

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter
Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter
Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 200 mg rukaparib.

Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 250 mg rukaparib.

Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 300 mg rukaparib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rubraca 200 mg filmdragerad tablett

Blå, 11 mm, rund filmdragerad tablett, präglade med "C2".

Rubraca 250 mg filmdragerad tablett

Vit, 11 x 15 mm, rombformad filmdragerad tablett, präglad med "C25".

Rubraca 300 mg filmdragerad tablett

Gul, 8 x 16 mm, oval filmdragerad tablett, präglad med "C3".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rubraca är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig recidiverande höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) på behandling med platinumbaserad cytostatika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med rukaparib ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Den rekommenderade dosen av rukaparib är 600 mg två gånger dagligen, vilket motsvarar en total dygnsdos på 1 200 mg tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Patienterna ska starta underhållsbehandlingen med Rubraca senast 8 veckor efter att de avslutat den sista dosen av den platinuminnehållande behandlingen.

Om en patient kräks efter att ha tagit Rubraca ska patienten inte ta en ny dos utan ta nästa dos vid ordinarie tidpunkt.

Missade doser

Om en dos skulle glömmas ska patienten fortsätta att ta Rubraca vid nästa schemalagda tidpunkt.

Dosjusteringar för biverkningar

Måttliga och svåra biverkningar (dvs. CTCAE grad 3 eller 4), såsom neutropeni, anemi och trombocytopeni kan hanteras med behandlingsavbrott och/eller dosminskningar.

Förhöjda levertransaminaser (aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT)) inträffar tidigt under behandlingen och är i allmänhet övergående. Förhöjt ASAT/ALAT av grad 1–3 kan hanteras utan dosändring av rukaparib, eller med behandlingsmodifiering (behandlingsavbrott och/eller dosminskning). Vid biverkningar av grad 4 är behandlingsmodifiering nödvändig (se tabell 2).

Andra måttliga till allvarliga icke-hematologiska biverkningar såsom illamående och kräkningar kan hanteras genom behandlingsavbrott och/eller dosminskning, om inte tillräcklig kontroll uppnås med lämplig symtomatisk behandling.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar

Dosminskning	Dos
Startdos	600 mg två gånger dagligen (två 300 mg tabletter två gånger dagligen)
Första dosminskning	500 mg två gånger dagligen (två 250 mg tabletter två gånger dagligen)
Andra dosminskning	400 mg två gånger dagligen (två 200 mg tabletter två gånger dagligen)
Tredje dosminskning	300 mg två gånger dagligen (en 300 mg tablett två gånger dagligen)

Tabell 2. Behandling av förhöjt ASAT-/ALAT som uppkommit av behandling

Grad av förhöjt ASAT/ALAT	Behandling
Grad 3 utan tecken på nedsatt leverfunktion	Övervaka leverfunktionsvärden varje vecka till förbättring till grad ≤ 2 Fortsätt med rukaparib under förutsättning att bilirubin är $< \text{ULN}$ och alkaliskt fosfatas $< 3 \times \text{ULN}$. Avbryt behandling om ASAT/ALAT-nivåer inte sjunker inom 2 veckor till grad ≤ 2 , återuppta därefter rukaparib vid samma eller reducerad dos
Grad 4	Avbryt rukaparib tills värden återgår till grad ≤ 2 ; återuppta därefter rukaparib med en reducerad dos och övervaka leverfunktionsvärden varje vecka under 3 veckor

Särskilda populationer

Äldre

Ingen justering av startdosen rekommenderas till äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 4.8 och 5.2). Ökad känslighet för biverkningar hos vissa äldre patienter (≥ 65 år) kan inte utelutas. Det finns begränsat med kliniska data från patienter över 75 år.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant med avseende på leverfunktion och biverkningar. Det finns inga kliniska data från patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (dvs. totalt bilirubin > 3 gånger ULN), och rukaparib rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inga kliniska data för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CLcr under 30 ml/min), och rukaparib rekommenderas därför inte till dessa patienter. Rukaparib ska endast användas av patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion om den potentiella nyttan överväger risken. Patienter med måttlig eller kraftigt nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant med avseende på njurfunktion och biverkningar.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rubraca för barn eller ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Rubraca är avsett för oral användning och kan tas med eller utan mat. Dosererna ska tas med cirka 12 timmars mellanrum. Se avsnitt 5.2.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologisk toxicitet

Under behandling med rukaparib kan myelosuppression (anemi, neutropeni, trombocytopeni) observeras och symtomdebut ses vanligtvis efter 8–10 veckors behandling med rukaparib. Dessa reaktioner kan hanteras med rutinbehandling och/eller, för svårare fall, med dosjustering. Analys av fullständig blodstatus rekommenderas innan behandling med Rubraca påbörjas och därefter en gång i månaden. Patienter ska inte påbörja behandling med Rubraca innan återhämtning från hematologiska toxiciteter orsakade av tidigare kemoterapi (\leq CTCAE grad 1) har skett.

Understödjande vård bör sättas in och institutionella riktlinjer följas för behandling av låga blodkroppsvärden mot anemi och neutropeni. Behandling med Rubraca bör avbrytas eller dosen minskas enligt tabell 1 (se avsnitt 4.2), och antalet blodkroppar övervakas varje vecka tills återhämtning skett. Om återhämtning till CTCAE grad 1 eller bättre inte ses inom 4 veckor bör patienten remitteras till en hematolog för mer ingående undersökningar.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fick rukaparib. Behandlingstiden med rukaparib till patienter som utvecklade MDS/AML varade från < 2 månader till > 4 år.

Om MDS/AML misstänks bör patienten remitteras till en hematolog för mer ingående undersökningar, inklusive benmärgsanalys och blodprovstagning för cytogenetik. Om MDS/AML, efter utredning för långvarig hematologisk toxicitet, har bekräftats ska behandling med Rubraca sättas ut.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet har observerats hos patienter behandlade med rukaparib. Patienter ska undvika att vistas i direkt solljus eftersom de lättare kan bränna sig under behandling med rukaparib; vid vistelse utomhus bör patienter ha på sig hatt och skyddande klädsel, och använda solskyddsmedel och läppbalsam med solskyddsfaktor (SPF) 50 eller högre.

Gastrointestinala toxiciteter

Gastrointestinala toxiciteter (illamående och kräkningar) har rapporterats ofta med rukaparib, men är generellt låggradiga (CTCAE grad 1 eller 2) och kan hanteras med dosminskning (se tabell 1) eller behandlingsavbrott. Antiemetika, såsom 5-HT₃-antagonister, dexametason, aprepitant och fosaprepitant, kan användas för behandling av illamående/kräkningar och kan också övervägas för profylaktisk (dvs. förebyggande) användning innan behandling med Rubraca påbörjas. Det är viktigt att behandla detta proaktivt för att undvika långvariga eller svårare illamående/kräkningar som eventuellt kan leda till komplikationer som uttorkning eller sjukhusinläggning.

Tarmobstruktion

Fall av tarmobstruktion har rapporterats hos patienter med ovarialcancer som behandlats med rukaparib i kliniska studier; 4,5 % av patienterna upplevde en allvarlig händelse med tarmobstruktion, med ett dödligt resultat på mindre än 0,1 %. Den underliggande sjukdomen kan ha betydelse för utvecklingen av tarmobstruktion hos patienter med ovarialcancer. Vid misstanke om tarmobstruktion ska en diagnostisk bedömning utföras omedelbart och patienten få lämplig behandling.

Embryofetal toxicity

Baserat på dess verkningsmekanism och fynd från djurstudier kan rukaparib orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. I djurstudier avseende reproduktion orsakade administrering av rukaparib till dräktiga råttor under organogenesen embryofetal toxicitet vid exponeringar som var lägre än till patienter som fick den rekommenderade humana dosen á 600 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.3).

Graviditet /födelsekontroll

Gravida kvinnor ska informeras om den möjliga risken för ett foster. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida under behandling med Rubraca. Patienter ska rådas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter den sista dosen Rubraca (se avsnitt 4.6). Ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas rekommenderas för fertila kvinnor.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på rukaparib

Enzymer ansvariga för metabolism av rukaparib har inte identifierats. Baserat på *in vitro*-data kunde CYP2D6, och i mindre utsträckning CYP1A2 och CYP3A4, metabolisera rukaparib. Även om metabolism av rukaparib medierad av CYP3A4 var långsam *in vitro* kan ett signifikant bidrag från CYP3A4 inte uteslutas *in vivo*. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller -inducerare.

In vitro visades rukaparib vara ett substrat till P-gp och BCRP. Effekt av P-gp och BCRP-hämmare på rukaparibs farmakokinetik kan inte uteslutas. Försiktighet rekommenderas när rukaparib administreras tillsammans med läkemedel som är starka P-gp-hämmare.

Effekter av rukaparib på andra läkemedel

I studier avseende läkemedelsinteraktioner hos cancerpatienter, utvärderades effekterna av jämviktsdistribuerad rukaparib 600 mg två gånger dagligen på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP och P-gp med orala engångsdoser av känsliga probe-substrat (koffein, S-warfarin, omeprazol, midazolam, rosuvastatin respektive digoxin). En utvärdering gjordes också av effekten av rukaparib på farmakokinetiken hos det kombinerade p-pillret (etinylestradiol och levonorgestrel). Data tyder på att rukaparib är en måttlig hämmare av CYP1A2 och en svag hämmare av CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A. Rukaparib hämmar även P-gp marginellt och BCRP svagt i tarmen.

CYP1A2-substrat

Rukaparib visade ingen effekt på C_{max} för koffein men en måttlig 2,55-faldig ökning av AUC_{inf} för koffein (90 % KI: 2,12, 3,08). Vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras av CYP1A2, särskilt läkemedel med ett snävt terapeutiskt index (t.ex. tizanidin, teofyllin), kan dosjusteringar övervägas baserat på relevant klinisk övervakning.

CYP2C9-substrat

Rukaparib gav en 1,05-faldig ökning av C_{max} för S-warfarin (90 % KI: 0,99 till 1,12) respektive en 1,49-faldig ökning av AUC_{0-96h} (90 % KI: 1,40 till 1,58). Vid samtidig administrering av läkemedel som är CYP2C9-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. warfarin, fenytoin) kan dosjusteringar övervägas om det är kliniskt indicerat. Försiktighet ska iaktas och tillägg av övervakning av INR-värdet (International Normaliserade Radio) vid samtidig administrering av warfarin samt övervakning av terapeutiska läkemedelskoncentrationer av fenytoin, vid samtidig användning med rukaparib ska övervägas.

CYP2C19-substrat

Rukaparib gav en 1,09-faldig ökning av C_{max} för omeprazol (90 % KI: 0,93 till 1,27) och en 1,55-faldig ökning av AUC_{inf} (90 % KI: 1,32 till 1,83). Risken för en kliniskt relevant effekt av samtidig administrering av protonpumpshämmare (PPI) är sannolikt liten (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering anses nödvändig för samtidig behandling med läkemedel som är CYP2C19-substrat.

CYP3A-substrat

Rukaparib gav en 1,13-faldig ökning av C_{max} för midazolam (90 % KI: 0,95 till 1,36) och en 1,38-

faldig ökning av AUC_{inf} (90 % KI: 1,13 till 1,69). Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med läkemedel som är CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kinidin, sirolimus, takrolimus och terfenadin). Dosjusteringar kan övervägas om det är kliniskt indicerat baserat på observerade biverkningar.

P-piller

Rukaparib gav en 1,09-faldig ökning av C_{max} för etinylestradiol (90 % KI: 0,94 till 1,27) och en 1,43-faldig ökning av AUC_{last} (90 % KI: 1,15 till 1,77). Rukaparib gav en 1,19-faldig ökning av C_{max} för levonorgestrel (90 % KI: 1,00 till 1,42) och en 1,56-faldig ökning av AUC_{last} (90 % KI: 1,33 till 1,83). Ingen dosjustering rekommenderas för samtidigt administrerade p-piller.

BCRP-substrat

Rukaparib gav en 1,29-faldig ökning av C_{max} för rosuvastatin (90 % KI: 1,07 till 1,55) och en 1,35-faldig ökning av AUC_{inf} (90 % KI: 1,17 till 1,57). Ingen dosjustering rekommenderas för samtidigt administrerade läkemedel som är BCRP-substrat.

P-gp-substrat

Rukaparib gav ingen effekt på C_{max} för digoxin men en 1,20-faldig ökning av AUC_{0-72h} (90 % KI: 1,12 till 1,29). Ingen dosjustering rekommenderas för samtidigt administrerade läkemedel som är P-gp-substrat.

Interaktion mellan rukaparib och andra enzymer och transportörer utvärderades *in vitro*. Rukaparib är en svag hämmare av CYP2C8, CYP2D6 och UGT1A1. Rukaparib nedreglerade CYP2B6 i humana hepatocyter vid kliniskt relevanta exponeringar. Rukaparib är en potent hämmare av MATE1 och MATE2-K, en måttlig hämmare av OCT1 och en svag hämmare av OCT2. Eftersom hämning av dessa transportörer kan minska renal utsöndring av metformin och minska upptaget av metformin i levern bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av metformin och rukaparib. Den kliniska relevansen för UGT1A1-hämning av rukaparib är inte klar. Försiktighet ska iaktas när rukaparib administreras tillsammans med UGT1A1-substrat (t.ex. irinotekan) till patienter med UGT1A1*28 (dåliga metaboliserare) på grund av en möjlig ökning av exponering för SN-38 (aktiv metabolit av irinotekan) och associerad toxicitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska rådask att undvika att bli gravida under behandling med rukaparib. Patienter ska rådask att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 6 månader efter den sista dosen rukaparib (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av rukaparib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Baserat på dess verkningsmekanism och prekliniska data kan rukaparib orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Rubraca ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med rukaparib. Ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas rekommenderas för fertila kvinnor.

Amning

Det finns inte studier avseende utsöndringen av rukaparib i mjölk från djur. Det är okänt om rukaparib/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Rubraca får inte användas under amning.

På grund av risken för allvarliga biverkningar av rukaparib hos spädbarn som ammas, är Rubraca kontraindicerat under amning och i 2 veckor efter den sista dosen (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av rukaparib på fertilitet hos människa. Baserat på djurstudier kan påverkan på fertilitet i samband med användning av rukaparib inte utslutas (se avsnitt 5.3). Beroende på dess verkningsmekanism kan rukaparib dessutom påverka fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rubraca har begränsad effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner rekommenderas för patienter som rapporterar trötthet, illamående, eller yrsel under behandling med Rubraca (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för rukaparib baseras på data från 1 169 patienter i kliniska studier där ovarialcancer behandlats med rukaparib som monoterapi.

Biverkningar som förekom hos ≥ 20 % av patienter som fått rukaparib var illamående, trötthet/asteni, kräkningar, anemi, buksmärta, dysgeusi, förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, minskad aptit, diarré och trombocytopeni. De flesta biverkningarna var lindriga till måttliga (grad 1 eller 2).

Biverkningar av \geq grad 3 som förekom hos > 5 % av patienterna var anemi (23 %), ALAT-stegringar (10 %), trötthet/asteni (10 %), neutropeni (9 %) och trombocytopeni (7 %). Den enda allvarliga biverkningen som förekom hos > 2 % av patienter var anemi (6 %).

Biverkningar som oftast ledde till dosminskning eller utsättning var anemi (21 %), trötthet/asteni (16 %), illamående (15 %), trombocytopeni (15 %), kräkningar (11 %) och förhöjt ASAT/ALAT (9 %). Biverkningar som ledde till permanent utsättning förekom hos 18 % av patienter, med trombocytopeni, illamående, anemi och trötthet/asteni som de vanligaste biverkningarna som ledde till permanent utsättning.

Lista över biverkningar i tabellform

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningar enligt MedDRA:s klassificering av organsystem med föredragna termer. Frekvenser av förekommande biverkningar definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Lista över biverkningar i tabellform enligt MedDRA:s klassificering av organsystem

MedDRA:s organsystem	Biverkningar	
	Frekvens av CTCAE av alla grader	Frekvens av CTCAE grad 3 och högre
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga Myelodysplastiskt syndrom/ akut myeloisk leukemi ^a	Vanliga Myelodysplastiskt syndrom/ akut myeloisk leukemia ^a
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Anemi ^b , trombocytopeni ^b , neutropeni ^b , Vanliga Leukopeni ^b , lymfopeni ^b , febril neutropeni	Mycket vanliga Anemi ^b , Vanliga Trombocytopeni ^b , neutropeni ^b , febril neutropeni, leukopeni ^b , lymfopeni ^b
Immunsystemet	Vanliga Överkänslighet ^c	Mindre vanliga Överkänslighet ^c
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit, förhöjt blodkreatinin ^b Vanliga Hyperkolesterolemi ^b Uttorkning	Vanliga Minskad aptit, uttorkning Mindre vanliga Förhöjt blodkreatinin ^b , Hyperkolesterolemi ^b
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Smakrubbing, yrsel	Mindre vanliga Smakrubbing, yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Dyspné	Mindre vanliga Dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta Vanliga Tarmobstruktion ^d	Vanliga Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, tarmobstruktion ^d Mindre vanliga Dyspepsi
Lever och gallvägar	Mycket vanliga Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas Vanliga Förhöjda transaminaser ^b	Vanliga Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas Mindre vanliga Förhöjda transaminaser ^b
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Fotosensitivitetsreaktion Vanliga Utslag, makulopapulära utslag, palmoplantar erytrodysesti, erytem	Mindre vanliga Fotosensitivitetsreaktion, utslag, makulopapulära utslag, palmoplantar erytrodysesti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet ^e , feber	Vanliga Trötthet ^e Mindre vanliga Feber

^a Frekvensen MDS/AML är baserad på en total patientpopulation om 2 972 som fått en dos peroralt rukaparib.

^b Omfattar laboratorieresultat

^c De vanligast förekommande biverkningarna omfattar överkänslighet, läkemedelsöverkänslighet, och svullnad/ödem i ansikte och ögon.

^d Omfattar tarmobstruktion, obstruktion i tjocktarmen och obstruktion i tunntarmen

^e Omfattar trötthet, asteni och letargi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologisk toxicitet

Hematologiska biverkningar med CTCAE av alla grader av anemi, trombocytopeni och neutropeni rapporterades hos 45 %, 26 % respektive 18 % av patienterna. Trombocytopeni och anemi ledde till att deltagande i studien avbröts för 1,7 % respektive 1,7 % av patienterna. Biverkningar av CTCAE grad 3 eller högre förekom hos 23 % (anemi), 9 % (neutropeni) och 7 % (trombocytopeni) av patienterna. Biverkningar från benmärgshämning grad 3 eller högre uppträdde i allmänhet senare under behandlingen (efter minst 2 månader). För riskbegränsning och behandling, se avsnitt 4.4.

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloid leukemi

MDS/AML är allvarliga biverkningar som är mindre vanliga (0,5 %) hos patienter som står på behandling och under säkerhetsuppföljningen på 28 dagar, och vanliga (1,0 %) för alla patienter, inklusive under den långvariga säkerhetsuppföljningen (frekvens är beräknad baserat på den totala säkerhetspopulationen om 2 972 patienter exponerade för minst en dos av peroralt rukaparib i alla kliniska studier). I den kemoterapikontrollerade fas 3-studien (ARIEL4) och den placebokontrollerade fas 3-studien (ARIEL3) var förekomsten av MDS/AML under behandling av patienter som fick rukaparib 3,0 % respektive 1,6 %. Även om inga fall rapporterades under behandling av patienter som fick kemoterapi eller placebo, har fyra fall rapporterats hos placebobehandlade patienter under den långvariga säkerhetsuppföljningen. Alla patienter hade potentiella bidragande faktorer för att utveckla MDS/AML; i samtliga fall hade patienterna genomgått behandlingsregimer med platinuminnehållande cytostatika och/eller andra DNA-skadande ämnen. För riskbegränsning och behandling, se avsnitt 4.4.

Gastrointestinal toxicitet

Kräkningar och illamående rapporterades hos 41 % respektive 72 % av patienterna, och var i allmänhet lågradiga (CTCAE grad 1 till 3). Buksmäta (kombinerade termer buksmäta, nedre buksmäta, övre buksmäta) rapporterades hos 40,5 % av patienterna behandlade med rukaparib, men var också mycket vanliga (34 %) hos placebopatienter, med största sannolikhet associerad med underliggande sjukdom. För riskbegränsning och behandling, se avsnitt 4.4.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet rapporterades hos 12 % av patienterna som lågradiga hudreaktioner (CTCAE grad 1 eller 2), och av 2 (0,2 %) av patienterna som \geq CTCAE-reaktion av grad 3. För riskbegränsning och hantering, se avsnitt 4.4.

Förhöjda aminotransferaser i serum (ASAT/ALAT)

Biverkningar relaterade till förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) sågs hos 37 % (alla grader) och 10 % (\geq CTCAE-reaktion av grad 3) av patienterna. Dessa händelser uppkom inom de första veckornas behandling med rukaparib, var reversibla, och förknippades sällan med förhöjt bilirubin. Förhöjt ALAT observerades hos 34,6 % (alla grader) och 9,6 % (\geq CTCAE-reaktion av grad 3) av patienterna, förhöjt ASAT hos 31,7 % (alla grader) och 2,5 % (\geq CTCAE-reaktion av grad 3) och förhöjt ALAT och ASAT hos 28,9 % (alla grader) och 2,0 % (\geq CTCAE-reaktion av grad 3) av patienterna. Inga händelser uppfyllde kriterierna för Hys lag för läkemedelsinducerad leverskada. ASAT/ALAT-stegringarna kan behöva hanteras med behandlingsavbrott och/eller dosminskning enligt beskrivning i tabell 2 (se avsnitt 4.2). De flesta patienter kunde fortsätta med rukaparib med eller utan modifierad behandling utan återkomst av avvikande leverfunktionstester (LFT) av grad \geq 3.

Förhöjt serumkreatinin

Förhöjt serumkreatinin, huvudsakligen lätt till måttligt (CTCAE grad 1 eller 2), sågs hos 19 % av patienterna inom de första veckornas behandling med rukaparib. Åtta (0,7 %) patienter rapporterade en CTCAE-reaktion av grad 3. Ökade nivåer kreatinin vid behandling med rukaparib kan bero på hämning av de renala transportörerna MATE1 och MATE2-K (se avsnitt 4.5). Dessa ökning av serumkreatinin var kliniskt asymptomatiska.

Äldre

Hos patienter \geq 75 år var frekvenser högre av vissa biverkningar: förhöjt blodkreatinin (33 %), yrsel (19 %), klåda (14 %) och minnesnedsättning (4 %) var högre än hos patienter $<$ 75 år (18 %, 13 %, 13 %, 4 %).

9 % respektive 1 %).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CLcr 30–59 ml/min) ökade frekvenserna av vissa biverkningar med svårighetsgrad 3 eller högre: anemi av (31 %), trombocytopeni (10 %), trötthet/asteni (13 %) och kombinerad ökning av ASAT/ALAT (12 %) var högre än hos patienter med normal njurfunktion (CLcr > 90 ml/min) (21 %, 5 %, 8 % respektive 7 %).

Pediatriisk population

Inga studier har genomförts för att undersöka rukaparibs farmakokinetik hos pediatriiska patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling i händelse av överdosering med Rubraca och inga symtom på överdosering har fastställts. I händelse av misstänkt överdos ska läkare följa de allmänna understödande åtgärder och sätta in symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra cellgifter, ATC-kod: L01XK03

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Rukaparib är en hämmare av poly(ADP-ribos)polymeras (PARP) som bl.a. hämmar PARP-1, PARP-2 och PARP-3, vilka medverkar i DNA-reparation. *In vitro*-studier har visat att rukaparib-inducerad cytotoxicitet innebär hämning av PARP:s enzymatisk aktivitet och minskar bildning av PARP-DNA-komplex vilket resulterar i ökad DNA-skada, apoptos och celledöd.

Rukaparib har visat sig ha *in vitro* och *in vivo* tumörhämmande aktivitet i BRCA-muterade cellinjer genom en mekanism som benämns 'syntetiska letalitet', genom vilken förlust av två DNA-reparationsvägar krävs för celledöd. Ökad rukaparib-inducerad cytotoxicitet och tumörhämmande aktivitet sågs i tumörcellinjer med defekter i BRCA1/2 och andra DNA-reparationsgener. Rukaparib har visat sig hämma tumörtillväxten i mus-xenograftmodeller av human cancer med och utan defekter i BRCA.

Klinisk effekt

Underhållsbehandling av recidiverande ovarialcancer

Effekten av rukaparib undersöktes i ARIEL3, en dubbelblind klinisk multicenterstudie i vilken 564 patienter med recidiverande EOC, FTC eller PPC som hade pågående respons på platinumbaserad cytostatika randomiserades (2:1) till behandling med Rubraca tabletter 600 mg peroralt två gånger dagligen (n=375) eller placebo (n=189). Behandling fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Alla patienter hade uppnått respons (fullständig eller partiell) på den senaste platinumbaserade cytostatikabehandlingen och deras cancerantigen 125 (CA-125) var under den övre normalgränsen (ULN). Patienter randomiserade inom 8 veckor efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling och ingen underhållsbehandling var tillåten. Patienterna kunde inte tidigare ha fått rukaparib eller annan PARP-hämmande behandling. Randomiseringen stratifierades utifrån bästa respons på den senaste platinumbaserade cytostatikabehandlingen (fullständig eller partiell), tid till

sjukdomsprogression efter den näst senaste platinumbaserade cytostatikabehandlingen (6 till \leq 12 månader respektive $>$ 12 månader) samt biomarkörstatus för tumören (tBRCA, icke-BRCA defekt homolog rekombination [nbHRD] och negativ biomarkör).

Det primära effektmåttet var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (invPFS) bedömd enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1 (v1.1). Bedömning av PFS av en blindad oberoende radiologisk granskning (blinded independent radiology review; IRR) var ett viktigt sekundärt effektmått.

Genomsnittsåldern var 61 år (intervall: 36 till 85 år); de flesta av patienterna var vita (80 %); och alla hade prestandastatus 0 eller 1 enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Den primära tumören hos de flesta patienter var ovarialcancer; det flesta patienter (95 %) hade serös histologi och 4 % av patienterna rapporterade endometrioid histologi. Alla patienter hade genomgått minst två tidigare platinumbaserade cytostatikabehandlingar (intervall: 2 till 6) och 28 % av patienterna hade fått minst tre tidigare platinumbaserade cytostatikabehandlingar. Sammanlagt 32 % av patienterna hade uppnått fullständig respons på den senaste behandlingen. Den progressionsfria tiden sedan den näst senaste platinumbehandlingen var 6-12 månader hos 39 % av patienterna och $>$ 12 månader hos 61 %. Tidigare behandling med bevacizumab rapporterades hos 22 % av de patienter som fick rukaparib och 23 % av de patienter som fick placebo. Demografiska variabler, sjukdomskaraktäristiska vid baslinjen och tidigare behandlingshistoria var generellt väl balanserade mellan rukaparib- respektive placeboarmen.

Ingen av patienterna hade behandlats med en PARP-hämmare tidigare. Som sådan har effekt av Rubraca hos patienter som tidigare har fått behandling med PARP-hämmare i underhållsmiljö inte undersökts och kan inte extrapoleras från tillgängliga data.

Tumörvävnadsprover för samtliga patienter (N=564) testades centralt för bestämning av positiv status för HRD (definierad som förekomst av skadlig BRCA-mutation i tumören [tBRCA] eller hög genomisk förlust av heterozygositet [LOH]). Blodprover från 94 % (186/196) av tBRCA-patienterna utvärderades med central testning av germline BRCA (gBRCA) i blod. Utifrån dessa resultat konstaterades att 70 % (130/186) av tBRCA-patienterna hade en gBRCA-mutation och 30 % (56/186) hade en somatisk BRCA-mutation.

ARIEL3 visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienter som randomiserats till rukaparib jämfört med placebo hos ITT-populationen samt i HRD- och tBRCA-subgrupperna. IRR-bedömning för ITT-populationen stödde det primära resultatmåttet. Vid tidpunkten för PFS-analysen saknades mogna data för total överlevnad (OS) (med 22 % av händelserna). Effekresultaten sammanfattas i tabell 4 och figur 1.

Tabell 4. ARIEL3 Effekresultat

Parameter	Prövarbedömning		IRR	
	Rukaparib	Placebo	Rukaparib	Placebo
ITT-population^a				
Patienter, n	375	189	375	189
PFS-händelser, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, median i månader (95 % KI)	10,8 (8,3, 11,4)	5,4 (5,3–5,5)	13,7 (11,0, 19,1)	5,4 (5,1, 5,5)
HR (95 % KI)	0,36 (0,30-0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
p-värde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD-gruppen^c				
Patienter, n	236	118	236	118
PFS-händelser, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, median i månader (95 % KI)	13,6 (10,9, 16,2)	5,4 (5,1, 5,6)	22,9 (16,2, NA)	5,5 (5,1, 7,4)
HR (95 % KI)	0,32 (0,24-0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-värde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA-gruppen^d				
Patienter, n	130	66	130	66
PFS-händelser, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, median i månader (95 % KI)	16,6 (13,4, 22,9)	5,4 (3,4, 6,7)	26,8 (19,2, NA)	5,4 (4,9, 8,1)
HR (95 % KI)	0,23 (0,16-0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p-värde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Icke-BRCA LOH+ gruppen				
Patienter, n	106	52	106	52
PFS-händelser, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, median i månader (95 % KI)	9,7 (7,9, 13,1)	5,4 (4,1, 5,7)	11,1 (8,2, NA)	5,6 (2,9, 8,2)
HR (95 % KI)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
p-värde ^b	< 0,0001		0,0135	
Icke-BRCA LOH- gruppen				
Patienter, n	107	54	107	54
PFS-händelser, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, median i månader (95 % KI)	6,7 (5,4, 9,1)	5,4 (5,3, 7,4)	8,2 (5,6, 10,1)	5,3 (2,8, 5,5)
HR (95 % KI)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
p-värde ^b	0,0049		0,0003	

a. Samtliga randomiserade patienter.

b. Tvåsidigt p-värde

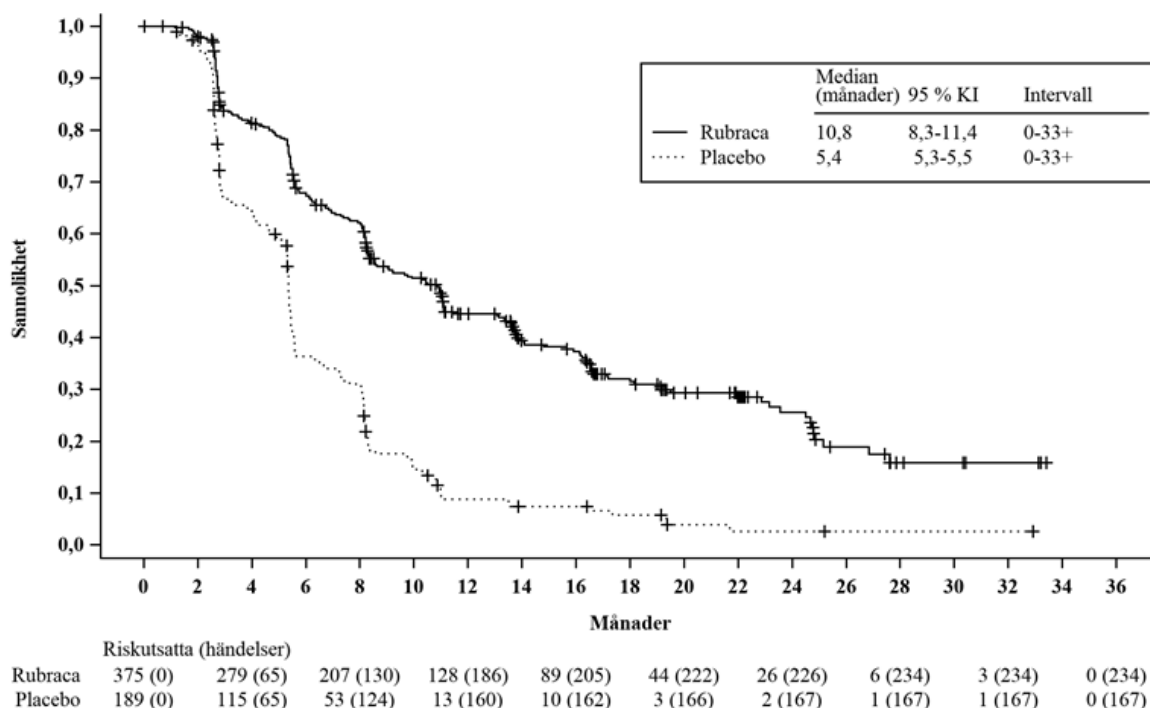
c. HRD omfattar samtliga patienter med skadlig germline- eller somatisk BRCA-mutation eller icke-tBRCA med hög genomisk förlust av heterozygositet, enligt CTA (Clinical Trial Assay).

d. tBRCA omfattar samtliga patienter med skadlig germline- eller somatisk BRCA-mutation, enligt CTA.

NA: Ej uppnått

KI: Konfidensintervall

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor över prövarbedömd progressionsfri överlevnad i ARIEL3: ITT-population



I ITT-populationen sågs mätbar sjukdom hos 38 % av patienterna (141/375) i rukaparibarmen och 35 % av patienterna (66/189) i placeboarmen vid baslinjen. I en undersökande analys av denna undergrupp noterades en respons hos 18 % (95 % KI 12 %-26 %) (n=26) av rukaparib-patienterna jämfört med 8 % (95 % KI 3 %-17 %) (n=5) av placebo-patienterna (2-sidigt p-värde = 0,0069); däribland 10 patienter (7 %) i rukaparibarmen som uppnådde fullständig remission.

I tBRCA-populationen hade 31 % av patienterna (40/131) i rukaparibarmen och 35 % av patienterna (23/66) i placeboarmen mätbar sjukdom vid baslinjen. I en undersökande analys noterades en respons hos 38 % (95 % KI 23 %-54 %) (n=15) av rukaparib-patienterna jämfört med 9 % (95 % KI 1 %-28 %) (n=2) av placebo-patienterna (2-sidigt p-värde=0,0055); däribland 7 patienter (18 %) i rukaparibarmen som uppnådde fullständig remission.

Hjärtelektrofysiologi

Analys av koncentrat-QtCF-förlängning genomfördes med hjälp av data från 54 patienter som hade en solid tumör och som givits kontinuerligt rukaparib i doser från 40 mg en gång dagligen till 840 mg två gånger dagligen (1,4 gånger godkänd rekommenderad dos). Vid förutsedd median C_{max} vid steady state efter 600 mg rukaparib två gånger dagligen var den projekterade QTcF-ökningen från baslinjen 11,5 msek (90 % KI: 8,77 till 14,2 msek). Risken för en kliniskt signifikant QTcF-ökning från baslinjen (dvs. > 20 msek) är därmed låg.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rubraca för alla grupper av den pediatrika populationen för ovarialcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Exponering för rukaparib i plasma, mätt med C_{max} och AUC, var ungefär dosproportionellt vid undersökta doser (40 till 500 mg dagligen, 240 till 840 mg två gånger dagligen). Jämvikt uppnåddes efter 1 veckas behandling. Efter upprepad behandling två gånger dagligen var ackumulering baserat på

AUC 3,5 till 6,2 gånger högre.

Absorption

Hos patienter med cancer som fått rukaparib 600 mg två gånger dagligen var genomsnittligt C_{max} vid jämvikt 1 940 ng/ml och AUC_{0-12h} var 16 900 h·ng/ml med T_{max} efter 1,9 timmar. Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet efter en peroral engångsdos på 12 till 120 mg rukaparib var 36 %. Den absoluta perorala biotillgängligheten för 600 mg har inte fastställts. Hos patienter med cancer ökade C_{max} med 20 %, AUC_{0-24h} med 38 %, och T_{max} inträffade 2,5 timmar senare efter en fettrik måltid i jämförelse med behandling vid fastande. Effekt av mat på farmakokinetiken anses inte vara kliniskt signifikant. Rubraca kan tas med eller utan mat.

Distribution

Proteinbindningen för rukaparib *in vitro* är 70,2 % i human plasma vid terapeutiska koncentrationer. Rukaparib distribueras främst till röda blodkroppar med ett koncentrationsförhållande blod:plasma på 1,83. Hos patienter med cancer hade rukaparib en distributionsvolym på 113 l till 262 l efter en intravenös engångsdos på 12 mg till 40 mg rukaparib.

Metabolism

In vitro metaboliseras rukaparib främst av CYP2D6, och i mindre utsträckning av CYP1A2 och CYP3A4. I en farmakokinetisk populationsanalys sågs inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader mellan patienter med olika CYP2D6-fenotyper (inkluderande dåliga metaboliserare, n=9; intermediära metaboliserare, n=7 eller patienter med olika CYP1A2-fenotyper (inkluderande normala metaboliserare, n=28; hyperinducerare, n=136). Resultaten ska tolkas med försiktighet på grund av begränsad representation av vissa undergruppers fenotyper.

Efter administrering av en peroral engångsdos av [^{14}C]-rukaparib till patienter med solida tumörer stod oförändrat rukaparib för 64,0 % av radioaktiviteten i plasma. Rukaparib metaboliseras huvudsakligen genom oxidering, N-demetylering, N-metylering, glukuronidering och N-formylering. Den vanligaste metaboliten var M324, en oxidativ deamineringsprodukt av rukaparib, som stod för 18,6 % av radioaktiviteten i plasma. *In vitro* var M324 minst 30 gånger mindre potent än rukaparib mot PARP-1, PARP-2 och PARP-3. Andra mindre metaboliter stod för 13,8 % av radioaktiviteten i plasma. Rukaparib stod för 44,9 % och 94,9 % av radioaktiviteten i urin respektive feces, medan M324 stod för 50,0 % och 5,1 % av radioaktiviteten i urin respektive feces.

Eliminering

Clearance varierade från 13,9 till 18,4 l/timme efter en 12 mg till 40 mg intravenös engångsdos rukaparib. Efter administrering av en peroral engångsdos på 600 mg [^{14}C]-rukaparib till patienter var det genomsnittliga totala utbytet av radioaktivitet 89,3 %, med ett genomsnittligt utbyte på 71,9 % i feces och 17,4 % i urin 288 timmar efter dos. Nittio procent av observerat utbyte i feces uppnåddes inom 168 timmar efter dos. Den genomsnittliga halveringstiden ($t_{1/2}$) för rukaparib var 25,9 timmar.

Läkemedelsinteraktioner

In vitro har rukaparib visats vara ett substrat för P-gp och BCRP, men inte något substrat för de renala upptagstransportörerna OAT1, OAT3 och OCT2 eller för de hepatiska transportörerna OAPT1B1 och OATP1B3. Effekter av P-gp- och BCRP-hämmare på rukaparibs farmakokinetik kan inte uteslutas.

In vitro gav rukaparib reversibel hämning av CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A och, i mindre utsträckning, CYP2C8, CYP2D6 och UGT1A1. Rukaparib inducerade CYP1A2 och nedreglerade CYP2B6 och CYP3A4 i humana hepatocyter vid kliniskt relevanta exponeringar.

In vitro är rukaparib en kraftig hämmare av MATE1 och MATE2-K, en måttlig hämmare av OCT1 och en svag hämmare av OCT2. Vid kliniska exponeringar hämmade rukaparib inte BSEP (bile salt export

pump), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OAT3. Hämmning av MRP4 från rukaparib kan inte helt uteslutas vid kliniska exponeringar. Ingen interaktion med MRP2 eller MRP3 observerades *in vitro* vid klinisk exponering för rukaparib. Svag bifasisk aktivering och hämmning av MRP2 och koncentrationsberoende hämmning av MRP3 observerades vid koncentrationer högre än observerat C_{max} för rukaparib i plasma. Den kliniska relevansen för MRP2- och MRP3-interaktion i tarmen är inte känd. *In vitro* är rukaparib en hämmare av transportproteinerna BCRP och P-gp. Ingen signifikant P-gp-hämmning observerades *in vivo* (avsnitt 4.5).

Farmakokinetisk populationsanalys tyder på att en kliniskt meningsfull effekt från samtidig användning av PPI på rukaparibs farmakokinetik är osannolik. En tydlig slutsats kan inte fastställas beträffande effekten av samtidig administrering av rukaparib och PPI eftersom dosnivån och administreringstiden inte har dokumenterats i detalj för PPI.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Ålder, etnicitet och kroppsvikt

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys identifierades inga kliniskt signifikanta samband mellan beräknad jämviktsexponering och ålder, etnicitet och kroppsvikt. Patienterna som inkluderas i den farmakokinetiska studien var i åldern 21 till 86 år (58 % < 65 år, 31 % 65–74 år, och 11 % > 75 år), 82 % var kaukasier med kroppsvikter på mellan 41 och 171 kg (73 % hade en kroppsvikt på > 60 kg).

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetisk populationsanalys utfördes för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på clearance av rukaparib hos patienter som fått rukaparib 600 mg två gånger dagligen. Inga kliniskt viktiga skillnader observerades mellan 34 patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin \leq ULN och ASAT > ULN eller totalt bilirubin > 1,0 till 1,5 gånger ULN och alla ASAT-värden) och 337 patienter med normal leverfunktion. I en studie som utvärderade farmakokinetiken hos rukaparib hos patienter med nedsatt leverfunktion hade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (N=8, kriterier enligt National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; totalt bilirubin > 1,5- \leq 3 gånger ULN) 45 % högre AUC för rukaparib efter en engångsdos på 600 mg jämfört med patienter med normal leverfunktion (N=8). C_{max} och T_{max} var jämförbara i de två grupperna. Inga data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av rukaparib hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts. En farmakokinetisk populationsanalys utfördes för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på clearance av rukaparib hos patienter som fått rukaparib 600 mg två gånger dagligen. Patienter med lätt nedsatt njurfunktion (N=149; CLcr mellan 60 och 89 ml/min, beräknat enligt Cockcroft–Gault-metoden) och patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (N=76; CLcr mellan 30 och 59 ml/min) visade ett cirka 15 respektive 33 % högre AUC vid jämvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion (N=147; CLcr större än eller lika med 90 ml/min). Rukaparibs farmakokinetiska egenskaper hos patienter med CLcr under 30 ml/min eller patienter på dialys är okända (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Resultaten från icke-kliniska toxikologiska studier utförda med peroralt rukaparib överensstämde i allmänhet med biverkningarna som observerats i kliniska studier. I toxicitetsstudier på upp till 3 månader på råttor och hundar var målorganen magtarmkanalen, det hematopoetiska systemet och det lymfopoetiska systemet. Dessa fynd konstaterades vid exponeringar under de som observerades hos patienter vid rekommenderad dos, och var i stort sett reversibla inom 4 veckor efter utsättning av behandling. *In vitro* var IC_{50} för rukaparib mot genen hERG (human ether-à-go-go related gene) 22,6 μ M, vilket är cirka 13 gånger högre än C_{max} hos patienter vid den rekommenderade dosen.

Intravenös administrering av rukaparib till råttor och hund inducerade hjärteffekter vid ett högt C_{max}

(5,4 till 7,3 gånger högre än patienter), men inte vid ett lägre C_{max} (1,3 till 3,8 gånger högre än patienter). I toxicitetsstudier med upprepad dosering och ett C_{max} jämförbart med det som setts hos patienter sågs inga hjärteffekter med peroralt rukaparib. Även om inga hjärteffekter sågs efter peroral dosering kan, baserat på fynd från studier med intravenös administrering och säkerhetsmarginaler, hjärteffekter inte uteslutas när rukaparib ges peroralt.

Karcinogenicitet

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts med rukaparib.

Gentoxicitet

Rukaparib var inte mutagent i ett test av omvänd mutation hos bakterier (Ames-test). Rukaparib inducerade strukturella kromosomavvikelser i ett *in vitro*-test av kromosomavvikelser i humana lymfocyter.

Reproduktionseffekter

I en studie avseende embryofetal utveckling på råttor associerades rukaparib med fosterdöd vid exponeringar cirka 0,04 gånger AUC hos människa vid den rekommenderade dosen.

Fertilitetsstudier har inte utförts med rukaparib. Inga effekter på manlig och kvinnlig fertilitet observerades i 3-månadersstudier avseende allmäntoxicitet på råttor och hund vid exponeringar motsvarande 0,09 till 0,3 gånger AUC-värdet hos människa vid rekommenderad dos. En potentiell risk kan inte uteslutas baserat på den observerade säkerhetsmarginalen. Enligt dess verkningsmekanism kan rukaparib dessutom ha potential att orsaka försämrad fertilitet hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter

Tablettdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 4000(E1521)
Talk (E553b)
Brilliantblått FCF aluminiumlack (E133)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter

Tablettdragering

Polyvinylalkohol (E1203)
Titandioxid (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)

Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter

Tablettdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med lufttät försegling av polypropen (PP) innehållande 60 tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Clovis Oncology Ireland Ltd.

1st Floor

Building Two

The Green

Dublin Airport Central

Dublin Airport

Swords

Co. Dublin

K67 E2H3

Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1250/001

EU/1/17/1250/002

EU/1/17/1250/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 maj 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 4 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare undersöka effekten av underhållsbehandling med rukaparib hos patienter med höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) på behandling med platinumbaserad cytostatika ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in den slutliga analysen av OS och uppdaterade analyser av PFS2, cytostatikafritt intervall och tid till start av efterföljande cancerbehandling i den randomiserade blindade fas 3-studien CO-338-014.	31 december 2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter
rukaparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 200 mg rukaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1250/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rubraca 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rubraca 200 mg tabletter
rukaparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 200 mg rukaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1250/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter
rukaparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 250 mg rukaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1250/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rubraca 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rubraca 250 mg tabletter
rukaparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 250 mg rukaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1250/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter
rukaparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 300 mg rukaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1250/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rubraca 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rubraca 300 mg tabletter
rukaparib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 300 mg rukaparib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Clovis Oncology Ireland Ltd.
Building 2

Dublin Airport Central
Swords
Co. Dublin
K67 E2H3
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1250/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter
Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter
Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter
rukaparib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rubraca är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rubraca
3. Hur du tar Rubraca
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rubraca ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rubraca är och vad det används för

Vad Rubraca är och hur det fungerar

Rubraca innehåller den aktiva substansen rukaparib. Rubraca är ett cancerläkemedel som tillhör gruppen av s.k. PARP-hämmare (poly(ADP-ribos)-polymerashämmare).

Patienter med förändringar (mutationer) i s.k. BRCA-gener löper risk att utveckla ett antal olika typer av cancer. Rubraca blockerar ett enzym som reparerar skadat DNA i cancercellerna, vilket i sin tur gör att de dör.

Vad Rubraca används för

Rubraca används för att behandla en typ av cancer i äggstockarna. Det används när canceren har svarat på föregående cellgiftsbehandlingar.

Rubraca används som underhållsbehandling omedelbart efter en cellgiftsbehandling som gjort att tumören krympt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rubraca

Ta inte Rubraca:

- om du är allergisk mot rukaparib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar

Om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Rubraca.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan eller under tiden du tar Rubraca.

Blodprover

Läkaren eller sjuksköterskan tar blodprov för att kontrollera antalet blodkroppar

- innan behandling med Rubraca
- varje månad under behandling med Rubraca.

Detta görs eftersom Rubraca kan orsaka låga blodvärden för:

- röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar. Se avsnitt 4 för mer information. Tecken och symtom på lågt antal blodkroppar inkluderar feber, infektion, blåmärken eller blödning.
- ett lågt antal blodkroppar kan vara ett tecken på ett allvarligt benmärgsproblem, t.ex. ”myelodysplastiskt syndrom” (MDS) eller ”akut promyeloisk leukemi” (AML). Läkaren kan testa din benmärg för att identifiera eventuella problem.

Blodprov kan även tas varje vecka, om antalet blodkroppar är lågt under en längre tid. Behandling med Rubraca kan upphöra tills dina blodvärden förbättras.

Var försiktig i direkt solljus

Du kan lättare få solskador under behandling med Rubraca. Detta innebär att du ska:

- undvika direkt solljus och inte använda solarium medan du tar Rubraca
- ha på dig kläder som täcker huvud, armar och ben
- använda solskyddsmedel och läppbalsam med en solskyddsfaktor (SPF) på 50 eller högre.

Symtom som du bör känna till

Tala med din läkare om du mår illa, kräks eller har haft diarré eller magont. Det kan vara tecken på att Rubraca påverkar din mage eller dina tarmar.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar under 18 års ålder ska inte ges Rubraca. Detta läkemedel har inte studerats hos den här åldersgruppen.

Andra läkemedel och Rubraca

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eftersom Rubraca kan påverka hur andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka hur Rubraca fungerar.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som hämmar blodets koagulation vilket hjälper blodet att flöda fritt, t.ex. warfarin
- kramplösande läkemedel som används för att behandla kramper (krampanfall) och epilepsi, t.ex. fenytoin
- läkemedel som sänker blodets kolesterolhalt, t.ex. rosuvastatin
- läkemedel mot magbesvär, t.ex. cisaprid och omeprazol
- läkemedel som hämmar immunsystemet, t.ex. ciklosporin, sirolimus och takrolimus
- läkemedel mot migrän och huvudvärk, t.ex. dihydroergotamin eller ergotamin
- läkemedel mot kraftig smärta, t.ex. alfentanil och fentanyl
- läkemedel mot okontrollerade rörelser eller psykiska problem, t.ex. pimozid
- blodsockersänkande läkemedel och diabetesläkemedel, t.ex. metformin
- läkemedel mot oregelbundna hjärtslag, t.ex. digoxin och kinidin
- läkemedel mot allergiska reaktioner, t.ex. astemizol och terfenadin
- sömnmedel och lugnande medel, t.ex. midazolam
- muskelavslappnande medel, t.ex. tizanidin
- läkemedel mot astma, t.ex. teofyllin.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

- Rubraca rekommenderas inte under graviditet, eftersom det kan skada ditt ofödda barn.
- För kvinnor som kan bli gravida rekommenderas ett graviditetstest innan behandling med Rubraca påbörjas.

Amning

- Amma inte under behandling med Rubraca och i två veckor efter att den sista dosen tagits, eftersom det är okänt om rukaparib utsöndras i bröstmjolk.

Preventivmedel

- Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel:
 - under behandling med Rubraca och
 - i 6 månader efter den sista dosen Rubraca.

Orsaken till detta är att rukaparib kan påverka det ofödda barnet.

- Tala med läkare eller apotekspersonal om den mest effektiva preventivmetoden.

Körförmåga och användning av maskiner

Rubraca kan påverka din körförmåga eller förmåga att använda verktyg eller maskiner. Var försiktig om du känner dig trött eller mår illa.

Rubraca innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Rubraca

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket läkemedel som ska tas

- Vanlig rekommenderad dos är 600 mg två gånger om dagen. Detta innebär att du tar sammanlagt 1 200 mg varje dag. Om du får vissa biverkningar kan läkaren rekommendera en lägre dos, eller tillfälligt göra uppehåll i behandlingen.
- Rubraca är tillgängligt som 200 mg, 250 mg eller 300 mg tabletter.

Så här tar du läkemedlet

- Ta tabletterna en gång på morgonen och en gång på kvällen, med ungefär 12 timmars mellanrum.
- Du kan ta tabletterna med eller utan mat.
- Om du kräks efter att ha tagit Rubraca ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Om du har tagit för stor mängd av Rubraca

Om du tar för många tabletter ska du omedelbart informera läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Du kan behöva läkarvård.

Om du har glömt att ta Rubraca

- Om du glömmet att ta en dos, hoppa över den missade dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tidpunkten.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Rubraca

- Det är viktigt att du fortsätta att ta Rubraca varje dag, under hela den tid som läkarens ordinerat.
- Sluta inte ta läkemedlet utan att först tala med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar – du kan behöva akut behandling:

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare):

- andfåddhet, trötthet, blek hud eller snabba hjärtslag- de kan vara tecken på ett lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- blödning eller blåmärken som varar längre än vanligt när du slår dig – de kan vara tecken på ett lågt antal blodplättar (trombocytopeni)
- feber eller infektion – de kan vara tecken på ett lågt antal vita blodkroppar (neutropeni)

Andra biverkningar omfattar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare):

- illamående
- trötthet
- kräkningar
- magsmärta
- smakförändringar
- onormala blodprovresultat – ökade nivåer leverenzym
- aptitlöshet
- diarré
- onormala blodprovresultat – ökade nivåer kreatinin i blodet
- andningssvårigheter
- yrsel
- solskada
- halsbränna

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- högt kolesterol
- uttorkning
- klåda
- allergisk reaktion (t ex svullnad i ansiktet och ögonen)
- utslag
- rodnad, svullnad och smärta i handflatorna och/eller fotsulorna
- röda fläckar på huden
- blockering i tarmarna
- allvarliga benmärgsproblem, såsom ”myelodysplastiskt syndrom” (MDS) eller akut myeloidisk leukemi” (AML) (se avsnitt 2)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rubraca ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter Utg.dat.). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rukaparib.

Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter: En filmdragerad tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 200 mg rukaparib.

Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter: En filmdragerad tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 250 mg rukaparib.

Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter: En filmdragerad tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 300 mg rukaparib.

- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettinnehåll: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A), kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.
 - Tablettdragering:
 - Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter: Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b), brilliantblå FCF aluminiumlack (E133) och indigokarmin aluminiumlack (E132).
 - Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter: Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b).
 - Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter: Polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), makrogol 4000 (E1521), talk (E553b) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De olika styrkor av Rubraca tabletter har olika former och markeringar:

- Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter är blå, runda, filmdragerade tabletter märkta med "C2" på ena sidan.
- Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter är vita, rombformade, filmdragerade tabletter märkta med "C25" på ena sidan.
- Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala, filmdragerade tabletter märkta med "C3" på ena sidan.

Rubraca är tillgängligt i plastburkar. Varje burk innehåller 60 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Clovis Oncology Ireland Ltd.

1st Floor

Building Two

The Green

Dublin Airport Central

Dublin Airport

Swords

Co. Dublin

K67 E2H3

Irland

Tillverkare

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA

Storbritannien

eller

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

County Louth

A91 P9KD

Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Irland

Clovis Oncology Ireland Limited

Tel: +353 1800804285

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

Clovis Oncology Ireland Limited

Tel: +353 16950030

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.