

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rubraca 200 mg filmom obalené tablety
Rubraca 250 mg filmom obalené tablety
Rubraca 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rubraca 200 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 200 mg rukaparibu.

Rubraca 250 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 250 mg rukaparibu.

Rubraca 300 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 300 mg rukaparibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Rubraca 200 mg filmom obalená tableta

Modrá, 11 mm, okrúhla, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „C2“.

Rubraca 250 mg filmom obalená tableta

Biela, 11 x 15 mm, kosoštvorcová, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „C25“.

Rubraca 300 mg filmom obalená tableta

Žltá, 8 x 16 mm, oválna, filmom obalená tableta s vyrazeným označením „C3“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Rubraca je indikovaný ako monoterapia na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s relabujúcim epitelovým karcinómom vaječníkov (EOC), karcinómom vajíčkovodov (FTC) alebo primárnym karcinómom pobrušnice (PPC) vo vysokom štádiu, citlivých na platínu, ktoré vykazujú odpoveď (úplnú alebo čiastočnú) na chemoterapiu na báze platiny.

Rubraca je indikovaná v monoterapii na liečbu dospelých pacientok s vysokým štádiom karcinómu epitelu ovária, vajíčkovodov alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, s

relapsom alebo progresiou, s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré boli liečené najmenej dvoma predchádzajúcimi líniami chemoterapie na báze platiny, a ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu chemoterapiu na báze platiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba rukaparibom sa musí začať a byť podávaná pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používanímprotinádorových liekov.

Zistenie mutácie BRCA

Pred liečbou liekom Rubraca na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s relabujúcim epitelovým karcinómom vaječníkov (EOC), karcinómom vajčkovodov (FTC) alebo primárnym karcinómom pobrušnice (PPC) vo vysokom štádiu, ktoré vykazujú úplnúalebo čiastočnú odpoveď na chemoterapiu na báze platiny, nie je nutné robiť vyšetrenie BRCA.

Pred začatím liečby Rubracou na liečbu relabujúceho alebo progredujúceho EOC, FTC alebo PPC musia mať pacientky potvrdenú zhubnú, germinatívnu alebo somatickú mutáciu v géne rakoviny prsníka 1 (BRCA1) alebo rakoviny prsníka 2 (BRCA2) na základe validovaného testu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 600 mg rukaparibužívaných dvakrát denne, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 200 mg, až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

V prípade udržiavacej liečby majú pacientky zahájiť udržiavaciu liečbu liekom Rubraca najneskôr 8 týždňov po podaní poslednej dávky liečebného režimu na bázy platiny.

Ak pacientka vyvracia dávku Rubracy, nemá opätovne užiť danú dávku, ale má užiť ďalšiu naplánovanú dávku..

Vynechané dávky

Ak pacientka vynechá dávku Rubracy, pokračuje užitím ďalšej naplánovanej dávky.

Úpravy dávkovania v dôsledku nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sa môžu zvládnuť prerušením liečby a/alebo znížením dávky pri stredne závažných až závažných reakciách (t. j. 3. alebo 4. stupeň podľa CTCAE), ako je napríklad neutropénia, anémia a trombocytopenia.

Na začiatku liečby sa môžu vyskytnúť, vo všeobecnosti prechodné, zvýšené hodnotypečeňových transamináz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT)). 1. – 3. stupeň zvýšenia hodnôt AST/ALT je možné zvládnuť bez zmeny v dávkovaní rukaparibu alebo s úpravou liečby (prerušenie a/alebo zníženie dávky). Pri 4. stupni reakcií sa vyžaduje úprava liečby (pozri tabuľku 2).

Ostatné stredne závažné až závažné nehematologické nežiaduce reakcie, ako je nauzea a vracanie je možné zvládnuť prerušením liečby a/alebo znížením dávky, pokiaľ nie sú adekvátne regulované vhodnou symptomatickou liečbou.

Tabuľka č. 1. Odporúčané úpravy dávkovania

Zníženie dávky	Dávka
Počiatočná dávka	600 mg dvakrát denne (dve 300 mg tablety dvakrát denne)
Prvé zníženie dávky	500 mg dvakrát denne (dve 250 mg tablety dvakrát denne)
Druhé zníženie dávky	400 mg dvakrát denne (dve 200 mg tablety dvakrát denne)
Tretie zníženie dávky	300 mg dvakrát denne (jedna 300 mg tableta dvakrát denne)

Tabuľka 2. Liečba zvýšených hodnôt AST/ALT vznikajúcich pri liečbe

Stupeň zvýšených hodnôt AST/ALT	Liečba
Stupeň 3 bez iných známkov poruchy funkcie pečene	Sledujte funkciu pečene každý týždeň až do dosiahnutia stupňa ≤ 2 Pokračujte v liečbe rukaparibom za predpokladu, že je hladina bilirubínu $< \text{HHN}$ a alkalická fosfatáza $< 3 \times \text{HHN}$ Prerušte liečbu, pokiaľ hladina AST/ALT neklesne počas 2 týždňoch na stupeň ≤ 2 , potom opäť zahájte liečbu rukaparibom pri rovnakej alebo zníženej dávke
Stupeň 4	Prerušte podávanie rukaparibu, pokiaľ sa hodnoty nevrátia na stupeň ≤ 2 , potom opäť zahájte liečbu rukaparibom pri zníženej dávke a sledujte funkciu pečene každý týždeň počas 3 týždňov

Špeciálne populácie

Staršie pacientky

U starších pacientok (vo veku ≥ 65 rokov) sa neodporúča upravovať počiatočnú dávku (pozri časť 4.8 a 5.2). Nie je možné vylúčiť vyššiu citlivosť niektorých starších pacientok (vo veku ≥ 65 rokov) na nežiaduce udalosti. Existujú obmedzené klinické údaje u pacientok vo veku 75 a viac rokov.

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava počiatočnej dávky (pozri časť 5.2). U pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je treba starostlivo sledovať funkciu pečene a výskyt nežiaducich účinkov. Neexistujú žiadne klinické údaje u pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene (t.j. hladina celkového bilirubínu > 3 -násobok HHN), preto sa neodporúča podávať rukaparib pacientkam so závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava počiatočnej dávky (pozri časť 5.2). Neexistujú žiadne klinické údaje u pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr nižšia ako 30 ml/min), preto sa neodporúča podávať rukaparib pacientkam so závažnou poruchou funkcie obličiek. Rukaparib sa môže podávať pacientkam so závažnou poruchou funkcie obličiek, iba ak potenciálny prínos prevažuje nad rizikom. Pacientky so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek musia byť dôkladne monitorované s ohľadom na funkciu obličiek a nežiaduce reakcie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rubracy u detí alebo dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Rubraca je určená na vnútorné použitie a môže sa užívať s jedlom alebo bez neho. Dávky sa musia užívať približne s 12-hodinovým odstupom. Pozri časť 5.2.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na rukaparib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť Rubracy ako liečby relabujúceho alebo progredujúceho EOC, FTC alebo PPC nebola skúmaná u pacientok, ktoré boli v minulosti liečené inhibítorom PARP (poly adenosín-difosfát-ribóza polymeráza). Preto sa jej užívanie u tejto populácie pacientok neodporúča.

Hematologická toxicita

Počas liečby rukaparibom môžu byť pozorované udalosti myelosupresie (anémia, neutropénia, trombocytopenia), ktoré sa zvyčajne prvýkrát vyskytnú po 8 - 10 týždňoch liečby rukaparibom. Tieto reakcie sa dajú zvládnuť bežným lekársym ošetrením a/alebo v závažnejších prípadoch úpravou dávkovania. Odporúča sa vyšetrenie kompletného krvného obrazu pred začatím liečby Rubracou a nasledovne každý mesiac. Liečba Rubracou po predchádzajúcej chemoterapii sa u pacientok nemá začať, kým sa nedostaví úprava z hematologickej toxicity (\leq 1. stupeň podľa CTCAE).

Pri liečbe nízkych hodnôt krvného obrazu musí byť implementovaná podporná starostlivosť a dodržiavané postupy zdravotníckeho zariadenia pri liečbe anémie a neutropénie. Liečba Rubracou sa má prerušiť alebo sa majú dávky znížiť podľa Tabuľky č. 1 (pozri časť 4.2) a krvný obraz sa má monitorovať každý týždeň až do jeho úpravy. Ak sa hodnoty po 4 týždňoch neupravujú prinajhoršom na 1. stupeň podľa CTCAE, pacientku je nutné poslať na ďalšie vyšetrenia u hematológa.

Myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia

U pacientok, ktoré užívali rukaparib, boli hlásené myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia (MDS/AML), vrátane prípadov, ktoré boli smrteľné. Trvanie liečby rukaparibom u pacientok, u ktorých sa vyskytol MDS/AML, sa pohybovalo v rozmedzí od menej ako 1 mesiac do približne 28 mesiacov.

Pri podozrení na MDS/AML danú pacientku je nutné poslať na ďalšie vyšetrenia u hematológa vrátane analýzy kostnej drene a odberu vzorky krvi na cytogenetiku. Ak sa po vyšetrení pre pretrvávajúcu hematologickú toxicitu potvrdí MDS/AML, liečba Rubracou sa má prerušiť.

Fotosenzitivita

U pacientok liečených rukaparibom bola pozorovaná fotosenzitivita. Pacientky sa musia vyhýbať priamemu slnečnému žiareniu, pretože počas liečby rukaparibom môže skôr dôjsť k popáleninám. Počas pobytu vonku pacientky musia nosiť klobúk a ochranný odev, používať krém na opaľovanie a balzam na pery s ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sunprotectionfactor, SPF) najmenej 50.

Gastrointestinálne toxicity

Gastrointestinálne toxicity (nauzea a vracanie) sú pri rukaparibe často hlásené, vo všeobecnosti sú nízkého stupňa (1. alebo 2. stupeň podľa CTCAE) a možno ich zvládnuť znížením dávky (pozri Tabuľku č. 1) alebo prerušením liečby. Na liečbu nauzey/vracania sa môžu podávať antiemetiká, ako sú antagonisti 5-HT₃, dexametazón, aprepitant a fosaprepitant, ktorých použitie môže tiež byť zvážené profylakticky, pred začatím podávania Rubracy. Je dôležité tieto príhody proaktívne liečiť, aby nedošlo k výskytu dlhodobých alebo závažnejších príhod nauzey/vracania, ktoré môžu viesť ku vzniku komplikácií, ako je dehydratácia alebo hospitalizácia.

Embryofetálna toxicita

V prípade podania tehotnej žene môže Rubraca poškodiť plod na základe mechanizmu jej účinku a zistení zo štúdií na zvieratách. V štúdiu reprodukcie na zvieratách viedlo podanie rukaparibu gravidným potkanom v období organogenézy k embryofetálnej toxicite pri expozíciách v dávkach nižších, ako sú dávky u pacientok, ktoré dostávajú odporúčanú dávku pre ľudí 600 mg dvakrát denne (pozri časť 5.3).

Gravidita/antikoncepcia

Tehotné ženy musia byť informované o možnom riziku pre plod. Ženy v plodnom veku musia byť upozornené, aby počas liečby a 6 mesiacov od poslednej dávky Rubracy používali účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ženám v plodnom veku sa pred začatím liečby odporúča urobiť

tehotenský test.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na rukaparib

Neboli zistené enzýmy zodpovedné za metabolizmus rukaparibu. Na základe údajov *in vitro* CYP2D6 a v menšom rozsahu CYP1A2 a CYP3A4 preukázali schopnosť metabolizovať rukaparib. Hoci v podmienkach *in vitro* bol metabolizmus rukaparibu prostredníctvom CYP3A4 pomalý, nie je možné vylúčiť významný vplyv CYP3A4 v podmienkach *in vivo*. Pri súbežnom používaní silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A4 je potrebná opatnosť.

In vitro sa preukázalo, že rukaparib je substrátom pre P-gp a BCRP. Účinok inhibítorov P-gp a BCRP na FK rukaparibu nemožno vylúčiť. Pri súbežnom podávaní rukaparibu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi P-gp, sa vyžaduje opatnosť.

Účinok rukaparibu na iné lieky

V štúdiách zameraných na interakciu liekov u pacientok s nádorom sa hodnotili účinky rukaparibu po dosiahnutí rovnovážneho stavu pri podávaní 600 mg dvakrát denne na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP a P-gp pri jednorazovej perorálnej dávke citlivých sond (kofeín, S-warfarín, omeprazol, midazolam, rosuvastatín a digoxín, v príslušnom poradí). Skúmal sa tiež vplyv rukaparibu na farmakokinetiku kombinovanej perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol a levonorgestrel). Podľa údajov rukaparib je stredne silný inhibítor CYP1A2 a mierny inhibítor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A. Rukaparib tiež okrajovo inhibuje P-gp a mierne inhibuje BCRP v čreve.

Substráty pre CYP1A2

Rukaparib nepreukázal žiadne účinky na C_{\max} kofeínu, ale v strednej miere zvýšil hodnotu AUC_{inf} kofeínu 2,55-násobne (90 % CI: 2,12; 3,08). Pri súbežnom podávaní liekov metabolizovaných CYP1A2, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom (napr. tizanidín, teofylín), možno zvážiť úpravu dávkovania na základe vhodného klinického monitorovania.

Substráty pre CYP2C9

Rukaparib zvýšil u S-warfarínu C_{\max} 1,05-násobne (90 % CI: 0,99 až 1,12) a $AUC_{0-96 \text{ h}}$ 1,49-násobne (90 % CI: 1,40 až 1,58), v príslušnom poradí. Pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP2C9 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín, fenytoín), možno zvážiť úpravu dávkovania podľa klinickej indikácie. Je potrebné zvýšiť opatnosť a zvážiť dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR) pri súbežnom podávaní warfarínu a pri monitorovaní liečebnej dávky fenytoínu, v prípade súbežného podávania spolu s rukaparibom.

Substráty pre CYP2C19

Rukaparib zvýšil u omeprazolu C_{\max} 1,09-násobne (90 % CI: 0,93 až 1,27) a AUC_{inf} 1,55-násobne (90 % CI: 1,32 až 1,83). Riziko klinicky relevantného účinku pri súbežnom podávaní inhibítorov protónovej pumpy (protonpumpinhibitor, PPI) je pravdepodobne nízke (pozri časť 5.2). Pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP2C19, nie je potrebná úprava dávkovania.

Substráty pre CYP3A

Rukaparib zvýšil u midazolamu C_{\max} 1,13-násobne (90 % CI: 0,95 až 1,36) a AUC_{inf} 1,38-násobne (90 % CI: 1,13 až 1,69). Odporúča sa zvýšená opatnosť pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú substrátmi pre CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, astemizol, cisaprid, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus, takrolimus, terfenadín). Úpravy dávok sa môžu zvážiť, v prípade klinickej indikácie podľa pozorovaných

nežiaducich reakcií.

Perorálna antikoncepcia

Rukaparib zvýšil u etinylestradiolu C_{\max} 1,09-násobne (90 % CI: 0,94 až 1,27) a AUC_{last} 1,43-násobne (90 % CI: 1,15 až 1,77). Rukaparib zvýšil u levonorgestrelu C_{\max} 1,19-násobne (90 % CI: 1,00 až 1,42) a AUC_{last} 1,56-násobne (90 % CI: 1,33 až 1,83). Pri súbežnom podávaní perorálnej antikoncepcie nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Substráty BCRP

Rukaparib zvýšil u rosuvastatínu C_{\max} 1,29-násobne (90 % CI: 1,07 až 1,55) a AUC_{inf} 1,35-násobne (90 % CI: 1,17 až 1,57). Pri súbežne podávaných liekoch, ktoré sú substrátmi BCRP, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Substráty pre P-gp

Rukaparib nepreukázal žiaden účinok na C_{\max} digoxínu, ale okrajovo zvyšoval hodnotu $AUC_{0-72 \text{ h}}$ 1,20-násobne (90 % CI: 1,12; 1,29). Pri súbežnej podávaných liekoch, ktoré sú substrátmi P-gp, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Interakcia rukaparibu s inými enzýmami a s transportérom bola hodnotená *in vitro*. Rukaparib je slabým inhibítorom CYP2C8, CYP2D6 a UGT1A1. Rukaparib spôsobil reguláciu CYP2B6 smerom nadol v ľudských hepatocytoch v klinicky relevantných expozíciách. Rukaparib je silným inhibítorom MATE1 a MATE2-K, stredne silným inhibítorom OCT1 a slabým inhibítorom OCT2. Nakoľko inhibíciou týchto transportérov by sa mohlo znížiť vylučovanie metformínu obličkami a znížiť vychytávanie metformínu pečeňou, odporúča sa zvýšená opatrnosť pri súbežnom podávaní metformínu spolu s rukaparibom. Klinický význam inhibície UGT1A1 rukaparibom nie je jasný. Pri súbežnom podávaní rukaparibu so substrátmi pre UGT1A1 (napr. irinotekánom) pacientkam s UGT1A1*28 (slabý metabolizér) sa vyžaduje opatrnosť z dôvodu možného zvýšenia expozície SN-38 (aktívnemu metabolituirinotekánu) a s tým súvisiacich toxicít.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia u žien

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby rukaparibom zabránili otehotneniu. Pacientkam sa musí odporučiť používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu 6 mesiacov od užitia poslednej dávky rukaparibu (pozri časť 4.5).

Gravidita

Údaje o použití rukaparibu u gravidných žien nie sú k dispozícii alebo sú obmedzené. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku a predklinických údajov rukaparib môže pri podávaní tehotným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Rubraca sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu rukaparibom. Ženám v plodnom veku sa pred začatím liečby odporúča urobiť tehotenský test.

Dojčenie

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách zamerané na vylučovanie rukaparibu do materského mlieka. Nie je známe, či sa rukaparib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rubraca sa nesmie užívať počas dojčenia.

Dojčenie je počas liečby Rubracou a po dobu 2 týždňov od užitia poslednej dávky kontraindikované z dôvodu pravdepodobného výskytu závažných nežiaducich udalostí u dojčených detí spôsobených Rubracou (pozri časť 4.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch rukaparibu na fertilitu u ľudí. Na základe štúdií vykonaných na zvieratách nemožno vylúčiť vplyv na fertilitu v súvislosti s užívaním rukaparibu (pozri časť 5.3). Rukaparib môže mať vplyv na fertilitu u ľudí aj na základe mechanizmu svojho účinku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rubraca má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientok, ktoré hlásili únavu, nauzeu alebo závraty pri liečbe Rubracou, sa odporúča zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil rukaparibu je založený na údajoch 937 pacientok v klinických skúšaníach u karcinómu vaječníkov liečených monoterapiou rukaparibom.

K nežiaducim reakciám vyskytujúcim sa u $\geq 20\%$ pacientok užívajúcich rukaparib patrili nauzea, únava/asténia, vracanie, anémia, bolesť brucha, dysgeúzia, zvýšené hodnoty ALT, zvýšené hodnoty AST, znížená chuť na jedlo, hnačka, trombocytopénia a zvýšená hladina kreatinínu. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná (1. alebo 2. stupeň).

K nežiaducim reakciám $\geq 3.$ stupňa vyskytujúcim sa u $> 5\%$ pacientok patrili anémia (23 %), zvýšené hodnoty ALT (10 %), únava/asténia (10 %), neutropénia (8 %), trombocytopénia (6 %) a nauzea (5 %).

Jedinou závažnou nežiaducou reakciou vyskytujúcou sa u $> 2\%$ pacientok bola anémia (5 %).

K nežiaducim reakciám, ktoré najčastejšie viedli k zníženiu dávky alebo k prerušeniu liečby, patrila anémia (20 %), únava/asténia (18 %), nauzea (16 %), trombocytopénia (15 %) a zvýšené hodnoty AST/ALT (10 %). Nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby sa vyskytli u 10 % pacientok, pričom trombocytopénia, nauzea, anémia a asténia/únava boli najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k trvalému ukončeniu liečby.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencia nežiaducich reakcií je uvedená podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA (SOC) podľa preferovaného termínu. Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 3. Nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	
	Frekvencia všetkých stupňov podľa CTCAE	Frekvencia od 3. stupňa podľa CTCAE
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté Myelodysplastický syndróm/ akútna myeloidná leukémia ^a	Časté Myelodysplastický syndróm / akútna myeloidná leukémia ^a
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté Anémia ^b , trombocytopénia ^b , neutropénia ^b , Časté Leukopénia ^b , lymfopénia ^b , Febrilná neutropénia	Veľmi časté Anémia ^b Časté Trombocytopénia ^b , neutropénia ^b , febrilná neutropénia, leukopénia ^b Menej časté

		Lymfopénia ^b
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté Znížená chuť na jedlo, zvýšená hladina kreatinínu v krvi ^b Časté Hypercholesterolémia ^b , dehydratácia	Časté Znížená chuť na jedlo, dehydratácia Menej časté Zvýšená hladina kreatinínu v krvi ^b , hypercholesterolémia ^b
Poruchy nervového systému	Veľmi časté Dysgeúzia, závrat	Menej časté Dysgeúzia, závrat
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté Dýchavičnosť	Menej časté Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha	Časté Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha Menej časté Dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté Zvýšená hodnota alanínaminotransferázy / zvýšená hodnota aspartát aminotransferázy Časté Zvýšené hodnoty transamináz ^b	Časté Zvýšená hodnota alanínaminotransferázy / zvýšená hodnota aspartát aminotransferázy Menej časté Zvýšené hodnoty transamináz ^b
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Fotosenzitívna reakcia, vyrážka Časté Makulo-palulárna vyrážka, syndróm palmárno-plantárnejerytrodyzestézie, erytém	Menej časté Fotosenzitívna reakcia, vyrážka, makulo-palulárna vyrážka, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Únava ^c , pyrexia	Časté Únava ^c Menej časté Pyrexia

a Miera MDS/AML vychádza z celkovej súhrnnej populácie 1321 pacientok, ktoré užili jednu perorálnu dávku rukaparibu.

b Vrátane laboratórnych nálezov

c Vrátane únavy, asténie a letargie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologická toxicita

Hematologické nežiaduce reakcie všetkých stupňov podľa CTCAE, ktorými sú anémia, trombocytopénia a neutropénia, boli hlásené u 42 %, 26 % a 16 % pacientok v danom poradí. Pre trombocytopéniu a anémiu a bola liečba prerušená u 1,8 % a 2,1 % pacientok. Nežiaduce reakcie najmenej 3. stupňa podľa CTCAE sa vyskytli u 23 % (anémia), 8 % (neutropénia) a 6 % (trombocytopénia) pacientok. Čas prepuknutia nežiaducich reakcií myelosupresie najmenej 3. stupňa nastal celkovo neskôr počas liečby (najmenej po 2 mesiacoch). Informácie týkajúce sa zmiernenia a

riadenia rizík sú uvedené v časti 4.4.

Myelodysplastický syndróm/ akútna myeloidná leukémia

MDS/AML sú závažné nežiaduce reakcie vyskytujúce sa menej často (0,5 %) u pacientok počas liečby a počas 28-dňového ďalšieho sledovania bezpečnosti a často (1,3 %) u všetkých pacientok, vrátane dlhodobého ďalšieho sledovania bezpečnosti (miera vypočítaná na základe celkovej populácie zameranej na bezpečnosť s počtom 1321 pacientok, ktoré užili najmenej jednu perorálnu dávku rukaparibu vo všetkých klinických štúdiách). V pivotnej štúdii fázy 3 (ARIEL3) bol výskyt MDS/AML počas liečby u pacientok, ktoré užívali placebo, 0,8 %. Hoci počas liečby neboli hlásené žiadne prípady u pacientok liečených placebom, počas dlhodobého sledovania bezpečnosti bol hlásený jeden prípad u pacientky liečenej placebom. Všetky pacientky mali potenciálne prospievajúce faktory k vzniku MDS/AML; všetky tieto pacientky užívali predchádzajúce chemoterapeutické režimy obsahujúce platínu a/alebo iné liečivá poškodzujúce DNA. Informácie týkajúce sa zmiernenia a riadenia rizík sú uvedené v časti 4.4.

Gastrointestinálne toxicity

Vracanie bolo hlásené u 42 % pacientok a nauzea u 77 % pacientok a boli vo všeobecnosti nízkeho stupňa (1. až 3. stupeň podľa CTCAE). U 40,1 % pacientok liečených rukaparibom bola hlásená bolesť brucha (kombinácia výrazov bolesť brucha, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha), ktorá sa však vyskytovala veľmi často (33 %) aj u pacientok liečených placebom, s najväčšou pravdepodobnosťou vo spojení so základným ochorením. Informácie týkajúce sa zmiernenia a riadenia rizík sú uvedené v časti 4.4.

Fotosenzitivita

Fotosenzitivita bola hlásená u 13 % pacientok ako nízky stupeň kožných reakcií (1. alebo 2. stupeň podľa CTCAE) a 2 (0,2 %) pacientkami ako reakcia stupňa ≥ 3 podľa CTCAE. Informácie týkajúce sa zmiernenia a riadenia rizík sú uvedené v časti 4.4.

Zvýšené hladiny aminotransferáz v sére (AST/ALT)

Príhody súvisiace so zvýšenými hladinami alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), boli hlásené u 38 % (všetky stupne) a 11 % (\geq CTCAE stupňa 3) pacientok. Tieto zvýšené hodnoty sa vyskytli do prvých niekoľko týždňov liečby rukaparibom, boli reverzibilné a zriedkavo súviseli so zvýšenou hladinou bilirubínu. Zvýšené hodnoty ALT boli pozorované u 34,8 % (všetky stupne) a 9,9 % (\geq CTCAE stupňa 3) pacientok, zvýšené hodnoty AST u 31,4 % (všetky stupne) a 2,8 % (\geq CTCAE stupňa 3) pacientok a zvýšené hodnoty ALT a AST u 28,6 % (všetky stupne) a 2,1 % (\geq CTCAE stupňa 3) pacientok. Žiadne príhody nespĺňali kritéria Hyova zákona pre liekové poškodenie pečene. Zvýšenie hodnôt AST/ALT môže byť nutné liečiť prerušením liečby alebo znížením dávky, ako je popísané v tabuľke 2 (pozri časť 4.2). Väčšina pacientok mohla pokračovať v liečbe rukaparibom s úpravou liečby alebo bez nej, bez opätovného výskytu LFT abnormalít stupňa ≥ 3 .

Zvýšené hladiny kreatinínu v sére

Zvýšené hladiny kreatinínu v sére, prevažne mierne až mierne závažné (1. alebo 2. stupeň podľa CTCAE), boli hlásené u 20 % pacientok do prvých týždňov liečby rukaparibom. Štyri (0,4 %) pacientky hlásili reakciu stupňa 3 podľa CTCAE. Zvýšené hladiny kreatinínu pri liečbe rukaparibom môžu byť spôsobené inhibíciou renálnych transportérov MATE1 a MATE2-K (pozri časť 4.5). Tieto zvýšené hladiny kreatinínu v sére boli klinicky asymptomatické.

Staršie pacientky

U pacientok vo veku ≥ 75 rokov sa zvýšila frekvencia výskytu niektorých nežiaducich reakcií: zvýšená hladina kreatinínu v krvi (32 %), závraty (20 %), pruritus (15 %) a poruchy pamäti (4 %) boli vyššie než u pacientok vo veku < 75 rokov (18 %, 15 %, 9 % a 1 %).

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

U pacientok so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr nižšia než 30–59 ml/min) došlo k zvýšeniu frekvencie výskytu niektorých nežiaducich príhod: anémia stupňa 3 alebo 4 (31 %), trombocytopenia stupňa 3 alebo 4 (12 %) a únava/asténia stupňa 3 (15 %) boli vyššie než u pacientok

s miernou poruchou funkcie obličiek (CLcr > 59–80 ml/min) alebo normálnou funkciou obličiek (CLcr > 80 ml/min) (21 %, 5 % a 8 %).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na sledovanie farmakokinetiky rukaparibu u pediatrických pacientok.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania Rubracou neexistuje žiadna špecifická liečba a príznaky predávkovania neboli stanovené. V prípade podozrenia na predávkovanie majú lekári prijať všeobecné podporné opatrenia a majú začať symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastické činidlá, ATC kód: L01XK03

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Rukaparib je inhibítor enzýmov poly(ADP-ribózo) polymerázy (PARP) vrátane PARP-1, PARP-2 a PARP-3, ktorá zohráva úlohu pri náprave DNA. V *in vitro* klinických štúdiách sa preukázalo, že cytotoxicita vyvolaná rukaparibom zahŕňa inhibíciu PARP enzymatickej aktivity a blokovanie PARP-DNA komplexov, čo spôsobuje zvýšené poškodenie DNA, apoptózu a bunkovú smrť.

U rukaparibu sa preukázala *in vitro* a *in vivo* protinádorová aktivita v mutantných bunkových líniiach BRCA prostredníctvom mechanizmu známeho ako syntetická letalita, pri ktorej je na bunkovú smrť potrebná strata dvoch dráh opravy DNA. V nádorových bunčných líniiach s deficienciami BRCA 1/2 a iných reparačných génoch DNA bola pozorovaná zvýšená cytotoxicita indukovaná rukaparibom a protinádorová aktivita. Ukázalo sa, že rukaparib znižuje rast nádorov u myšíc modelov xenograftu ľudského karcinómu s deficienciami alebo bez deficiencií BRCA.

Klinická účinnosť

Udržiavacia liečba rekurentného karcinómu vaječníkov

Účinnosť rukaparibu bola skúmaná v dvojito zaslepenom multicentrickom klinickom skúšaní ARIEL3, v ktorom 564 pacientok s rekurentným EOC, FTC alebo PPC, ktoré vykazovali odpoveď na chemoterapiu na báze platiny, bolo randomizovaných (2:1) do skupiny liečenej tabletami lieku Rubraca v dávke 600 mg užívanými perorálne dvakrát denne (n = 375) alebo placebom (n = 189). Pacientky pokračovali v liečbe až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Všetky pacientky dosiahli odpoveď (úplnú alebo čiastočnú) na poslednú chemoterapiu na báze platiny a ich anádorový antigén 125 (CA-125) bol nižší než horná hranica normálu (HHN). Pacientky boli randomizované počas 8 týždňoch po dokončení chemoterapie na báze platiny a intervenčná udržiavacia liečba bola zakázaná. Pacientky nesmeli podstúpiť predchádzajúcu liečbu rukaparibom ani iným inhibítorom PARP. Randomizácia bola stratifikovaná podľa najlepšej odpovedi na poslednú liečbu platinou (úplnú alebo čiastočnú), času do progresie po predposlednej liečbe platinou (6 až ≤ 12 mesiacov a > 12 mesiacov) a stavu nádorových biomarkerov (tBRCA, non-BRCA deficiencia homologickej rekombinácie [nbHRD] a negatívne biomarkery).

Primárnym parametrom účinnosti bolo prežitie bez progresie hodnotenej skúšajúcim (invPFS) podľa

kritérií prehodnotenia odpovedi na liečbu solídnych nádorov (RECIST), verzia 1.1 (v1.1). PFS hodnotené zaslepenou nezávislou rádiológiou (BIR) predstavovalo hlavný sekundárny parameter účinnosti.

Priemerný vek bol 61 rokov (vekový rozsah: 36 až 85 rokov); väčšina pacientok bola beloškého pôvodu (80 %) a všetky pacientky mali výkonnostný stav podľa škály Východnej skupiny pre spoluprácu v onkológii (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG) 0 alebo 1. Primárnym karcinómom bol u väčšiny pacientok ovariálny karcinóm (84 %); väčšina pacientok (95 %) mala seróznú histológiu a 4 % pacientok hlásila endometrioidnú histológiu. Všetky pacientky podstúpili najmenej dve predchádzajúce chemoterapie na báze platiny (rozmedzie: 2 až 6 chemoterapií) a 28 % pacientok podstúpilo najmenej tri predchádzajúce chemoterapie na báze platiny. Celkom 32 % pacientok dosiahlo úplnú odpoveď (CR) na poslednú liečbu. Interval bez progresie do predposlednej liečby platinou bol 6–12 mesiacov u 39 % pacientok a > 12 mesiacov u 61 % pacientok. Predchádzajúca liečbabevacizumabom bola hlásená u 22 % pacientok, ktorým bol podávaný rukaparib, a 23 % pacientok liečených placebom. Skupina s rukaparibom a skupina s placebom sa vyznačovali celkovo dobrou vyváženosťou, čo sa týka demografických údajov, východiskovej charakteristiky ochorenia a anamnézy predchádzajúcej liečby.

Žiadna z pacientok nepodstúpila predchádzajúcu liečbu inhibítorom PARP. Účinnosť lieku Rubraca u pacientok, ktoré podstúpili predchádzajúcu liečbu inhibítorom PARP ako udržiavaciu liečbu, preto nebola skúmaná a nie je možné vykonať extrapoláciu z dostupných údajov.

Vzorky nádorového tkaniva všetkých pacientok (N = 564) boli vyšetrené centrálné za účelom stanovenia HRD (definovanej ako prítomnosť zhubnej mutácie nádoru BRCA [tBRCA] alebo vysokej genómovej straty heterozygotnosti). Vzorky krvi 94 % (186/196) pacientok s tBRCA boli skúmané pomocou krvného vyšetrenia zárodočnej mutácie génov BRCA (gBRCA) v centrálnom laboratóriu. Na základe týchto výsledkov malo 70 % (130/186) pacientok s tBRCA mutáciu gBRCA a 30 % (56/186) pacientok malo somatickú mutáciu BRCA.

Štúdia ARIEL3 vykázala štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientok randomizovaných do skupiny liečenej rukaparibom v porovnaní s placebom u populácie a u podskupín HRD a tBRCA. Hodnotenie IRR u populácie ITT podporilo primárny cieľový parameter. V čase analýzy PFS neboli údaje týkajúci sa OS analyzovateľné (22 % príhod). Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4 a na obrázku 1.

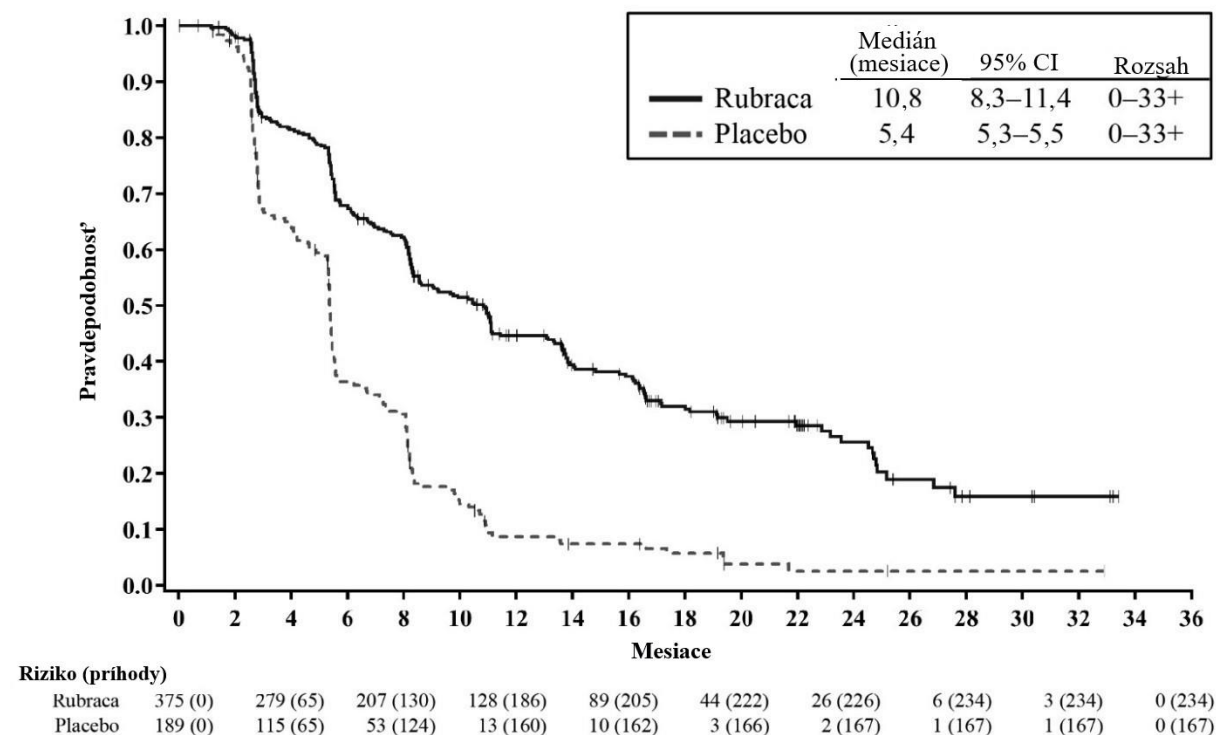
Tabuľka 4. Výsledky účinnosti štúdie ARIEL3

Parameter	Hodnotenie skúšajúcim		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
Populácia ITT^a				
Pacientky, n	375	189	375	189
Príhody PFS, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, medián v mesiacoch (95% IS)	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% IS)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina HRD^c				
Pacientky, n	236	118	236	118
Príhody PFS, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, medián v mesiacoch (95% IS)	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% IS)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina tBRCA^d				
Pacientky, n	130	66	130	66
Príhody PFS, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)

PFS, medián v mesiacoch (95% IS)	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% IS)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina nonBRCA LOH+				
Pacientky, n	106	52	106	52
Príhody PFS, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, medián v mesiacoch (95% IS)	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% IS)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
p-hodnota ^b	< 0,0001		0,0135	
Skupina nonBRCA LOH-				
Pacientky, n	107	54	107	54
Príhody PF, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, medián v mesiacoch (95% IS)	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% IS)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
p-hodnota ^b	0,0049		0,0003	

- Všetky randomizované pacientky.
- Obojstranná p-hodnota
- HRD zahŕňa všetky pacientky so zhubnou zárodočnou alebo somatickou mutáciou BRCA alebo non-tBRCA s vysokou genómovou stratou heterozygotnosti, podľa analýzy klinického skúšania (CTA).
- tBRCA zahŕňa všetky pacientky so zhubnou zárodočnou alebo somatickou mutáciou BRCA, podľa posudku CTA.

Obrázok 1. Kaplan-Meierove krivky prežívania bez progresie v štúdií ARIEL3 podľa hodnotenia skúšajúcim: populácia ITT



V populácii ITT malo 38 % pacientok (141/375) v skupine s rukaparibom a 35 % pacientok (66/189) v skupine s placebom pri východiskovom stave merateľné ochorenie. Vo výskumnej analýze u tejto podskupiny bola u 18 % (95 % CI 12 % – 26 %) pacientok (n = 26) liečených rukaparibom

zaznamenaná odpoveď v porovnaní s 8 % (95 % CI 3 % – 17 %) pacientok (n = 5) liečených placebom (obojustranná p-hodnota = 0,0069), vrátane 10 (7 %) pacientok v skupine s rukaparibom, ktoré dosiahli úplnú remisiu.

V populácii tBRCA, malo 31 % pacientok (40/130) v skupine s rukaparibom a 35 % pacientok (23/66) v skupine s placebom pri východiskovom stave merateľné ochorenie. Vo výskumnej analýze bola u 38 % (95 % CI 23 % – 54 %) pacientok (n = 15) liečených rukaparibom zaznamenaná odpoveď v porovnaní s 9 % pacientok (n = 2) liečených placebom (obojustranná p-hodnota = 0,0055), vrátane 7 (18 %) pacientok liečených rukaparibom, ktoré dosiahli úplnú remisiu.

Liečba karcinómu vaječníkov s mutáciou BRCA po 2 alebo viacerých chemoterapiách

Účinnosť rukaparibu bola skúmaná u 106 pacientok v 2 multicentrických, nezaslepených klinických štúdiách s jednou skupinou, Study 10 a ARIEL2, u pacientok s pokročilým epitelovým karcinómom vaječníkov s mutáciou BRCA, karcinómom vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom, u ktorých došlo k progresii po 2 alebo viacerých predchádzajúcich chemoterapiách (populácia primárnej účinnosti). Histológia nádoru mala závažnosť vysokého stupňa u 91,5% pacientok, endometrioidu 2,8% a zmiešanú histológiu u 4,7%. Žiadny z pacientov nedostal predchádzajúcu liečbu inhibítorom PARP. Stav BRCA založený na miestnom teste bol známy u niektorých pacientok v čase ich zaradenia. Centrálne testovanie BRCA sa vykonalo retrospektívne, po zaradení pacientok. Každá zo 106 pacientok užívala 600 mg rukaparibu dvakrát denne. Pacientky, ktoré boli hospitalizované pre obštrukciu čriev v priebehu 3 mesiacov boli vylúčené.

Primárny ukazovateľ výslednej účinnosti bola v oboch klinických štúdiách miera objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) podľa hodnotenia skúšajúcim lekárom podľa verzie 1.1 kritérií pre odpoveď na liečbu solídnych tumorov RECIST. Taktiež bola vykonaná analýza prežívania bez progresie (progression-free survival, PFS).

Charakteristiky populácie štúdie Study 10 boli u 42 pacientok tieto: stredná hodnota veku 57 rokov (rozsah 42 až 84), belošky (83 %), stav výkonnosti podľa kritérií ECOG 0 (62 %) alebo 1 (38 %), vysoké štádium karcinómu vaječníkov (100 %), najmenej 3 predchádzajúce línie chemoterapie (36 %), stredná hodnota uplynutého času od potvrdenia diagnózy karcinómu vaječníkov 43 mesiacov [rozsah: 6 – 178], stredná hodnota intervalu prežívania bez progresie trvajúceho od poslednej liečby platinou 8,0 mesiacov [rozsah: 6,0 – 116,4].

Charakteristiky populácie štúdie ARIEL2 u 64 pacientok boli tieto: stredná hodnota veku 60 rokov (rozsah 33 až 80), belošky (75 %), stav výkonnosti podľa kritérií ECOG 0 (61 %) alebo 1 (39 %), vysoké štádium karcinómu vaječníkov (100 %), najmenej 3 predchádzajúce línie chemoterapie (78 %), stredná hodnota uplynutého času od potvrdenia diagnózy karcinómu vaječníkov 53 mesiacov [rozsah: 22 – 197], stredná hodnota intervalu prežívania bez progresie trvajúceho od poslednej liečby platinou 7,6 mesiaca [rozsah: 0,7 – 26,5].

Väčšina populácie na hodnotenie primárnej účinnosti bola citlivá na platínu (n=79; 74,5 %); ostatné pacientky boli rezistentné voči platine (n=20; 18,9 %) alebo refraktérne voči platine (n=7; 6,6 %). Pacientky s germinatívnou (g)BRCA (n=88; 83,0%) alebo so somatickou (s)BRCA (n=18; 17,0%) mutáciou boli zaradené.

V podskupine 79 pacientok citlivých na platínu bol interval bez progresie po podaní poslednej dávky platiny ≥ 6 – 12 mesiacov u 55 (69,6%) pacientok a > 12 mesiacov u 24 (30,4%) pacientok. Pacientkam citlivým na platínu boli predtým podané 2 (n=47; 59,5%), 3 (n=28; 35,4%) alebo > 3 (n=4; 5,1%) línie chemoterapie na báze platiny. Podiel pacientok citlivých na platínu s mutáciou gBRCA a sBRCA bol porovnateľný s populáciou na hodnotenie primárnej účinnosti pri n=66 (83,5%) pre gBRCA a n=13 (16,5 %) pre sBRCA.

V Tabuľke č. 5 sú zosumarizované výsledné účinnosti u všetkých liečených pacientok.

Tabuľka č. 5. Súhrn hlavných zistení týkajúcich sa účinnosti u pacientok s karcinómom vaječníkov s mutáciou BRCA, ktoré užívali 600 mg rukaparibu dvakrát denne a najmenej dva predchádzajúce režimy chemoterapie podľa hodnotenia odpovede skúšajúcim lekárom

	Primárna účinnosť N=106	Citlivosť na platínu N=79
Miera objektívnych odpovedí (ORR) N % (95 % CI)	58 54,7 (44,8, 64,4)	51 64,6 (53,0, 75,0)
Úplná odpoveď %	8,5	10,1
Čiastočná odpoveď %	46,2	54,4
Stredná dĺžka trvania odpovede ^a – dni (95 % CI)	288 (202-392)	294 (224-393)
Stredná hodnota dĺžky prežívania bez progresie - dni (95 % CI) Cenzurujúci N (%)	289 (226-337) 23 (21,7)	332 (255-391) 19 (24,1)
Stredná hodnota celkového prežitia – mesiace (95 % CI) Cenzurujúci N (%)	NA (21,7-NA) 82 (77,4)	NA (NA-NA) 68 (86,1)

a Stredná dĺžka trvania odpovede je stanovená podľa pacientok, ktoré mali objektívnu odpoveď tumoru podľa smerníc RECIST po liečbe rukaparibom.

NA: Nedosiahlo sa.

CI: Interval dôvery

Štyri (5,1 %) zo 79 pacientok citlivých na platínu malo celkovo progresívne ochorenie ako najlepšiu odpoveď. ORR bola podobná u pacientok s karcinómom vaječníkov s germinatívnou mutáciou BRCA alebo s karcinómom vaječníkov so somatickou mutáciou BRCA a u pacientok s mutáciou génu BRCA1 alebo s mutáciou génu BRCA2.

ORR u populácie citlivej na platínu hodnotená nezávislou rádiologickou revíznou skupinou bola 42/79, 53,2% (95 % CI [41,6 - 64,5]).

U populácie s rezistenciou na platínu (N=20) bola ORR hodnotená skúšajúcim lekárom 35,0% (95% CI [15,4, 59,2]) s pomerom úplnej odpovede 5,0%, a pomerom čiastočnej odpovede 30,0%. Stredné trvanie odpovede bolo 196 dní (95% CI [113 – NA]). Stredná hodnota dĺžky prežívania bez progresie bola 282 dní (95% CI [218-335]) a stredná hodnota celkového prežitia bola 18,8 mesiacov (95% CI [12.9-NA]).

V populácii refraktérnej voči platíne (N=7) neboli žiadne respondentky. Stredná hodnota dĺžky prežívania bez progresie bola 162 dní (95% CI [51-223]). Stredná hodnota celkového prežitia nebola v tejto populácii dosiahnutá.

Elektrofyziológia srdca

Uskutočnila sa analýza koncentrácie predĺženia intervalu QTcF na základe údajov od 54 pacientok so solídnym nádorom, ktorým bol nepretržite podávaný rukaparib v dávkach v rozsahu od 40 mg jedenkrát denne do 840 mg dvakrát denne (1,4-násobok schválenej odporúčanej dávky). Pri predikovanej priemernej C_{max} v rovnovážnom stave, po podávaní 600 mg rukaparibu dvakrát denne bolo prognózované zvýšenie hodnôt QTcF oproti východiskovej hodnote na úrovni 11,5 milisekúnd (90 % intervalu spoľahlivosti: 8,77 až 14,2 milisekúnd). Riziko klinicky významného zvýšenia QTcF oproti východiskovej hodnote (t. j. > 20 milisekúnd) je teda nízke.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rubracou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme vaječníkov (pozri časť 4.2 s informáciami o použití v pediatrickej populácii).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické expozície merané podľa C_{\max} a AUC boli približne úmerné dávke pri hodnotených dávkach (40 až 500 mg denne, 240 až 840 mg dvakrát denne). Rovnovážny stav sa dosiahol po 1 týždni užívania dávok. Po opakovaných dávkach dvakrát denne bola akumulácia podľa hodnoty AUC v rozsahu od 3,5- do 6,2-násobku.

Absorpcia

U pacientok s nádorom po užívaní 600 mg rukaparibu dvakrát denne bola priemerná C_{\max} v rovnovážnom stave 1940 ng/ml a hodnota AUC_{0-12 h} bola 16900 h·ng/ml s T_{\max} 1,9 hodín. Priemerná hodnota absolútnej perorálnej biodostupnosti po podaní jednej perorálnej dávky 12 až 120 miligramov rukaparibu bola 36 %. Absolútna perorálna biodostupnosť pri dávke 600 mg nebola stanovená. U pacientok s nádorom sa po jedle s vysokým obsahom tuku hodnota C_{\max} zvýšila o 20 %, hodnota AUC_{0-24 h} sa zvýšila o 38 % a T_{\max} sa oneskoril o 2,5 hodiny, v porovnaní s dávkami podávanými nalačno. Vplyv jedla na FK sa nepovažoval za klinicky významný. Rubraca sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Väzba rukaparibu na bielkoviny *in vitro* je 70,2 % v ľudskej plazme pri terapeutických koncentráciách. Rukaparib bol preferenčne distribuovaný do červených krviniek s pomerom krvnej koncentrácie k plazmatickej 1,83. U pacientok s nádorom mal rukaparib distribučný objem v rovnovážnom stave od 113 l do 262 l po podaní jednej intravenózne dávky 12 mg až 40 mg rukaparibu.

Biotransformácia

In vitro rukaparib je metabolizovaný primárne CYP2D6 a v menšom rozsahu CYP1A2 a CYP3A4. Podľa analýzy populácie FK neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely vo FK u pacientok s rozličnými fenotypmi CYP2D6 (vrátane slabých metabolizérov, n=9; stredných metabolizérov, n=71; normálnych metabolizérov, n=76 a ultrarýchlychmetabolizérov, n=4) alebo u pacientok s rozličnými fenotypmi CYP1A2 (vrátane normálnych metabolizérov, n=28; hyperinduktorov, n=136). Výsledky je potrebné interpretovať s opatnosťou pre obmedzené zastúpenie niektorých vedľajších skupín fenotypov.

Po podaní jednej perorálnej dávky [¹⁴C]-rukaparibu pacientkam so solídnymi nádormi, tvoril nezmenený rukaparib 64,0 % rádioaktivity v plazme. Hlavnými metabolickými dráhami rukaparibu boli oxidácia, N-demetylácia, N-metylácia, glukuronidácia a N-formylácia. Najčastejšie vyskytujúcim sa metabolitom bol M324, produkt rukaparibu vznikajúci pri oxidatívnej deaminácii, ktorý tvoril 18,6 % rádioaktivity v plazme. V podmienkach *in vitro* bol M324 najmenej 30-krát menej účinný než rukaparib proti PARP-1, PARP-2 a PARP-3. Ďalšie menej významné metabolity tvorili 13,8 % rádioaktivity v plazme. Rukaparib tvoril 44,9 % a 94,9 % rádioaktivity v moči a stolici, zatiaľ čo M324 tvoril 50,0 % a 5,1 % rádioaktivity v moči a stolici.

Eliminácia

Klírens bol v rozsahu od 13,9 do 18,4 l/hodinu po podaní jednej intravenózne dávky 12 mg až 40 mg rukaparibu. Po podaní jednej perorálnej dávky [¹⁴C]-rukaparibu 600 mg pacientkam bolo počas 288 hodín po podaní dávky vylúčených 89,3 % celkovej priemernej rádioaktivity, z toho bolo 71,9 % priemernej rádioaktivity vylúčené stolicou a 17,4 % močom. Deväťdesiat percent pozorovaného

vylúčenia stolicou bolo dosiahnutých počas 168 hodín po podaní dávky. Priemerný polčas ($t_{1/2}$) rukaparibu bol 25,9 hodín.

Interakcie s liekmi

Preukázalo sa, že rukaparib je *in vitro* substrátom pre P-gp a BCRP, nie však substrátom pre renálne vychytávanie transportérov OAT1, OAT3 a OCT2, ani pre hepatické transportéry OAPT1B1 a OATP1B3. Nemožno vylúčiť účinok inhibítorov P-gp a BCRP na FK rukaparibu.

In vitro rukaparib reverzibilne inhiboval CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A, a v menšom rozsahu CYP2C8, CYP2D6 a UGT1A1. Rukaparib indukoval CYP1A2 a spôsobil reguláciu CYP2B6 a CYP3A4 smerom nadol v ľudských hepatocytoch v klinicky relevantných expozíciách.

In vitro rukaparib je silným inhibítorom MATE1 a MATE2-K, stredne silným inhibítorom OCT1 a slabým inhibítorom OCT2. Pri klinických expozíciách rukaparibneinhiboval exportnú pumpu žľazových solí (bilesalt export pump, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 a OAT3. Inhibíciu MRP4 rukaparibom nemožno úplne vylúčiť pri klinických expozíciách. Nebola pozorovaná žiadna interakcia s MRP2 alebo MRP3 *in vitro* pri klinickej expozícií rukaparibu, bola však pozorovaná mierna bifázická aktivácia a inhibícia MRP2 a inhibícia MRP3 v závislosti od koncentrácie, a to pri koncentráciách vyšších než pozorovaná plazmatická hodnota C_{max} rukaparibu. Klinická relevantnosť interakcie MRP2 a MRP3 v čreve nie je známa. *In vitro* rukaparib je inhibítorom efluxného transportéra P-gp a BCRP. *In vivo* nebola pozorovaná žiadna významná inhibícia P-gp (časť 4.5).

Z analýzy populácie FK vyplynulo, že súbežné používanie PPI nemá pravdepodobne klinicky významný vplyv na FK rukaparibu. Nemožno dospieť ku konečnému záveru týkajúcemu sa účinku súbežného podávania rukaparibu a PPI, pretože pre PPI nebola podrobne zdokumentovaná veľkosť dávky a čas jej podávania.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

Vek, rasa a telesná hmotnosť

Na základe analýzy populácie na FK neboli zistené žiadne významné súvisy medzi predpovedanou stabilizovanou expozíciou a vekom, rasou alebo telesnou hmotnosťou pacientok. Pacientky zaradené do populácie na FK boli vo veku od 21 do 86 rokov (58 % < 65 rokov, 31 % 65 – 74 rokov a 11 % > 75 rokov), 82 % bolo belošiek a telesnú hmotnosť mali v rozmedzí od 41 do 171 kg (73 % malo telesnú hmotnosť > 60 kg).

Porucha funkcie pečene

Bola vykonaná analýza populácie na FK s cieľom vyhodnotiť vplyv poruchy funkcie pečene na klírens rukaparibu u pacientok užívajúcich 600 mg rukaparibu dvakrát denne. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely pri porovnaní 34 pacientok s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín \leq HHN a AST > DHN alebo celkový bilirubín > 1,0- až 1,5-násobok HHN a ktorákolvek hodnota AST) s 337 pacientkami s normálnou funkciou pečene. V štúdií hodnotiacej farmakokinetiku rukaparibu u pacientok s poruchou funkcie pečene mali pacientky so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (N = 8, podľa kritérií pracovnej skupiny pre prevenciu orgánovej dysfunkcie Národného onkologického ústavu [National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group]; celkový bilirubín > 1,5 až \leq 3-násobok HHN) o 45 % vyššiu AUC rukaparibu po podaní jednej dávky o sile 600 mg v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou pečene (N = 8). Hodnoty C_{max} alebo T_{max} boli v oboch skupinách podobné. Nie sú dostupné žiadne údaje týkajúce sa pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Neboli vykonané žiadne oficiálne klinické štúdie u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Bola vykonaná analýza populácie na FK s cieľom vyhodnotiť vplyv poruchy funkcie obličiek na klírens rukaparibu u pacientok užívajúcich 600 mg rukaparibu dvakrát denne. U pacientok s miernou poruchou funkcie obličiek (N=149; CLcr v rozmedzí od 60 do 89 ml/min podľa odhadu metódou podľa Cockrofta a Gaulta) a u pacientok so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (N=76; CLcr

v rozmedzí od 30 do 59 ml/min.) sa preukázala približne o 15 % a 33 % vyššia hodnota AUC v rovnovážnom stave, v príslušnom poradí v porovnaní s pacientkami s normálnou funkciou obličiek (N=147; CL_{cr} najmenej 90 ml/min). Farmakokinetické charakteristiky rukaparibu u pacientok s CL_{cr} nižším ako 30 ml/min alebo u pacientok na dialýze nie sú známe (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Zistenia z neklinických toxikologických štúdií vykonaných s perorálnym rukaparibom boli vo všeobecnosti konzistentné z nežiaducimi udalosťami pozorovanými v klinických štúdiách. V klinických štúdiách zameraných na toxicitu pri opakovaných dávkach s trvaním do 3 mesiacov u potkanov a psov cieľovými orgánmi boli gastrointestinálny, hemopoetický a lymfopoetický systém. Tieto nálezy sa vyskytli pri expozíciách nižších, ako boli expozície pozorované u pacientok liečených odporúčanou dávkou a boli zväčša reverzibilné do 4 týždňov od skončenia podávania dávok.

In vitro bola hodnota IC₅₀ rukaparibu oproti génu hERG (human ether-à-go-go related gene) na úrovni 22,6 µM, čo je približne 13-násobne viac ako C_{max} u pacientok pri odporúčanej dávke.

Intravenózne podanie rukaparibu u potkanov a psov vyvolalo účinky na srdce pri vysokej hodnote C_{max} (5,4- až 7,3-násobne vyššej ako u pacientok), ale nie pri nižšej hodnote C_{max} (1,3- až 3,8-násobne vyššej ako u pacientok). Účinky na srdce neboli pozorované pri perorálnom dávkovaní rukaparibu v toxikologických štúdiách s opakovanou dávkou rukaparibu s hodnotou C_{max} porovnateľnou s hodnotou pozorovanou u pacientok. I keď po perorálnom podávaní neboli pozorované účinky na srdce, na základe zistení z intravenózných skúšaní a bezpečnostných rezerv nemožno u pacientok vylúčiť účinky na srdce pri perorálnom podávaní rukaparibu.

Karcinogenita

Neboli vykonané štúdie rukaparibu zamerané na karcinogenitu.

Genotoxicita

Rukaparib nebol mutagénny pri analýze bakteriálnej reverznej mutácie (Ames). Rukaparib indukoval štrukturálne chromozómové aberácie pri *in vitro* analýze ľudskej lymfocytovej chromozómovej aberácie.

Reprodukčná toxicita

V štúdií embryo-fetálneho vývinu u potkanov rukaparib súvisel s poimplantačným úbytkom expozície v približnej miere 0,04-násobku ľudskej hodnoty AUC pri odporúčanej dávke.

Neuskutočnili sa štúdie rukaparibu zamerané na fertilitu. V 3-mesačných všeobecných toxikologických štúdiách na potkanoch a psoch neboli pozorované žiadne účinky na fertilitu u samcov a samic pri expozíciách v rozmedzí od 0,09- do 0,3-násobku ľudskej hodnoty AUC pri odporúčanej dávke. Na základe pozorovanej bezpečnostnej rezervy nemožno vylúčiť potenciálne riziko. Okrem toho rukaparib na základe mechanizmu svojho účinku môže mať potenciál poškodiť fertilitu u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
škrobový glykolát sodný (typ A)

bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearanhorečnatý

Rubraca 200 mg filmom obalené tablety

Povrchový obal tablety
polyvinylalkohol(E1203)
oxid titaničitý(E171)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)
hlinitý lak brilantnej modrej FCF (E133)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Rubraca 250 mg filmom obalené tablety

Povrchový obal tablety
polyvinylalkohol(E1203)
oxid titaničitý(E171)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)

Rubraca 300 mg filmom obalené tablety

Povrchový obal tablety
polyvinylalkohol(E1203)
oxid titaničitý(E171)
makrogol 4000 (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z vysokodenzitného polyetylénu (HDPE) s polypropylénovým (PP) indukčným bezpečnostným uzáverom obsahujúca 60 tabliet. Každá škatuľka obsahuje jednu fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport

Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. máj 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
[http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

AlmacPharmaServicesLtd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
CountyArmagh
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
--------------	-------------------------

Poregistračné štúdie účinnosti (PAES): Za účelom ďalšieho skúmania účinnosti udržiavacej liečby rukaparibom u pacientok s relabujúcim karcinómom epitelu ovária, vajíčkovodov alebo primárnym peritoneálnym karcinómom vysokého štádia, ktoré vykazujú odpoveď (úplnú alebo čiastočnú) na chemoterapiu na bázy platiny, musí držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť konečnú analýzu OS a aktualizované analýzy PFS2, intervalu bez chemoterapie a doby do zahájenia následnej protinádorovej liečby randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdie fázy III CO-338-014.	31. decembra 2022
--	-------------------

E. OSOBNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby sa potvrdila bezpečnosť a účinnosť rukaparibu pri liečbe vysokého štádia karcinómu epitelu ovária, vajíčkovodov alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, s relapsom alebo progresiou, s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou), držiteľ rozhodnutia o registrácii musí predložiť výsledky klinickej štúdie CO-338-043 (ARIEL4) – 3- fáza multicentrickej, nezaslepenej, randomizovanej klinickej štúdie zameranej na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti rukaparibu oproti chemoterapii pri liečbe relapsu karcinómu vaječníkov.	2. štvrtrok 2023

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Rubraca 200 mg filmom obalené tablety
rukaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 200 mg rukaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Clovis Oncology Ireland Ltd.

Regus Dublin Airport
Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1250/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rubraca 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FIAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Rubraca 200 mg tablety
rukaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 200 mg rukaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport

Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1250/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Rubraca 250 mg filmom obalené tablety
rukaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 250 mg rukaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport

Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1250/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rubraca 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Rubraca 250 mg tablety
rukaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 250 mg rukaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport

Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1250/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Rubraca 300 mg filmom obalené tablety
rukaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 300 mg rukaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport

Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1250/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rubraca 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FEAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Rubraca 300 mg tablety
rukaparib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci 300 mg rukaparibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Regus Dublin Airport

Skybridge House – Dublin Airport
Swords
County Dublin
K67 P6K2
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1250/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľku

Rubraca 200 mg filmom obalené tablety
Rubraca 250 mg filmom obalené tablety
Rubraca 300 mg filmom obalené tablety
rukaparib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Rubraca a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rubracu
3. Ako užívať Rubracu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rubracu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rubraca a na čo sa používa

Čo je Rubraca a ako účinkuje

Rubraca obsahuje účinnú látku rukaparib. Rubraca je protinádorový liek, taktiež známy ako „inhibitor PARP (poly adenosín-difosfát-ribóza polymeráza)“.

Pacientky so zmenami (mutáciami) v génoch nazývaných BRCA sú vystavené riziku rozvoja rôznych typov nádorov. Rubraca blokuje enzým, ktorý opravuje poškodenú DNA v rakovinových bunkách, čím ich usmrcuje.

Na čo sa Rubraca používa

Rubraca sa používa na liečbu nádoru vaječníka. Používa sa potom, čo nádor reagoval na predchádzajúcu liečbu chemoterapiou.

Liek Rubraca sa môže použiť ako udržiavacia liečba ihneď po liečbe chemoterapiou, ktorá mala za následok zmenšenie nádoru.

Liek Rubraca sa môže použiť aj pri zhoršení nádorového ochorenia po chemoterapii a prítomnosti abnormality génu BRCA.

Keď užívate liek Rubraca, pretože u Vás došlo k zhoršeniu nádorového ochorenia, budete musieť podstúpiť lekárske vyšetrenie na stanovenie abnormality v géne BRCA.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Rubracu

Neužívajte Rubracu

- ak ste alergická na rukaparib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

Ak si nie ste istá, predtým, ako začnete užívať Rubracu, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia

Počas užívania Rubracu alebo predtým, ako začnete užívať Rubracu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Krvné testy

Lekár alebo zdravotná sestra vykonajú vyšetrenie krvi s cieľom stanoviť počet krviniek:

- pred liečbou Rubracou,
- každý mesiac počas liečby Rubracou.

Je to preto, lebo Rubraca môže spôsobiť nízky počet:

- červených krviniek, bielych krviniek alebo krvných doštičiek. Ďalšie informácie nájdete v časti 4. K prejavom a príznakom nízkeho počtu krviniek patrí horúčka, infekcia, tvorba modrín a krvácanie.
- nízky počet krviniek môže byť prejavom závažnej ťažkosti s kostnou dreňou, ako je myelodysplastický syndróm (MDS) alebo akútna myeloidná leukémia (AML). Váš lekár vám môže vyšetriť kostnú dreň, aby zistil prípadné ťažkosti.

V prípade dlhodobého nízkeho počtu krviniek vám tiež môže váš lekár vykonávať testy každý týždeň. Liečbu Rubracou môže prerušiť, kým sa neupraví počty krviniek.

Chráňte pred priamym slnečným žiarením

Počas liečby Rubracou môžete byť náchylnejšia k popáleniu od slnka. Znamená to, že:

- počas liečby Rubracou sa chráňte pred priamym slnečným žiarením a nenavštevovať soláriá,
- noste pokrývku hlavy a oblečenie zakrývajúce ruky a nohy,
- používajte opaľovací krém a balzam na pery s ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sunprotectionfactor, SPF) najmenej 50.

Príznaky, o ktorých musíte vedieť

Poradte sa so svojím lekárom, ak vám je zle (nevoľnosť), ak vám bolo zle (vracanie) alebo ste mali hnačku. Môže ísť o prejavy a príznaky, že Rubraca pôsobí na váš žalúdok.

Deti a dospievajúci

Deťom mladším ako 18 rokov sa nesmie Rubraca podávať. Tento liek nebol skúmaný u tejto vekovej skupiny.

Iné lieky a Rubraca

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře. Je to kvôli tomu, že Rubraca môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých iných liekov. Niektoré iné lieky môžu tiež ovplyvniť spôsob účinku lieku Rubraca.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov:

- antikoagulanty, ktoré pomáhajú krvi voľne prúdiť, napr. warfarín,
- antikonvulzíva na liečbu kŕčov (záchvatov) a epilepsie, napr. fenytoín,
- lieky na zníženie hladiny cholesterolu v krvi, napr. rosuvastatín,
- lieky na liečbu žalúdočných ťažkostí, napr. cizaprid, omeprazol,
- lieky na potlačenie imunitného systému, napr. cyklosporín, sirolimus alebo takrolimus,
- lieky na liečbu migrény a bolesti hlavy, napr. dihydroergotamín alebo ergotamín,

- lieky proti silnej bolesti, napr. alfentanil alebo fentanyl,
- lieky na liečbu samovoľných pohybov alebo duševných porúch, napr. pimozid,
- lieky na zníženie hladiny cukru v krvi a na liečbu cukrovky, napr. metformín,
- lieky na liečbu nepravidelného srdcového rytmu, napr. digoxín alebo chinidín,
- lieky na liečbu alergických reakcií, napr. astemizol alebo terfenadín,
- lieky na navodenie ospalivosti alebo malátnosti, napr. midazolam,
- lieky na uvoľnenie svalov, napr. tizanidín,
- lieky na liečbu astmy, napr. teofylín.

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

- Neodporúča sa užívať Rubracu počas tehotenstva. Je to z toho dôvodu, že tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ženám, ktoré sú schopné otehotnieť, sa pred začatím liečby Rubracou odporúča tehotenský test.

Dojčenie

- Počas liečby Rubracou a dva týždne po užití poslednej dávky nedojčíte. Je to z toho dôvodu, že nie je známe, či rukaparib prechádza do materského mlieka.

Antikoncepcia

- Plodné ženy musia používať účinnú antikoncepciu:
 - počas liečby Rubracou a
 - po dobu 6 mesiacov od užitia poslednej dávky Rubracy.

Je to preto, lebo rukaparib môže mať vplyv na nenarodené dieťa.

- Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ktorá antikoncepcia je najúčinnjšia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Rubraca môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje či stroje. Dávajte si pozor, ak sa cítite unavená alebo vám je zle (nevoľnosť).

Informácie o ďalších zložkách tohto lieku

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Rubracu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko lieku užiť

- Odporúčaná bežná dávka je 600 mg dvakrát denne. Znamená to, že každý deň máte užiť 1200 mg. Ak máte niektoré vedľajšie účinky, lekár môže odporučiť nižšiu dávku alebo prechodne prerušiť liečbu.
- Rubraca je k dispozícii ako vo forme 200 mg, 250 mg alebo 300 mg tabliet.

Užívanie tohto lieku

- Užívajte tablety jedenkrát ráno a jedenkrát večer v približne 12-hodinových odstupoch.
- Tablety môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Ak vám bude použitie Rubracy zle (vracanie), neužívajte dávku navyše. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase.

Ak užijete viac Rubracy, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako máte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť Rubracu

- Ak zabudnete užiť dávku, neužívajte vynechanú dávku. Ďalšiu dávku užite vo svojom zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Rubracu

- Je dôležité užívať Rubracu každý deň tak dlho, ako vám to predpísal lekár.
- Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste o tom najprv informovali svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak spozorujete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi – možno bude potrebná bezodkladná lekárska pomoc:

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10):

- dýchavičnosť, pocit únavy, bledá koža alebo rýchly tlkot srdca – to všetko môžu byť prejavy nízkeho počtu červených krviniek (anémie),
- krvácanie alebo tvorba modrín následkom zranenia trvajúce dlhší čas než zvyčajne – môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenie),
- horúčka alebo infekcia – môžu to byť prejavy nízkeho počtu bielych krviniek (neutropénie).

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10):

- napínanie na vracanie (nevoľnosť),
- pocit únavy,
- nevoľnosť (vracanie),
- bolesť brucha,
- zmeny vnímania chuti,
- zmeny v krvných testoch – zvýšené hladiny pečeňových enzýmov,
- strata chuti do jedla,
- hnačka, zmeny v krvných testoch – zvýšené hladiny kreatinínu v krvi,
- ťažkosti s dýchaním,
- pocit závratu,
- úpal,
- pálenie záhy,
- vyrážka.

Časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10):

- vysoké hladiny cholesterolu, tráviace ťažkosti,
- dehydratácia,
- svrbenie.

Menej časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 100):

- sčervenanie, opuch a bolesť na dlaniach rúk alebo naspodku chodidiel,

- červené kožné škvrny.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Rubracu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši alebo na škatuľke za EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rubraca obsahuje

- Liečivo Rubracy je rukaparib.

Rubraca 200 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci množstvu 200 mg rukaparibu.

Rubraca 250 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci množstvu 250 mg rukaparibu.

Rubraca 300 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje rukaparibkamzylát zodpovedajúci množstvu 300 mg rukaparibu.

- Ďalšie zložky sú:

- Obsah tablety: mikrokryštalická celulóza, škrobový glykolát sodný (typ A), bezvodý koloidný oxid kremičitý a stearanhorečnatý.
- Povrchový obal tablety:
 - Rubraca 200 mg filmom obalené tablety: Polyvinylalkohol(E1203), oxid titaničitý(E171),makrogol 4000 (E1521), mastenec (E553b), hlinitý lak brilantnej modrej FCF (E133)a hlinitý lak indigokarmínu(E132).
 - Rubraca 250 mg filmom obalené tablety: Polyvinylalkohol(E1203), oxid titaničitý(E171),makrogol 4000 (E1521) a mastenec (E553b).
 - Rubraca 300 mg filmom obalené tablety: Polyvinylalkohol(E1203), oxid titaničitý(E171),makrogol 4000 (E1521), mastenec (E553b) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rubraca a obsah balenia

- Rubraca 200 mg filmom obalené tablety sú modré, okrúhle, filmom obalené tablety s označením

- „C2“ na jednej strane.
- Rubraca 250 mg filmom obalené tablety sú biele, kosoštvorcové, filmom obalené tablety s označením „C25“ na jednej strane.
- Rubraca 300 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, filmom obalené tablety s označením „C3“ na jednej strane.

Rubraca sa dodáva v plastových fľašiach. Každá fľaša obsahuje 60 filmom obalených tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 Írsko Limited
Tel: 353 16950030

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie údaje. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>