

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete
Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete
Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje rukaparibijev kamsilat v količini, ki ustreza 200 mg rukapariba.

Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje rukaparibijev kamsilat v količini, ki ustreza 250 mg rukapariba.

Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje rukaparibijev kamsilat v količini, ki ustreza 300 mg rukapariba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rubraca 200 mg filmsko obložena tableta

Modra, okrogla filmsko obložena tableta premera 11 mm z oznako "C2".

Rubraca 250 mg filmsko obložena tableta

Bela filmsko obložena tableta v obliki romba velikosti 11 x 15 mm z oznako "C25".

Rubraca 300 mg filmsko obložena tableta

Rumena, ovalna filmsko obložena tableta velikosti 8 x 16 mm, z oznako "C3" c2.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rubraca je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z na platino občutljivim recidivnim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom visoke stopnje, ki se (povsem ali deloma) odziva na kemoterapijo na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z rukaparibom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 600 mg rukapariba dvakrat na dan, kar ustreza celotnemu dnevnomu odmerku 1.200 mg, jemati pa ga je treba do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

Bolnice morajo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Rubraca začeti najkasneje 8 tednov po zadnjem odmerku režima zdravljenja s platino.

Če bolnica po zaužitju zdravila Rubraca bruha, ne sme znova vzeti odmerka, pač pa vzame šele naslednji načrtovani odmerek.

Izpuščeni odmerki

Če bolnica izpusti odmerek zdravila Rubraca, mora vzeti naslednji odmerek ob običajnem času.

Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželene učinke je mogoče obvladovati s prekinitvami odmerjanja in /ali z zmanjšanjem odmerkov v primeru zmernih do hudih učinkov (tj. stopnje 3 ali 4 po CTCAE), ko so npr. nevtropenija, anemija in trombocitopenija.

Do zvišanih ravni jetrnih transaminaz (aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT)) prihaja v zgodnjem obdobju zdravljenja in so običajno prehodne narave. Zvišane ravni AST/ALT stopenj od 1 do 3 je mogoče obvladovati brez spreminjanja odmerka rukapariba ali s prilagoditvijo zdravljenja (prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka). Učinki stopnje 4 zahtevajo prilagoditev zdravljenja (glejte preglednico 2).

Druge zmerne do hude nehematološke neželene učinke, kot sta npr. navzea ali bruhanje, je mogoče obvladovati s prekinitvijo in/ali zmanjšanjem odmerkov, če jih z ustreznim simptomatskim zdravljenjem ni mogoče zadovoljivo obvladati.

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerkov

Zmanjšanje odmerkov	Odmerek
Začetni odmerek	600 mg dvakrat na dan (dve 300-miligramski tableti dvakrat na dan)
Prvo zmanjšanje odmerka	500 mg dvakrat na dan (dve 250-miligramski tableti dvakrat na dan)
Drugo zmanjšanje odmerka	400 mg dvakrat na dan (dve 200-miligramski tableti dvakrat na dan)
Tretje zmanjšanje odmerka	300 mg dvakrat na dan (ena 300-miligramska tableta dvakrat na dan)

Preglednica 2. Uravnavanje zvišanih vrednosti AST/ALT, ki se pojavijo med zdravljenjem

Stopnja zvišanja vrednosti AST/ALT	Uravnavanje
Stopnja 3 brez drugih znakov nepravilnega delovanja jeter	Tedensko opravite jetrne preiskave, dokler se stanje ne razreši na stopnjo ≤ 2 Nadaljujte z dajanjem rukapariba, če je vrednost bilirubina $< \text{ULN}$ in vrednost alkalne fosfataze $< 3 \times \text{ULN}$. Zdravljenje prekinite, če vrednosti AST/ALT v 2 tednih ne upadejo na stopnjo ≤ 2 , in nato nadaljujte z dajanjem rukapariba v istem ali zmanjšanem odmerku.
Stopnja 4	Zdravljenje z rukaparibom prekinite, dokler se

	vrednosti ne vrnejo na stopnjo ≤ 2 ; nato nadaljujte z dajanjem rukapariba v zmanjšanem odmerku in tedensko 3 tedne spremljajte izvide jetrnih preiskav.
--	---

Posebne populacije

Starejše bolnice

Prilagoditve začetnega odmerka za starejše bolnice (≥ 65 let) niso priporočene (glejte poglavji 4.8 in 5.2). Večje občutljivosti za neželene učinke pri nekaterih starejših bolnicah (≥ 65 let) ni mogoče izključiti. Klinični podatki o bolnicah, starih 75 let ali več, so omejeni.

Okvara jeter

Pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Bolnice z zmerno okvaro jeter je treba skrbno spremljati glede delovanja jeter in neželenih učinkov. Kliničnih podatkov pri bolnicah s hudo okvaro jeter (tj. celotni bilirubin > 3 -kratne vrednosti ULN) ni, zato uporaba rukapariba ni priporočljiva pri bolnicah s hudo okvaro jeter.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Kliničnih podatkov pri bolnicah s hudo okvaro ledvic ni (vrednost CLcr nižja od 30 ml/min), zato uporaba rukapariba ni priporočljiva pri bolnicah s hudo okvaro ledvic. Rukaparib se sme pri bolnicah s hudo okvaro ledvic uporabljati le, če morebitne koristi odtehtajo tveganja. Bolnice z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba skrbno spremljati glede delovanja ledvic in neželenih učinkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rubraca pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Rubraca je namenjeno za peroralno uporabo in ga je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Med odmerkoma naj bo približno 12-urni razmak. Glejte poglavje 5.2.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost

Med zdravljenjem z rukaparibom se lahko pojavijo učinki mielosupresije (anemija, nevtropenija, trombocitopenija), ki se običajno prvokrat pojavijo po 8–10 tednih zdravljenja z rukaparibom. Te učinke je mogoče obvladovati z rutinskim zdravljenjem in/ali prilagoditvijo odmerka pri hujših primerih. Preiskavo s celotno krvno sliko je priporočljivo opraviti pred zdravljenjem z zdravilom Rubraca, nato pa vsak mesec. Bolnice ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Rubraca, dokler ne okreva po hematotoksičnih učinkih predhodne kemoterapije (stopnje ≤ 1 po CTCAE). Za korigiranje nizkega števila krvnih celic je treba uvesti podporno zdravljenje v skladu s smernicami ustanove za zdravljenje anemije in nevtropenije. Zdravljenje z zdravilom Rubraca je treba prekiniti ali zmanjšati odmerek zdravila v skladu s Preglednico 1 (glejte poglavje 4.2), krvno sliko pa spremljati na tedenski osnovi do okrevanja. Če se vrednosti v 4 tednih ne popravijo vsaj na stopnjo 1 po CTCAE, je treba bolnico napotiti k hematologu na nadaljnje preiskave.

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

O mielodisplastičnem sindromu/akutni mieloični levkemiji (MDS/AML), vključno s primeri s smrtnim izidom, so poročali pri bolnicah, ki so prejemale rukaparib. Pri bolnicah, ki so zbolele za MDS/AML, je zdravljenje z rukaparibom trajalo od < 2 meseca do > 4 let.

Če sumite na pojav MDS/AML, morate bolnico napotiti k hematologu na nadaljnje preiskave, vključno z analizo kostnega mozga in z odvzemom vzorca krvi za citogenetsko analizo. Če je po preiskavi dolgotrajnejše hematološke toksičnosti potrjena diagnoza MDS/AML, je treba zdravljenje z zdravilom Rubraca prekiniti.

Preobčutljivost na svetlobo

Pri bolnicah, zdravljenih z rukaparibom, so opazili preobčutljivost na svetlobo. Bolnice naj se izogibajo izpostavljanju neposredni sončni svetlobi, saj lahko med zdravljenjem z rukaparibom hitreje dobijo opekline. Ko so zunaj, naj bolnice nosijo klobuk in zaščitna oblačila, uporabljajo naj preparate za zaščito pred soncem in balzam za ustnice z zaščitnim faktorjem (SPF) 50 ali več.

Gastrointestinalna toksičnost

Pri zdravljenju z rukaparibom pogosto poročajo o gastrointestinalni toksičnosti (navzei in bruhanju), ki je običajno nizke stopnje (stopnje 1 ali 2 po CTCAE) in jo je mogoče obvladovati z zmanjšanjem odmerka (glejte Preglednico 1) ali s prekinitvijo zdravljenja. Za zdravljenje navzee/bruhanja je mogoče uporabiti tudi antiemetike, kot so npr. antagonisti 5-HT₃, deksametazon, aprepitant in fosaprepitant; o teh zdravilih pa je mogoče razmišljati tudi v smislu profilakse (tj. preventivnega zdravljenja) pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rubraca. Te dogodke je pomembno proaktivno obvladovati, da se izognemo dolgotrajnim ali hujšim dogodkom navzee/bruhanja, ki lahko privedejo do zapletov, kot sta dehidracija ali hospitalizacija.

Črevesna zapora

Pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so bile v kliničnih preskušanjih zdravljene z rukaparibom, so opazili primere črevesne zapore; pri 4,5 % bolnic se je pojavila huda črevesna zapora, pri manj kot 0,1 % pa je prišlo do smrtnega izida. Pri bolnicah z rakom jajčnikov lahko pri razvoju črevesne zapore vlogo igra osnovna bolezen. V primeru suma na črevesno zaporo je treba takoj izvesti potrebne diagnostične preiskave in bolnico ustrezno zdraviti.

Embrio-fetalna toksičnost

Na podlagi mehanizma delovanja in izsledkov, pridobljenih v študijah na živalih, zdravilo Rubraca lahko škoduje plodu, če ga prejema nosečnica. V študiji razmnoževanja pri živalih je dajanje rukapariba brejim podganam v obdobju organogeneze povzročilo embrio-fetalno toksičnost pri izpostavljenostih, nižjih od izpostavljenosti pri bolnicah, ki so prejemale priporočeni odmerek za človeka 600 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost/kontracepcija

Nosečnice je treba opozoriti na potencialno tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Rubraca uporabljajo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Pred uvedbo zdravljenja se pri ženskah v rodni dobi priporoča test nosečnosti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na rukaparib

Encimov, ki so odgovorni za presnavljanje rukapariba, še niso prepoznali. Na podlagi podatkov *in vitro* so izoencim CYP2D6, v manjši meri pa tudi izoencima CYP1A2 in CYP3A4, uspešno presnavljali rukaparib. Čeprav je bila presnova rukapariba *in vitro* prek CYP3A4 počasna, ni mogoče izključiti pomembnega prispevka CYP3A4 *in vivo*. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

In vitro se je izkazalo, da je rukaparib substrat za P-gp in BCRP. Učinka zaviralcev P-gp in BCRP na farmakokinetiko rukapariba ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi rukapariba in zdravil, ki so močni zaviralci P-gp, je priporočljiva previdnost.

Vpliv rukapariba na druga zdravila

V študijah medsebojnega delovanja zdravil, v katerih so sodelovale bolnice z rakom, so ocenjevali učinke rukapariba v stanju dinamičnega ravnovesja ob odmerku 600 mg, dvakrat na dan, na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP in P-gp z enkratnimi peroralnimi odmerki občutljivih substratov (kofein, S-varfarin, omeprazol, midazolam, rosuvastatin oziroma digoksin). Prav tako je bil ocenjen učinek rukapariba na farmakokinetiko sočasno uporabljenih peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol in levonorgestrela). Podatki kažejo na to, da je rukaparib zmeren zaviralec izoencima CYP1A2 in blag zaviralec izoencimov CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A. Rukaparib tudi marginalno zavira P-gp in šibko zavira BCRP v prebavilih.

Substrati CYP1A2

Rukaparib ni kazal nikakršnega učinka na C_{max} kofeina, je pa zmerno povešal AUC_{inf} kofeina za 2,55-krat (90-odstotni IZ: 2,12, 3,08). Ob sočasnem dajanju zdravil, ki se presnavljajo prek izoencima CYP1A2, še zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. tizanidin, teofilin), bo morda treba razmisliti o prilagoditvi odmerkov na podlagi ustreznega kliničnega spremljanja.

Substrati CYP2C9

Rukaparib je povešal C_{max} S-varfarina za 1,05-krat (90-odstotni IZ: 0,99 do 1,12), $AUC_{0-96 h}$ pa za 1,49-krat (90-odstotni IZ: 1,40 do 1,58). Ob sočasnem dajanju zdravil, ki so substrati CYP2C9 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. varfarin, fenitoin), bo morda treba razmisliti o prilagoditvi odmerkov, če bo to klinično indicirano. Pri uporabi teh zdravil je potrebna previdnost. Treba je razmisliti o dodatnem spremljanju vrednosti INR (internacionalno normalizirano razmerje) pri sočasnem dajanju varfarina in o spremljanju terapevtskih ravni fenitoina, če je uporabljen sočasno z rukaparibom.

Substrati CYP2C19

Rukaparib je povešal C_{max} omeprazola za 1,09-krat (90-odstotni IZ: 0,93 do 1,27), AUC_{inf} pa za 1,55-krat (90-odstotni IZ: 1,32 do 1,83). Verjetno je tveganje za klinično pomembne učinke sočasnega dajanja zaviralcev protonske črpalke (proton pump inhibitors – PPI) majhno (glejte poglavje 5.2). Prilagoditve odmerka med sočasno uporabo zdravil, ki so substrati CYP2C19, niso potrebne.

Substrati CYP3A

Rukaparib je povešal C_{max} midazolama za 1,13-krat (90-odstotni IZ: 0,95 do 1,36), AUC_{inf} pa za 1,38-krat (90-odstotni IZ: 1,13 do 1,69). Ob sočasnem dajanju zdravil, ki so substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus, takrolimus, terfenadin) je potrebna previdnost. Morda bo treba razmišljati o prilagoditvi odmerkov, če bo to klinično indicirano glede na opažene neželene učinke.

Peroralni kontraceptivi

Rukaparib je zvišal C_{max} etinilestradiola za 1,09-krat (90 % IZ: 0,94–1,27) in AUC_{last} za 1,43-krat (90 % IZ: 1,15–1,77). Rukaparib je zvišal C_{max} levonorgestrela za 1,19-krat (90 % IZ: 1,00–1,42) in AUC_{last} za 1,56-krat (90 % IZ: 1,33–1,83). Pri sočasni uporabi s peroralnimi kontraceptivi odmerka ni treba prilagajati.

Substrati BCRP

Rukaparib je zvišal C_{max} rosuvastatina za 1,29-krat (90 % IZ: 1,07–1,55) in AUC_{last} za 1,35-krat (90 %

IZ: 1,17–1,57). Pri sočasni uporabi s substrati BCRP odmerka ni treba prilagajati.

Substrati P-gp

Rukaparib ni pokazal nikakršnega učinka na C_{max} digoksina in je marginalno povešal $AUC_{0-72\text{ h}}$ za 1,20-krat (90-odstotni IZ: 1,12 do 1,29). Za sočasna zdravila, ki so substrati P-gp, prilagajanje odmerka ni priporočeno.

Medsebojno delovanje rukapariba z drugimi encimi in prenašalci so ocenjevali *in vitro*. Rukaparib je šibek zaviralec CYP2C8, CYP2D6 in UGT1A1. Rukaparib je CYP2B6 pri klinično pomembnih izpostavljenostih v človeških human hepatocitih reguliral navzdol. Rukaparib je močan zaviralec MATE1 in MATE2-K, zmeren zaviralec OCT1 in šibek zaviralec OCT2. Ker bi zaviranje teh prenašalcev lahko zmanjšalo izločanje metformina prek ledvic in zmanjšalo jetrni privzem metformina, je ob sočasnem dajanju metformina z rukaparibom priporočena previdnost. Klinični pomen zaviranja UGT1A1 s strani rukapariba ni jasen. Pri sočasnem dajanju rukapariba in substratov UGT1A1 (npr. irinotekana) bolnicam z UGT1A1*28 (slabe presnavljalko) je potrebna previdnost zaradi možnega povečanja izpostavljenosti SN-38 (aktivnemu presnovku irinotekana) in s tem povezanih toksičnosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Bolnicam v rodni dobi je treba odsvetovati nosečnost v obdobju, ko prejemajo rukaparib. Bolnicam je treba svetovati uporabo zanesljive kontracepcije med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka rukapariba (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

O uporabi rukapariba pri nosečnicah ni podatkov oziroma so ti omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Glede na mehanizem delovanja in predklinične podatke lahko rukaparib škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnici. Zdravila Rubraca se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z rukaparibom. Pred uvedbo zdravljenja se pri ženskah v rodni dobi priporoča test nosečnosti.

Dojenje

Študij na živalih o izločanju rukapariba v mleko ni. Ni znano, ali se rukaparib in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ne moremo izključiti. Zdravila Rubraca se med dojenjem ne sme uporabljati.

Zaradi možnih resnih neželenih učinkov rukapariba pri dojenih otrocih je dojenje med zdravljenjem z zdravilom Rubraca in še 2 tedna po zadnjem odmerku kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatkov o učinku rukapariba na plodnost pri človeku ni. Na podlagi študij na živalih učinka na plodnost, povezanega z uporabo rukapariba, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3). Glede na mehanizem delovanja lahko rukaparib zmanjša plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rubraca ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnice, ki med zdravljenjem z zdravilom Rubraca poročajo o utrujenosti, navzei ali omotici, morajo biti previdne pri vožnji in upravljanju strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil rukapariba temelji na podatkih o 1169 bolnicah v kliničnih preskušanjih za raka jajčnikov, zdravljenih z monoterapijo rukapariba.

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 20 % bolnic, ki so prejemale rukaparib, so bili navzea, utrujenost/astenija, bruhanje, anemija, bolečine v trebuhu, disgevizija, zvišanje ravni ALT, zvišanje ravni AST, zmanjšanje teka, driska in trombocitopenija. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih (stopnje 1 ali 2).

Neželeni učinki stopnje ≥ 3 , ki so se pojavili pri > 5 % bolnic, so bili anemija (23 %), zvišanje ravni ALT (10 %), utrujenost/astenija (10 %), nevtropenija (9 %) in trombocitopenija (7 %). Edini resen neželeni učinek, ki se je pojavil pri > 2 % bolnic, je bil anemija (6 %).

Neželeni učinki, ki so najpogosteje vodili do zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja, so bili anemija (21 %), utrujenost/astenija (16 %), navzea (15 %), trombocitopenija (15 %), bruhanje (11 %) in zvišanje ravni ALT/AST (9 %). Neželeni učinki, ki so vodili do trajne prekinitve, so se pojavili pri 18 % bolnic, trombocitopenija, navzea, anemija in utrujenost/astenija pa so bili najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili do trajne prekinitve.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost neželenih učinkov je predstavljena z uporabo razvrstitve pogostnosti CIOMS III ter so navedeni po organskem sistemu po MedDRA in na ravni prednostnega izraza. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Tabelačni pregled neželenih učinkov v skladu s klasifikacijo MedDRA po organskih sistemih

	Neželeni učinki	
Organski sistem po MedDRA	Pogostnost vseh stopenj po CTCAE	Pogostnost stopnje 3 in višjih po CTCAE
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija ^a	Pogosti mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija ^a
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti anemija ^b , trombocitopenija ^b , nevtropenija ^b , Pogosti levkopenija ^b , limfopenija ^b , febrilna nevtropenija	Zelo pogosti anemija ^b Pogosti trombocitopenija ^b , nevtropenija ^b , febrilna nevtropenija, levkopenija ^b , limfopenija ^b
Bolezni imunskega sistema	Pogosti Preobčutljivost ^c	Občasni Preobčutljivost ^c
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti zmanjšan apetit, zvišane ravni kreatinina v krvi ^b Pogosti hiperholesterolemija ^b , dehidracija	Pogosti zmanjšan apetit, dehidracija Občasni zvišane ravni kreatinina v krvi ^b , hiperholesterolemija ^b
Bolezni živčevja	Zelo pogosti disgevizija, omotica	Občasni disgevizija, omotica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti dispneja	Občasni dispneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu Pogosti Črevesna zapora ^d	Pogosti navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, črevesna zapora ^d Občasni dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti zvišane ravni alanin-aminotransferaz, zvišane ravni aspartat-aminotransferaz Pogosti zvišane ravni transaminaz ^b	Pogosti zvišane ravni alanin-aminotransferaze, zvišane ravni aspartat-aminotransferaze Občasni zvišane ravni transaminaz ^b
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti preobčutljivost na svetlobo Pogosti izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske, eritem	Občasni preobčutljivost na svetlobo, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti utrujenost ^e , pireksija	Pogosti utrujenost ^e Občasni pireksija

^a Stopnja MDS/AML temelji na skupni populaciji 2972 bolnic, ki so prejele en peroralni odmerek rukapariba.

^b Vključuje laboratorijske preiskave.

^c Najpogosteje opazovani dogodki vključujejo preobčutljivost, preobčutljivost na zdravilo in oteklino/edem obraza in oči.

^d Vključuje črevesno zaporo, veliko črevesno zaporo in malo črevesno zaporo.

^e Vključuje utrujenost, astenijo in letargijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hematološka toksičnost

O hematoloških neželenih učinkih vseh stopenj po CTCAE, anemiji, trombocitopeniji in nevtropeniji, so poročali pri 45 %, 26 % oz. 18 % bolnic. Trombocitopenija in anemija sta vodili v prekinitiv zdravljenja pri 1,7 % in 1,7 % bolnic. Neželeni učinki stopnje 3 po CTCAE so se pojavili pri 23 % (anemija), 9 % (nevtropenija) in 7 % (trombocitopenija) bolnic. Do nastopa neželenih učinkov mielosupresije stopnje 3 ali višje je običajno prišlo v kasnejšem obdobju zdravljenja (po 2 ali več mesecih). Za ukrepe za izogibanje tveganju in za obvladovanje tveganja glejte poglavje 4.4.

Mielodisplastični sindrom/akutna mieloična levkemija

MDS/AML sta resna neželena učinka, ki se pojavljata občasno (0,5 %) pri bolnicah med zdravljenjem in v obdobju 28-dnevnega spremljanja varnosti in pogosto (1,0 %) pri vseh bolnicah, vključno z dolgoročnim spremljanjem varnosti (stopnja je izračunana na podlagi skupne populacije za vrednotenje varnosti zdravila, ki je zajemala 2972 bolnic, izpostavljenih najmanj enemu peroralnemu odmerku rukapariba v vseh kliničnih študijah). V s kemoterapijo nadzorovani študiji 3. faze (ARIEL4) in s placebom nadzorovani študiji 3. faze (ARIEL3) je pojavnost MDS/AML med zdravljenjem pri bolnicah, ki so prejemale rukaparib, znašala 3,0 % oziroma 1,6 %. Čeprav med zdravljenjem pri bolnicah, ki so prejemale kemoterapijo ali placebo, niso poročali o nobenem primeru, so o štirih primerih pri bolnicah, ki so se zdravile s placebom, poročali med dolgoročnim spremljanjem varnosti. Vse bolnice so imele dejavnike, ki bi lahko pripomogli k razvoju MDS/AML; v vseh primerih so bolnice v preteklosti prejemale kemoterapevtske režime zdravljenja s platino in/ali druga zdravila, ki poškodujejo DNA. Za ukrepe za izogibanje tveganju in za obvladovanje tveganja glejte poglavje 4.4.

Gastrointestinalne toksičnosti

O bruhanju so poročali pri 41 %, o navzei pa pri 72 % bolnic, običajno sta bila nizke stopnje (stopnja od 1 do 3 po CTCAE). O bolečinah v trebuhu (skupno poimenovanje za bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha) so poročali pri 40,5 % bolnic, ki so se zdravile z rukaparibom, zelo pogoste (34 %) pa so bile tudi pri bolnicah, zdravljenih s placebom, kar je najverjetneje povezano z osnovnimi boleznimi. Za ukrepe za izogibanje tveganju in za obvladovanje tveganja glejte poglavje 4.4.

Preobčutljivost na svetlobo

O preobčutljivosti na svetlobo so poročali pri 12 % bolnic kot o kožnem učinku nizke stopnje (stopnja CTCAE 1 ali 2), pri 2 (0,2 %) bolnicah pa kot o učinku stopnje CTCAE 3. Za ukrepe za izogibanje tveganju in za obvladovanje tveganja glejte poglavje 4.4.

Povišanja aminotransferaz v serumu (AST/ALT)

Dogodke, povezane z zvišanimi ravnmi alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST), so opažali pri 37 % (vse stopnje) in 10 % (\geq stopnja CTCAE 3) bolnic. Ti dogodki so se pojavili v prvih tednih zdravljenja z rukaparibom, bili so reverzibilni in redko povezani s povišanji bilirubina. Zvišanje ALT so opažali pri 34,6 % (vse stopnje) in 9,6 % (\geq stopnja CTCAE 3) bolnic, zvišanje AST pri 31,7 % (vse stopnje) in 2,5 % (\geq stopnja CTCAE 3) bolnic, zvišanje ALT in AST pa pri 28,9 % (vse stopnje) in 2,0 % (\geq stopnja CTCAE 3) bolnic. Nobeden od dogodkov ni ustrezal merilom Hyjevega zakona za poškodbe jeter zaradi zdravil. Zvišane ravni AST/ALT bo morda treba uravnavati s prekinitivjo zdravljenja in/ali zmanjšanjem odmerka, kot je predstavljeno v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2). Večina bolnic je z zdravljenjem z rukaparibom z ali brez prilagoditve zdravljenja lahko nadaljevala brez ponovnega pojava nenormalnosti jetrnih preiskav \geq stopnje 3.

Zvišane ravni kreatinina v serumu

Zvišane ravni kreatinina v serumu, večinoma blage do zmerne (stopnje 1 ali 2 po CTCAE), so opažali

pri 19 % bolnic v prvih tednih zdravljenja z rukaparibom. Pri osmih (0,7 %) bolnicah so poročali o učinku stopnje CTCAE 3. Do zvišanih ravni kreatinina pri zdravljenju z rukaparibom lahko prihaja zaradi zaviranja ledvičnih prenašalcev MATE1 in MATE2-K (glejte poglavje 4.5). Ta povišanja ravni kreatinina v serumu so bila klinično asimptomatska.

Starejše bolnice

Pri bolnicah, starih ≥ 75 let, so bile pogostnosti nekaterih neželenih učinkov, vključno s povišanjem kreatinina v krvi (33 %), omotico (19 %), pruritusom (14 %) in poslabšanjem spomina (4 %), pogostejše kot pri bolnicah, starih < 75 let (18 %, 13 %, 9 % oziroma 1 %).

Bolnice z ledvično okvaro

Pri bolnicah z zmerno ledvično okvaro (vrednost CLcr 30–59 ml/min) so bile pogostnosti nekaterih neželenih učinkov najmanj 3. stopnje večje: anemija (31 %), trombocitopenija (10 %), utrujenost/astenija (13 %) in zvišane skupne ravni AST/ALT (12 %) so bile pogostejše kot pri bolnicah s pravilno delujočimi ledvicami (vrednost CLcr > 90 ml/min) (21 %, 5 %, 8 % oziroma 7 %).

Pediatrična populacija

Študije za preučevanje farmakokinetike rukapariba pri pediatričnih bolnikih niso bile opravljene.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Rubraca ni. Simptomi prevelikega odmerjanja niso bili ugotovljeni. V primeru suma na preveliko odmerjanje morajo zdravniki uporabiti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XK03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Rukaparib je zaviralec encimov poli(ADP-riboza) polimeraze (PARP), vključno s PARP-1, PARP-2 in PARP-3, ki sodelujejo pri popravilu DNA. Študije *in vitro* so pokazale, da z rukaparibom povzročena toksičnost vključuje zaviranje encimske dejavnosti PARP in preprečevanje sprostitve kompleksov PARP-DNA, kar povzroči povečane okvare DNA, apoptozo in celično smrt.

Ugotovljeno je bilo, da rukaparib zavira tumorsko dejavnost *in vitro* in *in vivo* v mutantskih celičnih linijah BRCA prek mehanizma, imenovanega sintezna smrtnost, pri katerem je potrebna izguba dveh poti popravila DNA, da pride do celične smrti. V tumorskih celičnih linijah so opazili povečano citotoksičnost in protitumorsko delovanje ter pomanjkanje BRCA1/2 in drugih genov za popravilo DNK. Dokazali so, da rukaparib zmanjšuje rast tumorjev v ksenografskih modelih humanega raka pri miših z ali brez pomanjkanja BRCA.

Klinična učinkovitost

Vzdrževalno zdravljenje recidivnega raka jajčnikov

Učinkovitost rukapariba so raziskovali v dvojno slepem, multicentričnem kliničnem preskušanju ARIEL3, v katerem je sodelovalo 564 bolnic s ponavljajočimi se EOC, FTC ali PPC in z odzivnostjo na kemoterapijo na osnovi platine, randomiziranih (2 : 1) za prejemanje tablet zdravila Rubraca 600 mg peroralno dvakrat na dan (n = 375) oziroma placebo (n = 189). Zdravljenje je trajalo do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Vse bolnice so bile odzivne (popolnoma ali delno) na svojo zadnjo kemoterapijo na osnovi platine, njihov rakasti antigen 125 (CA-125) je bil pod zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN). Bolnice so bile randomizirane v 8 tednih od zaključka kemoterapije na osnovi platine, dovoljeno pa ni bilo nikakršno interventno vzdrževalno zdravljenje. Bolnice predhodno niso smele prejemati rukapariba ali drugega zdravljenja z zaviralcem PARP. Randomizacija je bila stratificirana glede na najboljši odziv (popolni ali delni) na zadnjo terapijo na osnovi platine, čas do napredovanja bolezni po predzadnjem zdravljenju s platino (od 6 do ≤ 12 mesecev in več kot 12 mesecev) ter statusa biomarkerja za tumor (tBRCA, homologno rekombinatorsko pomanjkanje, ki ni povezano z BRCA [nbHRD] in negativni biomarker).

Primarni rezultat učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca (invPFS), ki je bil ocenjen po Merilih za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), različica 1.1 (v1.1). Ključne sekundarne rezultate učinkovitosti predstavlja PFS po neodvisni slepi radiološki oceni (IRR).

Povprečna starost je bila 61 let (razpon: 36–85 let); večina bolnic je pripadala beli rasi (80 %); vse pa so imele stanje zmogljivosti po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ali 1. Primarni tumor pri večini bolnic je bil tumor jajčnikov (84 %); večina bolnic (95 %) je imela serozno histologijo in pri 4 % bolnic so poročali o endometrijski histologiji. Vse bolnice so prejele vsaj dve predhodni kemoterapiji na osnovi platine (razpon: 2–6), 28 % bolnic pa je prejelo vsaj tri predhodne kemoterapije na osnovi platine. Skupaj 32 % bolnic je bilo popolnoma odzivnih (CR) v njihovem zadnjem zdravljenju. Interval brez napredovanja bolezni za predzadnjim zdravljenjem s platino je bil 6–12 mesecev pri 39 % in > 12 mesecev pri 61 % bolnic. Pri 22 % bolnic, ki so prejemale rukaparib, in pri 23 % bolnic, ki so prejemale placebo, so poročali o predhodnem zdravljenju z bevacizumabom. Demografski podatki, značilnosti bolezni v izhodišču in zgodovina predhodnih zdravljenj so bili na splošno dobro uravnoteženi med skupinama, ki sta prejemali rukaparib in placebo.

Nobena bolnica predhodno ni prejemala zdravljenja z zaviralcem PARP. Učinkovitost zdravila Rubraca pri bolnicah, ki so predhodno prejemale vzdrževalno zdravljenje z zaviralcem PARP, zato ni bila raziskana in je ni mogoče ekstrapolirati iz razpoložljivih podatkov.

Vzorec tumorskih tkiv vseh bolnic (N = 564) je bil centralno testiran za ugotavljanje pozitivnega stanja HRD (ki ga opredeljuje prisotnost mutacije škodljivega tumorja BRCA [tBRCA] ali visoke genomske izgube heterozigotnosti). Vzorce krvi za 94 % (186/196) bolnic s tBRCA so ovrednotili z uporabo testa osrednje zarodne linije krvnih celic BRCA (gBRCA). Na podlagi teh rezultatov je 70 % (130/186) bolnic s tBRCA imelo mutacijo gBRCA, 30 % (56/186) pa jih je imelo somatsko mutacijo BRCA.

Študija ARIEL3 je pokazala statistično značilno izboljšanje PFS pri bolnicah, randomiziranih v rukaparib, v primerjavi s placebom pri populaciji ITT in v podskupinah HRD ter tBRCA. Ocena IRR za populacijo ITT je podprla primarni opazovani dogodek. V času analize PFS podatki o OS še niso bili zaključeni (z 22 % dogodkov). Rezultati za učinkovitost so povzeti v Preglednici 4 in na sliki 1.

Preglednica 4: Rezultati za učinkovitost na podlagi študije ARIEL3

Parameter	Ocena raziskovalca		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
Populacija ITT^a				
Bolnice, n	375	189	375	189
Dogodki PFS, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, mediana v mesecih (95-% IZ)	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-% IZ)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28; 0,45)	
Vrednost p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina HRD^c				
Bolnice, n	236	118	236	118
Dogodki PFS, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, mediana v mesecih (95-% IZ)	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-% IZ)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24; 0,47)	
Vrednost p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina tBRCA^d				
Bolnice, n	130	66	130	66
Dogodki PFS, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, mediana v mesecih (95-% IZ)	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-% IZ)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
Vrednost p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Skupina nonBRCA LOH+				
Bolnice, n	106	52	106	52
Dogodki PFS, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, mediana v mesecih (95-% IZ)	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-% IZ)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
Vrednost p ^b	< 0,0001		0,0135	
Skupina nonBRCA LOH-				
Bolnice, n	107	54	107	54
Dogodki PFS, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, mediana v mesecih (95-% IZ)	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-% IZ)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
Vrednost p ^b	0,0049		0,0003	

a. Vse randomizirane bolnice.

b. Dvostranska vrednost p.

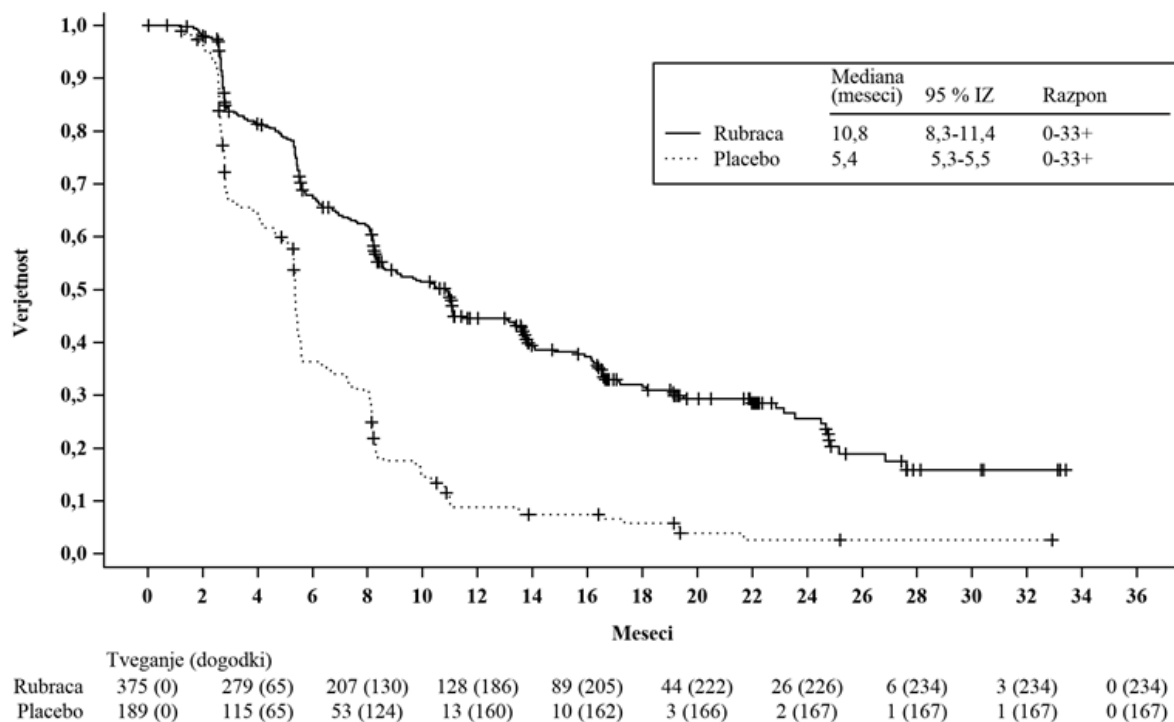
c. HRD vključuje vse bolnice s škodljivo zarodno linijo celic ali somatsko mutacijo BRCA ali ne-tBRCA z visoko genomsko izgubo heterozigotnosti, ugotovljeno s kliničnim preskušanjem.

d. tBRCA vključuje vse bolnice s škodljivo zarodno linijo celic ali somatsko mutacijo BRCA, ugotovljeno s kliničnim preskušanjem.

NA: ni bilo doseženo

IZ: interval zaupanja

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez napredovanja bolezni pri ARIEL3 po oceni raziskovalca – populacija ITT



V populaciji ITT je 38 % bolnic (141/375) v skupini, ki je prejela rukaparib, in 35 % bolnic (66/189) v skupini, ki je prejela placebo, v izhodišču imelo merljivo bolezen. V eksplorativni analizi te podskupine so odziv ugotovili pri 18 % (95-odstotni IZ 12 % – 26 %) bolnic (n = 26), ki so prejemale rukaparib, v primerjavi z 8 % (95-odstotni IZ 3 % – 17 %) bolnic (n = 5), ki so prejemale placebo (dvostranska p-vrednost = 0,0069), vključno z 10 bolnicami (7 %) v skupini, ki je prejela rukaparib, ki so dosegle popolno remisijo.

V populaciji tBRCA je 31 % bolnic (40/130) v skupini, ki je prejela rukaparib, in 35 % bolnic (23/66) v skupini, ki je prejela placebo, v izhodišču imelo merljivo bolezen. V eksplorativni analizi te podskupine so odziv ugotovili pri 38 % (95-odstotni IZ 23 % – 54 %) bolnic (n = 15), ki so prejemale rukaparib, v primerjavi z 9 % (95-odstotni IZ 1 % – 28 %) bolnic (n = 2) v skupini, ki je prejela placebo (dvostranska p-vrednost = 0,0055), vključno s 7 (18 %) bolnicami v skupini, ki so dosegle popolno remisijo.

Elektrofiziologija srca

Analiza razmerja koncentracija-podaljšanje intervala QTcF je bila opravljena s pomočjo podatkov 54 bolnic s čvrstim tumorjem, ki so jim dajali stalne odmerke rukapariba od 40 mg enkrat na dan do 840 mg dvakrat na dan (1,4-kratnik odobrenega priporočenega odmerka). Ob pričakovanem medianem C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja po dajanju rukapariba v odmerku 600 mg dvakrat na dan je predvideno podaljšanje intervala QTcF od izhodišča znašalo 11,5 msec (90-odstotni IZ: 8,77 do 14,2 msec). Zato je tveganje za klinično pomembno podaljšanje intervala QTcF od izhodišča (t.j. > 20 msec) nizko.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rubraca za vse podskupine pediatrične populacije pri raku jajčnikov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Plazemske izpostavljenosti rukaparibu, merjene s C_{max} in AUC, so bile za ocenjene odmerke (40 do 500 mg na dan, 240 do 840 mg dvakrat na dan) približno sorazmerne z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po 1-tedenskem odmerjanju zdravila. Po večkratnem odmerjanju dvakrat na dan je bilo kopičenje glede na vrednost AUC od 3,5- do 6,2-kratno.

Absorpcija

Pri bolnicah z rakom je po jemanju rukapariba v odmerku 600 mg dvakrat na dan mediana vrednost C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 1940 ng/m, vrednost AUC_{0-12 h} pa 16.900 h·ng/ml s T_{max} 1,9 ure. Mediana absolutna peroralna biološka uporabnost po enkratnem peroralnem odmerku od 12 do 120 mg rukapariba je bila 36 %. Absolutne peroralne biološke uporabnosti pri odmerku 600 mg niso ugotovili. Pri bolnicah z rakom je po obroku z veliko vsebnostjo maščob vrednost C_{max} narasla za 20 %, vrednost AUC_{0-24h} za 38 %, vrednost T_{max} se je podaljšala za 2,5 ure v primerjavi z odmerjanjem na tešče. Učinek hrane na farmakokinetiko se ne šteje za klinično pomembnega. Zdravilo Rubraca se lahko daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Vezava rukapariba v človeški plazmi v območju terapevtskih koncentracij *in vitro* je 70,2 %. Rukaparib se je prednostno porazdelil v rdeče krvničke, razmerje koncentracij v krvi in plazmi je bilo 1,83. Pri bolnicah z rakom je imel volumen porazdelitve rukapariba v stanju dinamičnega ravnovesja od 113 l do 262 l po enkratnem intravenskem odmerku rukapariba od 12 mg do 40 mg.

Biotransformacija

In vitro se rukaparib presnavlja primarno prek CYP2D6, v manjšem obsegu pa še prek CYP1A2 in CYP3A4. V analizi populacijske farmakokinetike niso opazili razlik med bolnicami z različnimi fenotipi CYP2D6 (vključno s slabimi presnavljalkami, n = 9; srednjimi presnavljalkami, n = 71; normalnimi presnavljalkami, n = 76 in ultrahitrimi presnavljalkami, n = 4) ali med bolnicami z različnimi fenotipi CYP1A2 (vključno z normalnimi presnavljalkami, n = 28; hiperinduktorji, n = 136). Rezultate je treba tolmačiti previdno zaradi omejene zastopanosti nekaterih fenotipov v podskupinah.

Po dajanju enega samega peroralnega odmerka [¹⁴C]-rukapariba bolnikom s solidnimi tumorji je nespremenjen rukaparib predstavljal 64,0 % radioaktivnosti v plazmi. Glavne presnovne poti za rukaparib so bile oksidacija, N-demetilacija, N-metilacija, glukuronidacija in N-formilacija. Največ je bilo presnovka M324, ki je produkt oksidativne deaminacije rukapariba in ki je v plazmi predstavljal 18,6 % radioaktivnosti. *In vitro* je bil M324 vsaj 30-krat manj učinkovit od rukapariba proti PARP-1, PARP-2 in PARP-3. Drugi manjši presnovki so predstavljali 13,8 % radioaktivnosti v plazmi. Rukaparib je predstavljal 44,9 % radioaktivnosti v urinu in 94,9 % v blatu, medtem ko je M324 predstavljal 50,0 % radioaktivnosti v urinu in 5,1 % v blatu.

Izločanje

MOčistek je po enkratnem intravenskem odmerku rukapariba od 12 mg do 40 mg znašal od 13,9 do 18,4 l/uro. Po dajanju enega samega 600 mg peroralnega odmerka [¹⁴C]-rukapariba bolnikom je bilo skupno mediano izločanje radioaktivnosti 89,3 %, od tega je mediano izločanje 71,9 % z blatom in 17,4 % z urinom po 288 urah po odmerjanju. Devetdeset odstotkov izločka v blatu je bilo zaznanega v 168 urah po odmerjanju. Mediani razpolovni čas ($t_{1/2}$) rukapariba je bil 25,9 ur.

Medsebojno delovanje zdravil

Podatki *in vitro* so pokazali, da je rukaparib substrat P-gp in BCRP, ni pa substrat ledvičnih privzemnih prenašalcev OAT1, OAT3 in OCT2 ali jetrnih prenašalcev OAPT1B1 in OATP1B3. Učinkov zaviralcev P-gp in BCRP na farmakokinetiko rukapariba ni mogoče izključiti.

In vitro je rukaparib povratno zaviral CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A, v manjši meri pa tudi CYP2C8, CYP2D6 in UGT1A1. Rukaparib je zaviral CYP1A2, in je pri klinično pomembnih izpostavljenostih v človeških human hepatocitih CYP2B6 in CYP3A4 reguliral navzdol.

In vitro je rukaparib je močan zaviralec MATE1 in MATE2-K, zmeren zaviralec OCT1 in šibek zaviralec OCT2. Pri kliničnih izpostavljenostih rukaparib ni zaviral eksportne črpalke žolčnih soli (BSEP - bile salt export pump), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 in OAT3. Zaviranje MRP4 s strani rukapariba pri kliničnih izpostavljenostih ni mogoče v celoti izključiti. *In vitro* niso opazili nobenega medsebojnega delovanja z MRP2 ali z MRP3 pri klinični izpostavljenosti rukaparibu, opazili pa so blago bifazno aktivacijo in zaviranje MRP2 ter od koncentracije odvisno zaviranje MRP3 pri koncentracijah, višjih od ugotovljene plazemske vrednosti C_{max} rukapariba. Klinični pomen interakcije MRP2 in MRP3 v prebavilih ni znan. *In vitro* je rukaparib zaviralec BCRP in efluksnih prenašalcev P-gp. *In vivo* niso opazili pomembnega zaviranja P-gp (poglavje 4.5).

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da ni velike verjetnosti, da bi sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke imela klinično pomemben vpliv na farmakokinetiko rukapariba. Dokončne ugotovitve o učinku sočasnega dajanja rukapariba in zaviralcev protonske črpalke ni mogoče podati, saj ravni odmerka in časa dajanja zaviralcev protonske črpalke niso podrobno dokumentirali.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Starost, rasa in telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso ugotovili klinično pomembnih razmerij med predvideno izpostavljenostjo v stanju dinamičnega ravnovesja in bolnično starostjo, raso in telesno maso. Bolnice, ki so bile vključene v študijo populacijske farmakokinetike, so bile stare od 21 do 86 let (58 % < 65 let, 31 % od 65 do 74 let in 11 % > 75 let), 82 % jih je bilo bele rase, njihova telesna teža pa je bila med 41 in 171 kg (73 % jih je imelo telesno težo > 60 kg).

Okvara jeter

Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena z namenom ocene učinka okvare jeter na očistek rukapariba pri bolnicah, ki so prejemale rukaparib v odmerku 600 mg dvakrat na dan. Med 34 bolnicami z blago okvaro jeter (celotni bilirubin \leq ULN in AST > ULN ali celotni bilirubin > 1,0- do 1,5-kratnik ULN in kakršna koli AST) in 337 bolnicami z normalnim delovanjem jeter niso opazili nobenih klinično pomembnih razlik. V študiji, s katero so ocenjevali farmakokinetiko rukapariba pri bolnicah z okvaro jeter, so imele bolnice z zmerno okvaro jeter (N = 8, merila Delovne skupine za okvare organov Nacionalnega inštituta za boj proti raku [National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group]; celotni bilirubin od > 1,5 do \leq 3-krat ULN) po enkratnem odmerku 600 mg, za 45 % višjo vrednost AUC rukapariba v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem jeter (N = 8). Vrednosti C_{max} ali T_{max} sta bili pri obeh skupinah podobni. Za bolnice s hudo okvaro jeter podatki niso na voljo (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Formalnih študij z rukaparibom pri bolnicah z motnjami v delovanju ledvic niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza je bila opravljena z namenom ocene učinka okvare ledvic na očistek rukapariba pri bolnicah, ki so prejemale rukaparib v odmerku 600 mg dvakrat na dan. Bolnice z blago okvaro ledvic (N = 149; CLcr med 60 in 89 ml/min, ocenjeno z Cockcroft-Gaultovo metodo) in bolnice z zmerno okvaro ledvic (N = 76; CLcr med 30 in 59 ml/min) so imele približno 15 % in 33% višjo vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z bolnicami z normalnim delovanjem ledvic (N = 147; CLcr večji ali enak 90 ml/min). Farmakokinetične značilnosti rukapariba pri bolnicah s CLcr manj kot 30 ml/min ali pri bolnicah na dializi niso znane (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Ugotovitve nekliničnih toksikoloških študij, izvedenih s peroralnim rukaparibom, so bile v splošnem

skladne z neželenimi učinki, ugotovljenimi v kliničnih študijah. V študijah toksičnosti s ponavljajočimi odmerki pri podganah in psih, ki so trajale do 3 mesece, so bili ciljni organi gastrointestinalni, hematopoetski in limfopoetski sistemi. Ti izsledki so se pojavili pri izpostavljenostih, nižjih od tistih, ki so jih opazili pri bolnicah, zdravljenih s priporočenim odmerkom, in so bili v veliki meri reverzibilni v 4 tednih po prekinitvi odmerjanja.

In vitro je vrednost IC₅₀ rukapariba proti hERG (human ether-à-go-go related gene) znašala 22,6 µM, kar je približno 13-krat več kot C_{max} pri bolnicah ob priporočenem odmerku.

Intravensko dajanje rukapariba podganam in psom je povzročilo učinke na srce pri visokih vrednostih C_{max} (5,4- do 7,3-krat večje kot pri bolnicah), ne pa pri nizkih vrednostih C_{max} (1,3- do 3,8- krat večje kot pri bolnicah). V študijah toksičnosti s ponavljajočimi peroralnimi odmerki rukapariba niso opazili učinkov na srce pri vrednosti C_{max} rukapariba, primerljivi z vrednostjo pri bolnicah. Čeprav po peroralnem odmerjanju niso opazili učinkov na srce, pa na podlagi izsledkov iz študij z intravenskim dajanjem in na podlagi varnostnih omejitev ni mogoče izključiti učinkov na srce pri bolnicah, ki peroralno prejemajo rukaparib.

Karcinogenost

Študij karcinogenosti z rukaparibom niso opravili.

Genotoksičnost

Rukaparib pri preizkusu reverzne mutacije pri bakterijah (Amesov test) ni bil mutagen. Rukaparib je povzročil strukturne kromosomske aberacije *in vitro* testu kromosomskih aberacij v človeških levkocitih.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah je bil rukaparib povezan z izgubo ploda po ugnezdenju pri izpostavljenostih, ki so približno ustrezale 0,04-kratniku vrednosti AUC pri človeku ob priporočenem odmerku.

Študij plodnosti z rukaparibom niso opravili. V 3-mesečni študiji splošne toksičnosti pri podganah in psih niso opazili učinkov na plodnost samcev in samic pri izpostavljenostih, ki so obsegale od 0,09- do 0,3-kratnik vrednosti AUC pri človeku ob priporočenem odmerku. Glede na upoštevane varnostne omejitve potencialnega tveganja ni mogoče izključiti. Poleg tega ima morda rukaparib glede na mehanizem delovanja potencial za škodljive učinke na plodnost pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete

Obloga tablete

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)
smukec (E553b)

briljantno modro FCF (E133)
indigotin (E132)

Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete

Obloga tablete

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)
smukec (E553b)

Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete

Obloga tablete

polivinil alkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE z indukcijsko zapečateni zaporko iz propilena (PP), ki vsebuje 60 tablet. Ena škatla vsebuje eno plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Clovis Oncology Ireland Ltd.
1st Floor
Building Two
The Green
Dublin Airport Central
Dublin Airport
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. maj 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 4. marec 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
PAES: Za nadaljnje raziskovanje učinkovitosti vzdrževalnega zdravljenja z rukaparibom pri bolnicah z recidivnim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom visoke stopnje, ki se (v celoti ali delno) odzivajo na kemoterapijo s platino, bo imetnik dovoljenja za promet predložil končno analizo OS in posodobljene analize PFS2, intervala brez kemoterapije in časa do začetka nadaljnega zdravljenja raka iz randomizirane dvojno slepe študije 3. faze CO-338-014.	31. december 2022

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete rukaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje rukaparibijev kamsilat v količini, ki ustreza 200 mg rukapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1250/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rubraca 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA STEKLENIČKI

1. IME ZDRAVILA

Rubraca 200 mg tablete
rukaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini 200 mg rukapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1250/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete rukaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini 250 mg rukapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1250/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rubraca 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA STEKLENIČKI

1. IME ZDRAVILA

Rubraca 250 mg tablete
rukaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini 250 mg rukapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1250/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete rukaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini 300 mg rukapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1250/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rubraca 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA STEKLENIČKI

1. IME ZDRAVILA

Rubraca 300 mg tablete
rukaparib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini 300 mg rukapariba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1250/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo:

Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete
Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete
Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete
rukaparib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rubraca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rubraca
3. Kako jemati zdravilo Rubraca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rubraca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rubraca in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rubraca in kako deluje

Zdravilo Rubraca vsebuje učinkovino rukaparib. Zdravilo Rubraca je zdravilo proti raku, imenovano tudi „zaviralec PARP (poli [adenozin-difosfat-riboza] polimeraza)“.

Pri bolnicah s spremembami (mutacijami) genov, imenovanih BRCA, obstaja tveganje za pojav številnih vrst raka. Zdravilo Rubraca blokira encim, ki popravlja poškodovano DNK v rakavih celicah, in tako povzroči njihovo smrt.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rubraca

Zdravilo Rubraca uporabljamo za zdravljenje vrste raka jajčnikov. Uporabljamo ga potem, ko se je rak odzval na predhodna zdravljenja s kemoterapijo.

Zdravilo Rubraca se uporablja kot vzdrževalno zdravilo takoj po kemoterapiji, ki je povzročila krčenje tumorja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rubraca

Ne jemljite zdravila Rubraca

- če ste alergični na rukaparib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite.

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Rubraca posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rubraca ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Krvne preiskave

Zdravnik ali medicinska sestra bosta izvedla krvne preiskave, da bosta preverila število krvnih celic v vaši krvi:

- pred zdravljenjem z zdravilom Rubraca
- vsak mesec med zdravljenjem z zdravilom Rubraca

To je nujno zato, ker zdravilo Rubraca lahko povzroči nizko število naslednjih krvnih celic:

- rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic. Za več informacij glejte poglavje 4. Znaki in simptomi nizkega števila krvnih celic vključujejo vročino, okužbo, podplutbe ali krvavitve.
- nizko število krvnih celic je lahko znak resnejše težave s kostnim mozgom, na primer „mielodisplastičnega sindroma“ (MDS) ali „akutne mieloične levkemije“ (AML). Zdravnik bo pri vas morda opravil preiskavo kostnega mozga, da bo raziskal morebitne težave.

Zdravnik lahko izvaja tudi tedenske preiskave, če imate nizko število krvnih celic dlje časa. Odloči se lahko za prekinitve zdravljenja z zdravilom Rubraca, dokler se število celic v vaši krvi ne izboljša.

Na neposredni sončni svetlobi bodite previdni.

Med zdravljenjem z zdravilom Rubraca lahko hitreje dobite sončne opekline. To pomeni, da se morate:

- med jemanjem zdravila Rubraca izogibati neposredni sončni svetlobi in ne smete uporabljati solarijev.
- zaščititi z oblačili, ki pokrivajo vašo glavo, roke in noge.
- zaščititi s sredstvom za zaščito pred soncem in z balzamom za ustnice z zaščitnim faktorjem (SPF) 50 ali več.

Simptomi, na katere morate biti pozorni

Pogovorite se z zdravnikom, če vam je slabo ali bruha ali če ste imeli drisko ali bolečine v trebuhu. To so lahko znaki in simptomi, da zdravilo Rubraca vpliva na vaš želodec ali črevesje.

Otroci in mladostniki

Otroci, mlajši od 18 let, ne smejo uporabljati zdravila Rubraca. V tej starostni skupini zdravilo ni bilo preskušeno.

Druga zdravila in zdravilo Rubraca

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Rubraca namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rubraca.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila proti strjevanju krvi (antikoagulate), ki omogočajo neoviran pretok krvi – npr. varfarin,
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje napadov krčev (epileptičnih napadov) in epilepsije (antikonvulzivi) – npr. fenitoin,
- zdravila za zniževanje ravni holesterola v krvi – npr. rosuvastatin,
- zdravila za zdravljenje težav z želodcem – npr. cisaprid, omeprazol,
- zdravila za zaviranje imunskega sistema – npr. ciklosporin, sirolimus ali takrolimus,
- zdravila za zdravljenje migrene in glavobolov – npr. dihidroergotamin ali ergotamin,
- zdravila za zdravljenje hudih bolečin – npr. alfentanil ali fentanil,

- zdravila za zdravljenje nenadzorovanih gibov ali duševnih motenj – npr. pimozid,
- zdravila za zniževanje ravni sladkorja v krvi in za zdravljenje sladkorne bolezni – npr. metformin,
- zdravila za zdravljenje nerednega srčnega utripa – npr. digoksin ali kinidin,
- zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij – npr. astemizol ali terfenadin,
- zdravila, ki jih uporabljamo za povzročanje zaspanosti ali dremavosti – npr. midazolam,
- zdravila, ki jih uporabljamo za sproščanje mišic – npr. tizanidin,
- zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje astme – npr. teofilin.

Nosečnost, dojenje in kontracepcija

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

- Uporaba zdravila Rubraca med nosečnostjo ni priporočljiva. Škoduje namreč lahko vašemu nerojenemu otroku.
- Pri ženskah v rodni dobi se pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Rubraca priporoča test nosečnosti.

Dojenje

- Med zdravljenjem z zdravilom Rubraca in še dva tedna po zadnjem odmerku ne smete dojiti. Ni namreč znano, ali rukaparib prehaja v materino mleko ali ne.

Kontracepcija

- Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito metodo za preprečevanje nosečnosti (kontracepcijo):
 - med zdravljenjem z zdravilom Rubraca in
 - še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Rubraca.

To je nujno zato, ker lahko rukaparib škoduje nerojenemu otroku.

- Pogovorite se z zdravnikom ali farmacevtom o najučinkovitejših metodah kontracepcije.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Rubraca lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Bodite previdni, če se počutite utrujeni ali če vam je slabo.

Zdravilo Rubraca vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Rubraca

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila morate vzeti

- Običajni priporočeni odmerek je 600 mg dvakrat na dan. To pomeni, da vsak dan skupno vzamete 1.200 mg zdravila. Če se pri vas pojavijo določeni neželeni učinki, vam lahko zdravnik priporoči nižji odmerek ali pa začasno prekine zdravljenje.
- Zdravilo Rubraca je na voljo v obliki 200-miligramskih, 250-miligramskih ali 300-miligramskih tablet.

Jemanje zdravila

- Vzemite en odmerek tablet zjutraj in enega zvečer, s približno 12-urnim razmakom.
- Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Če vam je slabo (bruha) po tem, ko ste vzeli zdravilo Rubraca, ne vzemite dodatnega odmerka. Svoj naslednji odmerek vzemite ob predvidenem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rubraca, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek tablet, kot bi smeli, morate takoj obvestiti zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Morda boste potrebovali zdravstveno pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rubraca

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga preskočite. Nato vzemite naslednji odmerek ob predvidenem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rubraca

- Pomembno je, da zdravilo Rubraca jemljete vsak dan, toliko časa, kot vam je to predpisal zdravnik.
- Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, saj boste morda potrebovali nujno zdravniško pomoč:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kratka sapa, občutek hude utrujenosti, bledica kože ali hitro bitje srca – to so lahko znaki nizkega števila rdečih krvnih celic (anemije),
- podplutbe ali krvavitve, ki trajajo dlje kot po navadi, če se poškodujete – to so lahko znaki nizkega števila krvnih ploščic (trombocitopenije),
- vročina ali okužba – to sta lahko znaka nizkega števila belih krvnih celic (nevtropenije);

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- slabost (navzea)
- občutek utrujenosti
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- spremembe v okušanju hrane
- nenormalni rezultati krvnih preiskav – zvečanje koncentracije jetrnih encimov
- izguba apetita
- driska
- nenormalni rezultati krvnih preiskav – zvečanje koncentracije kreatinina v krvi
- oteženo dihanje
- občutek omotice
- sončne opekline
- zgaga

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke ravni holesterola
- dehidracija
- srbečica
- alergijska reakcija (npr. oteklina obraza in oči)
- izpuščaji

- rdečica, otekanje in bolečine v dlaneh in podplatih
- rdeče lise na koži
- blokada črevesja
- resne težave s kostnim mozgom, kot sta »mielodisplastični sindrom« (MDS) ali »akutna mieloična levkemija« (AML) (glejte poglavje 2)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rubraca

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rubraca

- Učinkovina zdravila Rubraca je rukaparib.

Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini, ki ustreza 200 mg rukapariba.

Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini 250 mg rukapariba.

Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje rukaparibjev kamsilat v količini 300 mg rukapariba.

- Druge sestavine zdravila so:

- Vsebina tablete: Mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), brezvodni koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat

- Obloga tablete:

Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete
polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 4000 (E1521), smukec (E553b), briljantno modro FCF (E133) in indigotin (E132).

Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete
polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 4000 (E1521) in smukec (E553b).

Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 4000 (E1521), smukec (E553b) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rubraca in vsebina pakiranja

- Rubraca 200 mg filmsko obložene tablete so modre, okrogle filmsko obložene tablete z oznako "C2" na eni strani.
- Rubraca 250 mg filmsko obložene tablete so bele filmsko obložene tablete v obliki romba z oznako "C25" na eni strani.
- Rubraca 300 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne filmsko obložene tablete z oznako "C3" na eni strani.

Zdravilo Rubraca je na voljo v plastenkah. Ena plastenka vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Clovis Oncology Ireland Ltd.

1st Floor

Building Two

The Green

Dublin Airport Central

Dublin Airport

Swords

Co. Dublin

K67 E2H3

Irska

Izdelovalec

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA

Velika Britanija

ali

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgija

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

Deutschland

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

España

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

France

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

Ireland

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel: +353 1800804285

Italia

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

Nederland

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

Österreich

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Clovis Oncology Ireland Limited
Tel: +353 16950030

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.