią linię leczenia wystąpiła łącznie u 32% pacjentek. Czas przeżycia wolny od progresji choroby po przedostatniej chemioterapii pochodnymi platyny wynosił od 6 do 12 miesięcy u 39% pacjentek, a > 12 miesięcy u 61%. Łącznie 22% pacjentek otrzymujących rukaparyb i 23% pacjentek otrzymujących placebo było wcześniej leczonych bewacyzumabem. Obie badane grupy były ogólnie zrównoważone pod względem parametrów demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby oraz przebiegu dotychczasowego leczenia.

Żadna z tych pacjentek nie była wcześniej leczona inhibitorem PARP. W związku z tym skuteczność produktu Rubraca u pacjentek, które nie otrzymywały uprzednio inhibitora PARP w ramach leczenia podtrzymującego, nie była badana i nie jest możliwe dokonanie w tym zakresie ekstrapolacji dostępnych danych.

Wycinki nowotworu u wszystkich pacjentek (N = 564) zostały przebadane w laboratorium centralnym w kierunku dodatniego statusu HRD, zdefiniowanego jako obecność szkodliwej mutacji nowotworowej w jednym z genów *BRCA* (mutacji tBRCA, ang. *tumour BRCA*) lub dużej utraty heterozygotyczności. Próbkę krwi 94% (186/196) pacjentek z mutacją tBRCA oceniano w laboratorium centralnym przy użyciu testu mutacji zarodkowych genów *BRCA* (mutacji gBRCA, ang. *germline BRCA*). W oparciu o uzyskane wyniki stwierdzono, że u 70% (130/186) pacjentek z mutacjami tBRCA występowała mutacja gBRCA, a u 30% (56/186) mutacja somatyczna jednego z genów *BRCA*.

W badaniu ARIEL3 wykazano statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentek zrandomizowanych do grupy otrzymującej rukaparyb w porównaniu z przypisanymi do grupy placebo – dla populacji ITT, a także w podgrupie HRD i podgrupie tBRCA. Ocena IRR dla populacji ITT potwierdziła główny punkt końcowy. W momencie dokonywania analizy PFS zgromadzone dane dotyczące OS nie były jeszcze wystarczające do przeanalizowania (odnotowanych wówczas było 22% zdarzeń OS). Wyniki oceny skuteczności zestawiono w tabeli 4 i na rycinie 1.

Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności w badaniu ARIEL3

Parametr	Ocena badacza		IRR	
	Rukaparyb	Placebo	Rukaparyb	Placebo
Populacja ITT^a				
Liczba pacjentek	375	189	375	189
Zdarzenia PFS, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	10,8 (8,3; 11,4)	5,4 (5,3; 5,5)	13,7 (11,0; 19,1)	5,4 (5,1; 5,5)
HR (95% CI)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Grupa HRD^c				
Liczba pacjentek	236	118	236	118
Zdarzenia PFS, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
Mediana PFS w miesiącach	13,6 (10,9; 16,2)	5,4 (5,1; 5,6)	22,9 (16,2; nie osiągnięto)	5,5 (5,1; 7,4)
HR (95% CI)	0,32 (0,24; 0,42)		0,34 (0,24; 0,47)	
p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Grupa tBRCA^c				
Liczba pacjentek	130	66	130	66
Zdarzenia PFS, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	16,6 (13,4; 22,9)	5,4 (3,4; 6,7)	26,8 (19,2; nie osiągnięto)	5,4 (4,9; 8,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,16; 0,34)		0,20 (0,13; 0,32)	
p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Grupa z LOH (utrata heterozygotyczności) w genach innych niż BRCA				
Liczba pacjentek	106	52	106	52
Zdarzenia PFS, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	9,7 (7,9; 13,1)	5,4 (4,1; 5,7)	11,1 (8,2; nie osiągnięto)	5,6 (2,9; 8,2)
HR (95% CI)	0,44 (0,29; 0,66)		0,554 (0,35; 0,89)	
p ^b	< 0,0001		0,0135	
Grupa bez LOH w genach innych niż BRCA				
Liczba pacjentek	107	54	107	54
Zdarzenia PFS, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	6,7 (5,4; 9,1)	5,4 (5,3; 7,4)	8,2 (5,6; 10,1)	5,3 (2,8; 5,5)
HR (95% CI)	0,58 (0,40; 0,85)		0,47 (0,31; 0,71)	
p ^b	0,0049		0,0003	

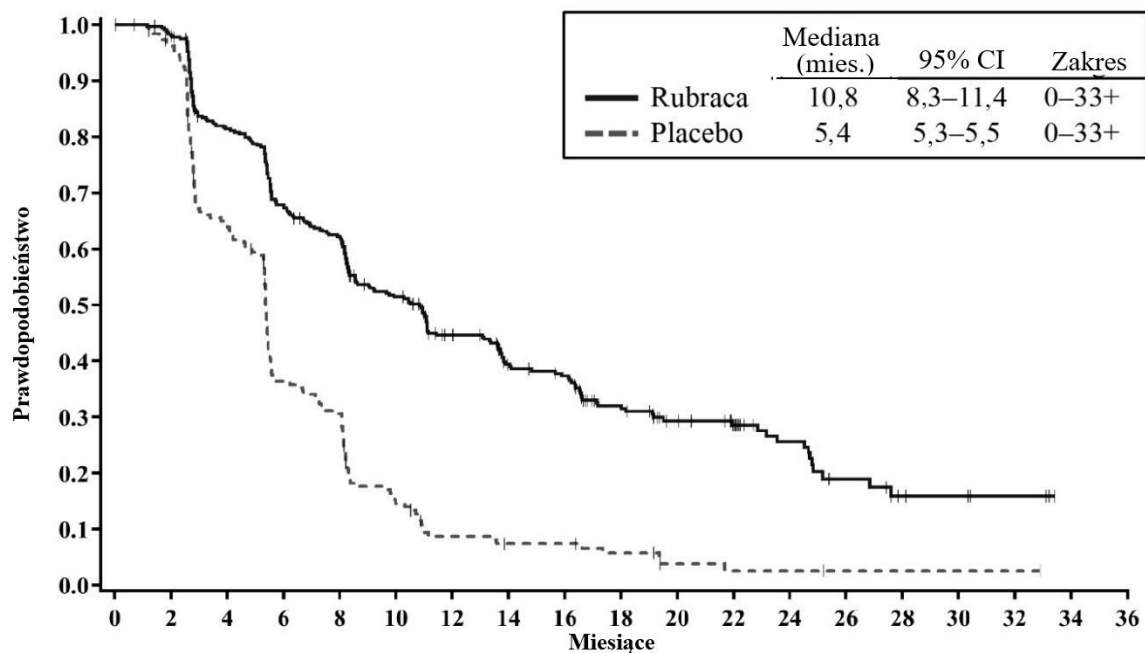
a. Wszystkie zrandomizowane pacjentki

b. Wartość p w teście dwustronnym

c. Grupa HRD obejmowała wszystkie pacjentki ze szkodliwą mutacją zarodkową lub somatyczną jednego z genów *BRCA* lub mutacją inną niż *tBRCA*, której towarzyszyła znaczna utrata heterozygotyczności, stwierdzana w oznaczeniach opracowanych dla tego badania klinicznego (CTA, ang. *clinical trial assay*).

d. Grupa *tBRCA* obejmowała wszystkie pacjentki ze szkodliwą mutacją zarodkową lub somatyczną jednego z genów *BRCA*, stwierdzana w CTA.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przeżyć wolnych od progresji choroby w badaniu ARIEL3 według oceny badacza — populacja ITT



Liczba narażonych (liczba zdarzeń)

Rubraca	375 (0)	279 (65)	207 (130)	128 (186)	89 (205)	44 (222)	26 (226)	6 (234)	3 (234)	0 (234)
Placebo	189 (0)	115 (65)	53 (124)	13 (160)	10 (162)	3 (166)	2 (167)	1 (167)	1 (167)	0 (167)

W populacji wybranej zgodnie z zamiarem leczenia mierzalną chorobę w punkcie początkowym badania stwierdzono u 38% (141/375) pacjentek z grupy otrzymującej rukaparyb i u 35% (66/189) pacjentek z grupy otrzymującej placebo. Analiza eksploracyjna przeprowadzona w tej podgrupie wykazała odpowiedzi u 18% (95% CI: 12%–26%) pacjentek (n = 26) otrzymujących rukaparyb i u 8% (95% CI: 3%–17%) pacjentek (n = 5) z grupy placebo (p = 0,0069 w teście dwustronnym), przy czym całkowitą remisję uzyskano u 10 (7%) pacjentek z grupy otrzymującej rukaparyb.

W populacji tBRCA mierzalną chorobę w punkcie początkowym badania stwierdzono u 31% (40/130) pacjentek z grupy otrzymującej rukaparyb i u 35% (23/66) pacjentek z grupy otrzymującej placebo. Analiza eksploracyjna wykazała odpowiedzi u 38% (95% CI: 23%–54%) pacjentek (n = 15) otrzymujących rukaparyb i u 9% (95% CI: 1%–28%) pacjentek (n = 2) otrzymujących placebo (p = 0,0055 w teście dwustronnym), przy czym całkowitą remisję uzyskano u 7 (18%) pacjentek z grupy otrzymującej rukaparyb.

Leczenie nowotworów złośliwych jajnika z mutacją BRCA po 2 lub większej liczbie chemioterapii
Skuteczność rukaparybu badano u 106 pacjentek w 2 wieloośrodkowych, prowadzonych w jednej grupie metodą otwartej próby badaniach, Study 10 i ARIEL2, z udziałem pacjentek z zaawansowanym, pochodzenia nabłonkowego, rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją BRCA, u których nastąpiła progresja po 2 lub większej liczbie wcześniejszych chemioterapii (populacja analizowana pod kątem pierwszorzędnego wskaźnika oceny skuteczności). Badania histologiczne wykazały, że u 91,5% pacjentek występował wysoce surowiczy nowotwór, u 2,8% nowotwór endometrioidalny, a u 4,7% nowotwór o histologii mieszanej. Z obu badań wyłączono osoby, które uprzednio stosowały inhibitory PARP. Mutację BRCA określono na podstawie lokalnych badań w przypadku niektórych pacjentek w momencie ich włączenia do badania. Centralne badanie pod kątem mutacji BRCA wykonano retrospektywnie po włączeniu pacjentek. Wszystkie 106 pacjentek przyjmowało rukaparyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę. Kryterium wykluczenia była hospitalizacja z powodu niedrożności jelit w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Pierwszorzędnym kryterium oceny skuteczności w obu badaniach był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (objective response rate, ORR) oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych RECIST wersja 1.1. Przeprowadzono także analizę przeżycia wolnego od progresji choroby (progression-free survival, PFS).

Cechy populacji w badaniu Study 10 z udziałem 42 pacjentek były następujące: mediana wieku 57 lat (w przedziale od 42 do 84 lat), rasa biała (83%), stan sprawności ogólnej według ECOG 0 (62%) lub 1 (38%), niskozróżnicowany rak jajnika (100%), 3 lub więcej wcześniejszych linii chemioterapii (36%), mediana czasu od rozpoznania raka jajnika 43 miesiące [zakres: 6 -178], mediana odstępu czasu wolnego od progresji od ostatniego leczenia platyną 8,0 miesiące [zakres: 6,0 - 116,4].

Cechy populacji w badaniu ARIEL2 z udziałem 64 pacjentek były następujące: mediana wieku 60 lat (w przedziale od 33 do 80 lat), rasa biała (75%), stan sprawności ogólnej według ECOG 0 (61%) lub 1 (39%), niskozróżnicowany rak jajnika (100%), 3 lub więcej wcześniejszych linii chemioterapii (78%), mediana czasu od rozpoznania raka jajnika (53 miesiące [zakres: 22-197]), mediana odstępu czasu wolnego od progresji od ostatniego leczenia platyną (7,6 miesiące [zakres: 0,7-26,5]).

Populacja analizowana pod kątem pierwszorzędowego wskaźnika oceny skuteczności w większości obejmowała pacjentki z rakiem jajnika: wrażliwym na związki platyny (n=79, 74,5%), pozostałe pacjentki chorowały na raka opornego na związki platyny (n=20, 18,9%) lub niewrażliwego na związki platyny (n=7, 6,6%). Obejmowała ona pacjentki z mutacją zarodkową BRCA (n=88, 83,0%) lub z mutacją somatyczną BRCA (n=18, 17,0%).

W podziorze pacjentek z rakiem jajnika wrażliwym na związki platyny okres czasu wolny od progresji choroby, licząc od podania ostatniej dawki związku platyny, wynosił $\geq 6 - 12$ miesięcy dla 55 (69,6%) pacjentek i > 12 miesięcy dla 24 (30,4%) pacjentek. Pacjentki z rakiem jajnika wrażliwym na związki platyny otrzymały uprzednio 2 (n=47, 59,5%), 3 (n=28, 35,4%) lub > 3 (n=4, 5,1%) linie chemioterapii opartej na związkach platyny. Proporcja pacjentek z rakiem jajnika wrażliwym na związki platyny z mutacją zarodkową BRCA i mutacją somatyczną BRCA była porównywalna do populacji analizowanej pod kątem pierwszorzędowego wskaźnika oceny skuteczności, wynosząc odpowiednio n=66 (83,5%) i n=13, 16,5%.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane od wszystkich pacjentek poddanych leczeniu podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5. Podsumowanie wyników dotyczących pierwszorzędowych wskaźników oceny skuteczności u pacjentek z rakiem jajnika z mutacją BRCA, które przyjmowały rukaparyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę i dwa lub więcej wcześniejszych schematów chemioterapii na podstawie oceny odpowiedzi przez badacza

	Pierwszorzędowy wskaźnik oceny skuteczności N=106	Wrażliwość na związki platyny N=79
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (objective response rate, ORR)	58	51
n	54,7	64,6
% (95% CI)	(44,8, 64,4)	(53,0, 75,0)
Remisja całkowita %	8,5	10,1
Remisja częściowa %	46,2	54,4
Mediana czasu trwania odpowiedzi ^a – dni (95% CI)	288 (202-392)	294 (224-393)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby – dni (95% CI)	289 (226-337)	332 (255-391)
Liczba obserwacji cenzorowanych (%)	23 (21,7)	19 (24,1)
Mediana czasu przeżycia – miesiące (95% CI)	NA (21,7-NA)	NA (NA-NA)
Liczba obserwacji cenzorowanych (%)	82 (77,4)	68 (86,1)

^a Średni czas odpowiedzi jest ustalany na podstawie danych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź guza według wytycznych RECIST, po leczeniu rukaparybem.

NA: Nie osiągnięto

CI: Przedział ufności

U czterech (5,1%) spośród 79 pacjentek z rakiem wrażliwym na związki platyny najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby. Wartość ORR była podobna u pacjentek z rakiem jajnika z mutacją zarodkową lub somatyczną BRCA i u pacjentek z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2.

ORR, na podstawie niezależnej oceny radiologicznej, w przypadku populacji z rakiem wrażliwym na związki platyny wynosił 42/79, 53,2% (95% CI [41,6-64,5]).

W populacji z rakiem wrażliwym na związki platyny (N=20), ORR, według oceny badacza, wynosił 35,0% (95% CI [15,4, 59,2]), przy czym odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 5,0% i odsetek częściowej odpowiedzi na leczenie wynosił 30,0%. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 196 dni (95% CI [113 – NA]). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 282 dni (95% CI [218-335]), zaś mediana czasu przeżycia 18,8 miesięcy (95% CI [12,9-NA]).

W populacji z rakiem opornym na związki platyny (N=7), nie było pacjentek wykazujących odpowiedź na leczenie. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 162 dni (95% CI [51-223]). Mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta w tej populacji.

Elektrofizjologia serca

Analizę wydłużonego odstępu QTcF przeprowadzono na podstawie danych 54 pacjentek z guzami litymi, którym podawano stałe dawki rukaparybu wynoszące od 40 mg raz na dobę do 840 mg dwa razy na dobę (1,4-krotność zatwierdzonej zalecanej dawki). Przy przewidywanej średniej wielkości stanu ustalonego C_{max} po podaniu rukaparybu w dawce 600 mg dwa razy na dobę, przewidywane wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu z punktem początkowym wyniosło 11,5 msek. (90% CI: 8,77 do 14,2 msek). W związku z tym, zagrożenie wystąpienia klinicznie znaczącego wzrostu odstępu QTcF (tj. > 20 msek) względem punktu wyjściowego jest niskie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zniósła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Rubraca we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w przypadku raka jajnika (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie rukaparybu w osoczu, na podstawie pomiaru C_{max} i AUC, było w przybliżeniu proporcjonalne do dawki w przypadku ocenianych dawek (40 do 500 mg na dobę, 240 do 840 mg dwa razy na dobę). Stan stacjonarny osiągnęto po 1 tygodniu podawania produktu leczniczego. Po wielokrotnym podawaniu dwa razy na dobę, akumulacja na podstawie AUC wynosiła od 3,5 do 6,2-krotności.

Wełnianie

U pacjentek z rakiem, które otrzymywały rukaparyb 600 mg dwa razy na dobę, średnia C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła 1940 ng/ml, a AUC_{0-12h} wynosiło 16900 h-ng/ml, natomiast T_{max} 1,9 godziny. Średnia bezwzględna biodostępność doustna po podaniu doustnym pojedynczej dawki 12 do 120 mg rukaparybu wyniosła 36%. Do tej pory nie określono bezwzględnej biodostępności doustnej dla dawki 600 mg. U pacjentek z nowotworem, po spożyciu posiłku o dużej zawartości tłuszczu C_{max} wzrosło o 20%, AUC_{0-24h} wzrosło o 38%, a T_{max} opóźniło się o 2,5 godziny, w porównaniu ze stosowaniem na czczo. Wpływu posiłku na PK nie uznano za istotny klinicznie. Produkt leczniczy Rubraca można przyjmować podczas posiłków lub pomiędzy nimi.

Dystrybucja

Wiązanie rukaparybu z białkami w ludzkim osoczu w warunkach *in vitro* wynosi 70,2% w stężeniach terapeutycznych. Rukaparyb jest preferencyjnie dystrybuowany do krwinek czerwonych, przy czym stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 1,83. U pacjentek z nowotworem, objętość dystrybucji rukaparybu w stanie stacjonarnym wynosiła od 113 l do 262 l po podaniu pojedynczej dawki dożylniej rukaparybu wynoszącej od 12 mg do 40 mg.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* metabolizm rukaparybu zachodzi głównie przy udziale CYP2D6 i w mniejszym stopniu CYP1A2 oraz CYP3A4. W populacyjnej analizie PK nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pod względem PK wśród pacjentek z różnymi fenotypami CYP2D6 (w tym słabe metabolizery, n=9; średnie metabolizery, n=71; normalne metabolizery, n=76; i ultra-szybkie metabolizery, n=4) lub pacjentem z różnymi fenotypami CYP1A2 (w tym normalne metabolizery, n=28; hiperinduktory, n=136). Wyniki powinny być odczytywane z przeczności, biorąc pod uwagę ograniczone dane odnośnie niektórych podgrup fenotypowych.

Po podaniu doustnym dawki pojedynczej [¹⁴C]-rukaparybu pacjentkom z nowotworami litymi rukaparyb w postaci niezmienionej odpowiedzialny był za 64,0% radioaktywności stwierdzanej w osoczu. Głównymi szlakami metabolizmu rukaparybu były reakcje utleniania, *N*-demetylacji, *N*-metylacji, glukuronidacji i *N*-formylacji. Metabolitem występującym w największych ilościach był M324, będący produktem deaminacji oksydacyjnej rukaparybu, odpowiedzialny za 18,6% radioaktywności stwierdzanej w osoczu. W warunkach *in vitro* M324 wykazywał co najmniej 30-krotnie mniejszą siłę działania wobec PARP-1, PARP-2 i PARP-3 niż rukaparyb. Inne poboczne metabolity rukaparybu odpowiedzialne były za 13,8% radioaktywności stwierdzanej w osoczu. Rukaparyb odpowiedzialny był za 44,9% radioaktywności stwierdzanej w moczu i 94,9% radioaktywności stwierdzanej w kale, M324 odpowiednio za 50,0% i 5,1%.

Eliminacja

Klirens wynosił od 13,9 do 18,4 l/godzinę po podaniu pojedynczej dawki dożylniej rukaparybu wynoszącej 12 mg do 40 mg. Po podaniu doustnym pacjentkom dawki pojedynczej [¹⁴C]-rukaparybu wynoszącej 600 mg całościowy średni odzysk radioaktywności wyniósł 89,3%, przy czym średni odzysk radioaktywności w kale wyniósł 71,9%, a w moczu 17,4% w ciągu 288 godzin od podania dawki znakowanego rukaparybu. Dziewięćdziesiąt procent odzysku radioaktywności w kale uzyskano w ciągu 168 godzin od podania dawki znakowanego rukaparybu. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) rukaparybu wyniósł 25,9 godziny.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W warunkach *in vitro* wykazano, że rukaparyb jest substratem glikoproteiny P i BCRP, ale nie jest substratem transporterów wychwyty nerkowego OAT1, OAT3 i OCT2, ani transporterów nerkowych OAPT1B1 i OATP1B3. Nie można wykluczyć wpływu inhibitorów glikoproteiny P i BCRP na PK rukaparybu.

W warunkach *in vitro* rukaparyb odwracalnie hamował CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A i w mniejszym stopniu CYP2C8, CYP2D6 i UGT1A1. Rukaparyb indukował CYP1A2 i zmniejszał ilość CYP2B6 i CYP3A4 w ludzkich hepatocytach w stężeniach istotnych klinicznie.

W warunkach *in vitro* rukaparyb jest silnym inhibitorem MATE1 i MATE2-K, umiarkowanym inhibitorem OCT1 i słabym inhibitorem OCT2. W stężeniach klinicznych rukaparyb nie hamował pompy eksportu soli kwasów żółciowych (bile salt export pump, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ani OAT3. W warunkach ekspozycji klinicznej nie można całkowicie wykluczyć hamowania MRP4 przez rukaparyb. Nie zaobserwowano interakcji z MRP2 ani MRP3 w warunkach *in vitro* w stężeniach klinicznych rukaparybu, jednak zaobserwowano łagodną dwufazową aktywację i

hamowanie MRP2 i zależne od stężenia hamowanie MRP3 w stężeniach wyższych niż obserwowane C_{max} rukaparybu w osoczu. Znaczenie kliniczne interakcji z MRP2 i MRP3 w jelicie nie jest znane. W warunkach *in vitro* rukaparyb jest inhibitorem BCRP i transporterów napływu glikoproteiny P. Nie zaobserwowano istotnego hamowania glikoproteiny P *in vivo* (punkt 4.5).

Analiza populacyjna PK sugeruje, że równoległe stosowanie PPI raczej nie odnosi klinicznie znaczącego wpływu na PK rukaparybu. Ponieważ w przypadku PPI nie udokumentowano szczegółowo wielkości dawki ani czasu ich stosowania, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie wpływu jednoczesnego podawania rukaparybu i PPI.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Wiek, rasa i masa ciała

Na podstawie analizy PK w populacji nie stwierdzono klinicznie istotnych relacji pomiędzy przewidywaną ekspozycją w stanie stacjonarnym a wiekiem pacjentki, jej rasą i masą ciała. Pacjentki włączone do badania populacyjnego PK miały od 21 do 86 lat (58% < 65 lat, 31% 65-74 lat i 11% > 75 lat), 82% było rasy kaukaskiej, a ich masa ciała wynosiła od 41 do 171 kg (73% miało masę ciała > 60 kg).

Zaburzenia czynności wątroby

Analizę populacyjną PK przeprowadzono w celu dokonania oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na klirens rukaparybu u pacjentek przyjmujących rukaparyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy 34 pacjentkami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita \leq GGN i AspAT > GGN lub bilirubina całkowita > 1,0 do 1,5 razy powyżej GGN i dowolna aktywność AspAT) a 337 pacjentkami z prawidłową czynnością wątroby. W badaniu oceniającym farmakokinetykę rukaparybu u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [N = 8, kryteria klasyfikacji zaburzeń czynności wątroby NCI-ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*); bilirubina całkowita od > 1,5- do \leq 3-krotności GGN)] zaobserwowano o 45% wyższą wartość AUC dla rukaparybu po podaniu pojedynczej dawki 600 mg niż u pacjentek z prawidłową czynnością wątroby (N = 8). Wartości C_{max} i T_{max} w obu grupach były podobne. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu ciężkim (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań rukaparybu u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Analizę populacyjną PK przeprowadzono w celu dokonania oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na klirens rukaparybu u pacjentek przyjmujących rukaparyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę. U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (N=149; CLcr pomiędzy 60 a 89 ml/min, na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (N=76; CLcr pomiędzy 30 a 59 ml/min) stwierdzono AUC w stanie stacjonarnym wyższe o odpowiednio 15% i 33% w porównaniu z pacjentkami z prawidłową czynnością nerek (N=147; CLcr większy niż lub równy 90 ml/min). Nieznana jest charakterystyka farmakokinetyczna rukaparybu u pacjentek z CLcr poniżej 30 ml/min lub pacjentek dializowanych (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksykologia

Wyniki przedklinicznych badań toksykologicznych rukaparybu do podawania doustnego były ogólnie spójne ze zdarzeniami niepożądanymi obserwowanymi podczas badań klinicznych. W trwających do 3 miesięcy badaniach toksyczności po podawaniu dawek wielokrotnych szczurom i małpom, narządami docelowymi były układ pokarmowy, krwiotwórczy i limfatyczny. Wyniki te uzyskano w stężeniach niższych niż obserwowane u pacjentek leczonych zalecanymi dawkami i były one w dużym stopniu odwracalne w ciągu 4 tygodni od zaprzestania leczenia.

W warunkach *in vitro*, IC₅₀ rukaparybu względem ludzkiego genu ether-à-go-go (hERG) wynosiło 22,6 µM, co oznacza wynik około 13 razy wyższy niż C_{max} u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę.

Dożylnie podawanie rukaparybu u szczurów i psów wywołało działania na serce przy wysokim C_{max} (5,4 do 7,3 razy wyższym niż u pacjentów), lecz nie przy niższym C_{max} (1,3 do 3,8 razy wyższym niż u pacjentów). Nie zaobserwowano żadnych działań na serce w przypadku doustnego podawania rukaparybu w badaniach toksyczności powtórnej dawki, przy C_{max} dla rukaparybu na poziomie porównywalnym z zaobserwowanym u pacjentów. Choć po dawkowaniu doustnym nie zaobserwowano żadnych działań na serce, w oparciu o wnioski z badań nad dawkowaniem dożylnym i marginesy bezpieczeństwa nie można wykluczyć działań na serce u pacjentów w przypadku doustnego podawania rukaparybu.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości rukaparybu.

Genotoksyczność

Rukaparyb nie wykazał mutagenności w teście odwrotnej mutacji bakterii (test Ames). Rukaparyb indukował aberracje strukturalne w chromosomach w teście aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodków i płodów szczurów rukaparyb powodował utratę zarodka po implantacji przy ekspozycji około 0,04 razy większej niż wartość AUC u ludzi w zalecanej dawce.

Nie prowadzono badań dotyczących płodności dla rukaparybu. Nie obserwowano wpływu na płodność osobników męskich i żeńskich podczas 3-miesięcznych badań toksyczności ogólnej z udziałem szczurów i psów przy ekspozycji 0,09 do 0,3 razy większej niż wartość AUC u ludzi w zalecanej dawce. Nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia w oparciu o zaobserwowany margines bezpieczeństwa. Dodatkowo, ze względu na swój mechanizm działania rukaparyb może jednak zaburzać płodność u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Rubrica 200 mg tabletki powlekane

Powłoka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Macrogol 4000 (E 1521)
Talk (E 553b)
Błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy (E 133)
Indygokarmin, lak aluminiowy (E 132)

Rubrica 250 mg tabletki powlekane

Powłoka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Macrogol 4000 (E 1521)

Talk (E 533b)

Rubrica 300 mg tabletki powlekane

Powłoka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Macrogol 4000 (E 1521)

Talk (E 533b)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką polipropylenową (PP) z zamknięciem zgrzewanym, zawierająca 60 tabletek. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niezużyty produkt leczniczy lub odpady należy poddać utylizacji zgodnie z wymogami lokalnymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1250/001

EU/1/17/1250/002

EU/1/17/1250/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maja 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwietnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązanie do podjęcia określonych działań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do podjęcia, w terminie określonym poniżej, następujących działań:

Opis	Termin
Badanie skuteczności produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu: Aby przeprowadzić dalszą ocenę skuteczności leczenia podtrzymującego rukaparybem u pacjentek z nawrotowym i cechującym się wysokim stopniem złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej znajdującym się w remisji (częściowej lub całkowitej) w wyniku zastosowania chemioterapii opartej na związkach platyny, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć analizę końcową OS oraz uaktualnione analizy PFS2, czasu przeżycia wolnego od chemioterapii oraz czasu do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego w ramach prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania III fazy z randomizacją CO-338-014.	31 grudnia 2022 r.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Aby dodatkowo potwierdzić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rukaparybu w leczeniu wrażliwego na związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów, pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami BRCA w komórkach linii zarodkowej i (lub) komórkach somatycznych, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki wielośrodkowego, otwartego badania klinicznego fazy III z randomizacją CO-338-043 (ARIEL4) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rukaparybu w porównaniu z chemoterapią w leczeniu raka jajników we wznowie.	Termin: 2. kwartał 2023 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rubraca 200 mg tabletki powlekane
rukaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 200 mg rukaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport
Skybridge House– Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1250/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rubraca 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rubraca 200 mg tabletki
rukaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 200 mg rukaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1250/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rubraca 250 mg tabletki powlekane
rukaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 250 mg rukaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1250/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rubraca 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rubraca 250 mg tabletki
rukaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 250 mg rukaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1250/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rubraca 300 mg tabletki powlekane
rukaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 300 mg rukaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1250/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rubraca 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rubraca 300 mg tabletki
rukaparyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera kamsylan rukaparybu w ilości odpowiadającej 300 mg rukaparybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1250/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Rubraca 200 mg tabletki powlekane
Rubraca 250 mg tabletki powlekane
Rubraca 300 mg tabletki powlekane
rukaparyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rubraca i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rubraca
3. Jak przyjmować lek Rubraca
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rubraca
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rubraca i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rubraca i jak działa

Substancją czynną leku Rubraca jest rukaparyb. Rubraca to lek przeciwnowotworowy, znany także jako „inhibitor PARP (polimerazy poli adenozyne difosforanu-rybozy)”.

Pacjentki ze zmianami (mutacjami) w genach o nazwie BRCA są narażone na rozwój wielu rodzajów nowotworów. Rubraca blokuje enzymu, który uszkodzone DNA w komórkach rakowych, powodując ich śmierć.

W jakim celu stosuje się lek Rubraca

Lek Rubraca stosuje się do leczenia rodzaju raka jajnika. Stosuje się go po tym, jak nowotwór zareagował na wcześniejszą chemioterapię.

Lek Rubraca może być stosowany w leczeniu podtrzymującym bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii, która spowodowała zmniejszenie wielkości nowotworu.

Lek Rubraca może być ponadto stosowany w przypadku progresji nowotworu po chemioterapii, jeśli u pacjentki występuje nieprawidłowość w obrębie jednego z genów *BRCA*.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Rubraca z powodu progresji nowotworu, konieczne będzie wykonanie specjalistycznego badania wykrywającego nieprawidłowości w genach *BRCA*.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rubraca

Kiedy nie stosować leku Rubraca

- Jeśli pacjentka ma uczulenie na rukaparyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka karmi piersią.

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rubraca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rubraca należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Badania krwi

Lekarz lub pielęgniarka wykona badania krwi w celu sprawdzenia liczby krwinek u pacjentki:

- przed leczeniem lekiem Rubraca
- co miesiąc podczas leczenia lekiem Rubraca

Jest to związane z faktem, że produkt leczniczy Rubraca powoduje małą liczbę następujących krwinek:

- krwinki czerwone, krwinki białe lub płytki krwi. Więcej informacji znajduje się w punkcie 4. Objawy przedmiotowe i podmiotowe zmniejszonej liczby krwinek obejmują gorączkę, zakażenie, powstawanie sińców lub krwawienie.
- Mała liczba krwinek może być objawem poważnego problemu ze szpikiem kostnym – takiego jak „zespół mielodysplastyczny” (MDS) lub „ostra białaczka szpikowa” (AML). Lekarz może przebadać szpik kostny pacjentki, aby ocenić ewentualne problemy.

Jeżeli zmniejszona liczba krwinek będzie się utrzymywać przez długi czas, lekarz może także wykonywać badania co tydzień. Lekarz może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Rubraca do momentu poprawy wyników badania liczby krwinek.

Należy unikać bezpośredniego narażenia na światło słoneczne

Podczas leczenia lekiem Rubraca pacjentki mogą łatwiej ulegać oparzeniom słonecznym. Oznacza to, że należy:

- unikać bezpośredniego narażenia na światło słoneczne oraz nie korzystać z solarium podczas leczenia lekiem Rubraca
- nosić ubrania zakrywające głowę, ramiona i nogi
- stosować filtr przeciwsłoneczny i balsam do ust ze współczynnikiem ochrony przed słońcem (SPF) wynoszącym 50 lub wyższym.

Objawy, które należy mieć na uwadze

Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli u pacjentki wystąpią nudności (mdłości), wymioty (zwracanie pokarmu) lub biegunka. Mogą to być objawy wpływu leku Rubraca na żołądek.

Dzieci i młodzież

Leku Rubraca nie należy podawać dzieciom ani młodzieży. Leku tego nie badano w tej grupie wiekowej.

Lek Rubraca a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować. Lek Rubraca może bowiem wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Niektóre leki mogą także wpływać na działanie leku Rubraca.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeżeli pacjent stosuje jeden z następujących leków:

- leki przeciwzakrzepowe, które ułatwiają swobodny przepływ krwi – takie jak warfaryna

- leki przeciwdrgawkowe stosowane do leczenia napadów padaczkowych (drgawek) i padaczki – takie jak fenytoina
- leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi – takie jak rosuwastatyna
- leki na problemy żołądkowe – takie jak cyzapryd, omeprazol
- leki, które hamują układ odpornościowy – takie jak cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus
- leki stosowane w leczeniu migreny i bólu głowy – takie jak dihydroergotamina lub ergotamina
- leki na silny ból – takie jak alfentanyl lub fentanyl
- leki stosowane w leczeniu niekontrolowanych ruchów lub zaburzeń psychicznych – takie jak pimozyd
- leki zmniejszające stężenie cukru we krwi i leczące cukrzycę – takie jak metformina
- leki stosowane w leczeniu nieregularnego rytmu serca – takie jak digoksyna lub chinidyna
- leki stosowane w leczeniu reakcji alergicznych – takie jak astemizol lub terfenadyna
- leki stosowane w celu wywołania snu lub senności – takie jak midazolam
- leki stosowane w celu rozluźnienia mięśni – takie jak tyzanidyna
- leki stosowane w leczeniu astmy – takie jak teofilina

Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

- Nie zaleca się stosowania leku Rubraca w ciąży. Wynika to z faktu, że może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę zaleca się przeprowadzenie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Rubraca.

Karmienie piersią

- Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem Rubraca ani przez dwa tygodnie od przyjęcia jego ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy rukaparyb przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Antykoncepcja

- Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną kontrolę poczęć (antykoncepcję):
 - podczas leczenia lekiem Rubraca oraz
 - przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Rubraca.

Jest to związane z faktem, że rukaparyb może mieć wpływ na nienarodzone dziecko.

- Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą w sprawie najskuteczniejszych metod antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Rubraca może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub używania narzędzi czy maszyn. Należy zachować ostrożność w przypadku zmęczenia lub mdłości (nudności).

Informacje o pozostałych składnikach tego leku

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rubraca

Ten lek należy zawsze przyjmować dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak przyjmować lek

- Zwyczajowa zalecana dawka wynosi 600 mg dwa razy na dobę. Oznacza to łączną dawkę 1200 mg na dobę. W przypadku wystąpienia określonych skutków ubocznych lekarz może zalecić mniejszą dawkę lub tymczasowo przerwać leczenie.
- Lek Rubraca jest dostępny w tabletkach 200 mg, 250 mg lub 300 mg.

Stosowanie leku

- Tabletki należy przyjmować raz rano i raz wieczorem, w odstępie około 12 godzin.
- Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Jeżeli pacjentce będzie niedobrze (będzie wymiotować) po przyjęciu leku Rubraca, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rubraca

Jeżeli pacjent zażyje więcej tabletek, niż jest to zalecane, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Konieczna może być pomoc lekarska.

Pominięcie zastosowania leku Rubraca

- W przypadku opuszczenia dawki leku należy ją pominąć. Następnie należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rubraca

- Lek Rubraca należy przyjmować codziennie, tak długo jak zaleci lekarz.
- Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących skutków ubocznych, ponieważ może Pan/Pani wymagać natychmiastowej pomocy medycznej:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- duszność, zmęczenie, bladość skóry lub szybkie bicie serca – mogą to być objawy zmniejszenia liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- krwawienie lub powstawanie sińców po urazie, utrzymujących się dłużej niż zazwyczaj – mogą to być objawy małej liczby płytek krwi (małopłytkowość)
- gorączka lub za – objawy te mogą sygnalizować małą liczbę białych krwinek (neutropenia)

Pozostałe działania niepożądane to m.in.:

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- mdłości
- zmęczenie
- wymioty
- ból brzucha
- zaburzenia odczuwania smaku
- nieprawidłowe wyniki badania krwi – zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- utrata apetytu
- biegunka
- nieprawidłowe wyniki badania krwi – zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

- trudności z oddychaniem
- zawroty głowy
- oparzenie słoneczne
- zgaga
- wysypka

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób):

- podwyższenie stężenia cholesterolu
- niestrawność
- odwodnienie
- świąd

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- zaczerwienienie, obrzęk i ból wewnętrznej powierzchni dłoni i podeszew stóp
- czerwone plamy na skórze

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio, korzystając z krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Zgłaszanie działań niepożądanych może pomóc w uzyskaniu dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa tego leku.

5. Jak przechowywać lek Rubraca

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie używać leku po upływie terminu ważności widniejącego na butelce i opakowaniu tekturowym za skrótem EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rubraca

- Substancją czynną leku Rubraca jest rukaparyb.

Tabletki powlekane Rubraca 200 mg: każda tabletkę powlekana zawiera rukaparyb w postaci kamsylanu w ilości odpowiadającej 200 mg rukaparybu.

Tabletki powlekane Rubraca 250 mg: każda tabletkę powlekana zawiera rukaparyb w postaci kamsylanu w ilości odpowiadającej 250 mg rukaparybu.

Tabletki powlekane Rubraca 300 mg: każda tabletkę powlekana zawiera rukaparyb w postaci kamsylanu w ilości odpowiadającej 300 mg rukaparybu.

- Pozostałe składniki to:
 - Zawartość tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), krzemionka koloidalna bezwodna oraz magnezu stearynian

- Powłoka tabletki:
Rubraca 200 mg tabletki powlekane:
 Alkohol poliwinylowy (E 1203), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000 (E 1521), talk (E 533b), błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy (E 133) oraz indygoakarmin, lak aluminiowy (E 132).

Rubraca 250 mg tabletki powlekane:
 Alkohol poliwinylowy (E 1203), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000 (E 1521) i talk (E 533b).

Rubraca 300 mg tabletki powlekane:
 Alkohol poliwinylowy (E 1203), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 4000 (E 1521), talk (E 533b) i żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Rubraca i co zawiera opakowanie

- Rubraca 200 mg tabletki powlekane to niebieskie, okrągłe tabletki powlekane z oznaczeniem „C2” na jednej stronie.
- Rubraca 250 mg tabletki powlekane to białe tabletki powlekane w kształcie rombu z oznaczeniem „C25” na jednej stronie.
- Rubraca 300 mg tabletki powlekane to żółte, owalne tabletki powlekane z oznaczeniem „C3” na jednej stronie.

Lek Rubraca jest pakowany w plastikowe butelki. Każda butelka zawiera 60 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

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

Wytwórca

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.