

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 200 mg rukapariibile.

Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 250 mg rukapariibile.

Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 300 mg rukapariibile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tablett

Sinine 11 mm ümmargune õhukese polümeerikattega tablett pimetrukiga „C2”.

Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tablett

Valge 11 × 15 mm rombikujuline õhukese polümeerikattega tablett pimetrukiga „C25”.

Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tablett

Kollane 8 × 16 mm ovaalne õhukese polümeerikattega tablett pimetrukiga „C3”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rubraca on näidustatud monoteeraapiana kaugelearenenud (FIGO (*Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*, Rahvusvaheline Sünnitusabi ja Günekoloogia Föderatsioon) III ja IV staadium) kõrge maliigsusega epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või esmase peritoneaalvähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus reageeris ravile (täielik või osaline ravivastus) pärast esmavaliku plaatinapõhise keemiaravi lõpetamist.

Rubraca on näidustatud monoteeraapiana plaatinatundliku retsidiveerunud madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või esmase peritoneaalvähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on ravivastus (täielik või osaline) plaatinapõhisele keemiaravile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rubracaga peab alustama ja jälgima vähiravimite kasutamises kogenud arst.

Annustamine

Rubraca soovitatav annus on 600 mg kaks korda ööpäevas, mis vastab ööpäevasele koguannusele 1200 mg.

Patsient peab alustama säilitusravi Rubracaga mitte hiljem, kui 8 nädalat pärast platinapreparaati sisaldava ravi viimast annust.

Ravi kestus

Kaugelearenenud munasarjavähi esmavaliku säilitusravi

Patsiendid võivad jätkata ravi kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või 2-aastase raviskeemi lõpetamiseni.

Platinapõhisele ravile reageeriva retsidiveerunud munasarjavähi säilitusravi

Patsiendid võivad jätkata ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Kui patsient oksendab pärast Rubraca võtmist, ei tohi patsient annust uuesti võtta ning peab võtma järgmise annuse ettenähtud ajal.

Vahelejäänud annused

Annuse vahelejäämisel peab patsient jätkama Rubraca võtmist järgmise annuse ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoimete raviks võib mõeldukate kuni raskete kõrvaltoimete korral (s.t kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) järgi 3. või 4. aste), nagu neutropeeniat, aneemiat või trombotsütopeeniat, annustamist katkestada ja/või annust vähendada.

Maksa transaminaaside (aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja/võialaniini aminotransferaas (ALAT)) aktiivsuse tõus tekib ravi algul varakult ja on üldjuhul mööduv. ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse 1. kuni 3. astme tõusu saab ravida rukapariibi annust muutmata või ravi muutmise (katkestamise ja/või annuse vähendamise) teel. 4. astme reaktsioonide korral on nõutav ravi muutmise (vt tabel 2).

Muid mõeldukaid kuni raskeid mittehmatoloogilisi kõrvaltoimeid nagu iiveldus ja oksendamine võib ravida annustamise katkestamise ja/või annuse vähendamise teel, kui sobiva sümptomaatilise ravi rakendamisest ei piisa.

Tabel 1. Soovitused annuse kohandamiseks

Annuse vähendamine	Annus
Algannus	600 mg kaks korda ööpäevas (kaks 300 mg tabletti kaks korda ööpäevas)
Annuse esmakordne vähendamine	500 mg kaks korda ööpäevas (kaks 250 mg tabletti kaks korda ööpäevas)
Annuse teistkordne vähendamine	400 mg kaks korda ööpäevas (kaks 200 mg tabletti kaks korda ööpäevas)
Annuse kolmandat korda vähendamine	300 mg kaks korda ööpäevas (üks 300 mg tablett kaks korda ööpäevas)

Tabel 2. Ravi käigus ilmnenud ASAT/ALAT-i suurenemise ravi

ASAT/ALAT-i suurenemise raskusaste	Ravi
3. aste ilma teiste maksafunktsiooni häire sümptomiteta	Jälgida maksafunktsiooni iganädalaselt kuni taastumiseni astmeni ≤ 2 Jätkata rukapariibiga tingimusel, et bilirubiini $< \text{ULN}$ ja aluseline fosfataas (ALP) on $< 3 \times \text{ULN}$ Katkestada ravi, kui ASAT/ALAT tasemed ei lange 2 nädala jooksul tasemeni ≤ 2 , siis alustada uuesti rukapariibiga kas samade või vähendatud annustega
4. aste	Katkestada rukapariibravi, kuni väärtused taastuvad astmeni ≤ 2 ; seejärel alustada uuesti vähendatud annustega rukapariibiga ja jälgida iga nädal 3 nädala jooksul LFT-tasemeid

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamist eakatel patsientidel (vanus ≥ 65 aastat) ei soovitata (vt lõigud 4.8 ja 5.2). Ei saa välistada mõnede eakate (vanus ≥ 65 aastat) suuremat tundlikkust kõrvaltoimete suhtes. Kliinilised andmed 75-aastaste või vanemate patsientide kohta on piiratud.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine nõutav (vt lõik 5.2). Mõõduka maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksafunktsiooni ja teiste kõrvaltoimete osas. Raske maksakahjustusega (st üldbilirubiini tase > 3 korda ULN) patsientide kohta on vähe kliinilisi andmeid, seetõttu ei soovitata rukapariibi raske maksakahjustusega patsientidel kasutada.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine nõutav (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega (Clcr vähem, kui 30 ml/min) patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad, seetõttu ei soovitata rukapariibi raske neerukahjustusega patsientidel kasutada. Rukapariibi võib kasutada raske neerukahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui selle potentsiaalne kasulikkus ületab sellega seotud riski. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni ja kõrvaltoimete suhtes.

Lapsed

Rubraca ohutus ja efektiivsus lastel või alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Rubraca on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks ning seda võib võtta koos toiduga või ilma. Annused tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega. Vt lõik 5.2.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus

Ravi ajal rukapariibiga võib täheldada müelosupressiooni nähte (aneemia, neutropeenia,

trombotsütopeenia), mis tekivad tavaliselt pärast 8 kuni 10 nädalat kestnud rukapariibravi. Need reaktsioonid kaovad rutiinse raviga ja/või raskematel juhtudel annuse kohandamisega. Enne ravi alustamist Rubracaga ja seejärel kord kuus on soovitatav teha täielik vereanalüüs. Patsiendid ei tohi alustada ravi Rubracaga enne, kui nad on varasemast keemiaravist põhjustatud hematoloogilistest toksilisustest (≤ 1 . aste CTCAE järgi) paranenud. Vererakkude vähesuse korral tuleb rakendada toetavat ravi ja järgida tavapäraseid juhiseid aneemia ja neutropeenia raviks. Ravi Rubracaga tuleb katkestada või annust vähendada tabeli 1 kohaselt (vt lõik 4.2) ning jälgida vererakkude arve kord nädalas kuni paranemiseni. Kui nende tasemed ei ole 4 nädala pärast paranenud CTCAE järgi 1. astmeni või rohkem, tuleb patsient suunata edasisteks uuringuteks hematoloogi juurde.

Müelodüsplastiline sündroom/äge müeloidleukeemia

Müelodüsplastiline sündroom/äge müeloidleukeemia (MDS/AML), kaasa arvatud fataalse lõpuga juhtumid, on esinenud rukapariibi saanud patsientidel. Patsientidel, kellel tekkis müelodüsplastiline sündroom/äge müeloidleukeemia, kestis ravi rukapariibiga < 2 kuud kuni ligikaudu 6 aastat.

Müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia kahtluse korral tuleb patsient suunata hematoloogi juurde edasisteks uuringuteks, sealhulgas luuüdi analüüsiks ja tsütogeneetiliseks analüüsiks vereproovi võtmiseks. Kui pärast pikaajalise hematoloogilise toksilisuse uuringuid leiab müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidleukeemia olemasolu kinnitust, tuleb Rubraca kasutamine lõpetada.

Valgustundlikkus

Rukapariibiga ravitavatel patsientidel on täheldatud valgustundlikkust. Patsiendid peavad vältima viibimist otsese päikesevalguse käes, sest nad saavad rukapariibravi ajal kergemini päikesepõletuse; patsiendid peavad kandma õues viibides peakatet ja kaitsvaid rõivaid ning kasutama päikesekaitsekreemi ja huulepalsamit, mille kaitsefaktor (SPF) on 50 või suurem.

Seedetraktis avalduv toksilisus

Rukapariibi kasutamisel esineb sageli seedetraktis avalduvat toksilisust (iiveldust ja oksendamist), mis on üldjuhul madala astmega (1. või 2. aste CTCAE järgi) ja mida võib ravida annuse vähendamise (vt tabelit 1) või ravi katkestamisega. Iivelduse/oksendamise raviks võib kasutada antiemeetikume, nagu 5-HT3 antagonistid, deksametasoon, aprepitant ja fosaprepitant, ning võib kaaluda ka nende profülaktilist (s.t ennetavat) kasutamist enne ravi alustamist Rubracaga. Oluline on selliste episoodidega tegeleda ennetavalt vältimaks kauakestvaid või tõsisemaid iivelduse/oksendamise episoodide, mis võivad potentsiaalselt põhjustada komplikatsioone, nagu dehüdratsioon või haiglaravi.

Soolesulgus

Kliinilistes uuringutes on rukapariibiga ravitud munasarjavähiga patsientidel täheldatud soolesulguse juhtumeid; 3,5% rukapariibiga ravitud patsientidest esines tõsine soolesulgus. Soolesulgus lõppes surmaga ühel rukapariibiga ravitud patsiendil (vähem kui 0,1%). Põhihaigus võib mängida rolli soolesulguse tekkes munasarjavähiga patsientidel. Soolesulguse kahtluse korral tuleb viivitamatult läbi viia diagnostiline hindamine ja patsienti tuleb asjakohaselt ravida.

Embrüo-/fetotoksiline toime

Rubraca võib rasedale naisele manustatuna kahjustada loodet, lähtuvalt oma toimemehhanismist ja loomkatsete tulemustest. Ühes loomade reproduktsiooniuringus avaldas rukapariibi manustamine tiinetele rottidele loote organogeneesi perioodil embrüole/lootele toksilist toimet annuses, mis on väiksem kui patsientidele manustatav soovituslik inimannus: 600 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.3).

Rasedus / rasestumisvastased vahendid

Rasedaid naise tuleb teavitada võimalikust ohust lootele. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast Rubraca viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naistel on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest.

Abiained

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime rukapariibile

Ensüüme, mille kaudu toimub rukapariibi metabolism, ei ole tuvastatud. *In vitro* andmete põhjal suutsid rukapariibi metaboliseerida CYP2D6 ning vähemal määral CYP1A2 ja CYP3A4. Kuigi CYP3A4 vahendatud rukapariibi metabolism *in vitro* oli aeglane, ei saa välistada CYP3A4 olulist rolli *in vivo*. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijate samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Leiti, et rukapariib on *in vitro* P-gp ja BCRP substraat. Ei saa välistada P-gp and BCRP inhibiitorite mõju rukapariibi farmakokineetikale. Ettevaatus on vajalik rukapariibi koosmanustamisel P-gp tugevalt inhibeerivate ravimpreparaatidega.

Rukapariibi toime teistele ravimitele

Ravimite koostoime uuringutes vähiga patsientidel hinnati tundlike ainete ühekordsete suukaudsete annustega (vastavalt kofeiin, S-varfariin, omeprasool, midasolaam, rosuvastatiin ja digoksiin) rukapariibi tasakaalukontsentratsiooni 600 mg kaks korda ööpäevas kasutamise toimet CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP ja P-gp sisaldusele. Samuti hinnati rukapariibi toimet kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ainete (etünnüülöstradiool ja levonorgestrel) farmakokineetikale. Andmete kohaselt on rukapariib CYP1A2 mõõdukas inhibiitor ning CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A kerge inhibiitor. Rukapariib inhibeerib sooles marginaalselt ka P-gp-d ja vähesel määral BCRP-d.

CYP1A2 substraadid

Rukapariib ei mõjutanud kofeiini C_{max} -i kuid suurendas mõõdukalt kofeiini AUC_{inf} -d 2,55 korda (90% usaldusvahemik: 2,12, 3,08). CYP1A2 poolt metaboliseerivate ravimite, eelkõige kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt tisanidiin, teofülliin) samaaegsel manustamisel võib kaaluda annuse kohandamist sobiva kliinilise jälgimise põhjal.

CYP2C9 substraadid

Rukapariib suurendas vastavalt S-varfariini C_{max} -i 1,05 korda (90% usaldusvahemik: 0,99 kuni 1,12) ja AUC_{0-96h} -d 1,49 korda (90% usaldusvahemik: 1,40 kuni 1,58). Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C9 substraatide (nt varfariin, fenütoiin) samaaegsel manustamisel võib kaaluda annuse kohandamist, kui see on kliiniliselt näidustatud. Samaaegsel manustamisel varfariiniga tuleb olla ettevaatlik ja kaaluda rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*International Normalised Ratio*, INR) täiendavat jälgimist ning fenütoiini terapeutilise taseme jälgimist samaaegsel kasutamisel rukapariibiga.

CYP2C19 substraadid

Rukapariib suurendas omeprasooli C_{max} -i 1,09 korda (90% usaldusvahemik: 0,93 kuni 1,27) ja AUC_{inf} -d 1,55 korda (90% usaldusvahemik: 1,32 kuni 1,83). Prootonpumba inhibiitorite samaaegse manustamise kliiniliselt asjakohase toime risk on tõenäoliselt väike (vt lõik 5.2). Samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on CYP2C19 substraadid, ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

CYP3A substraadid

Rukapariib suurendas midasolaami C_{\max} -i 1,13 korda (90% usaldusvahemik: 0,95 kuni 1,36) ja AUC_{inf} -d 1,38 korda (90% usaldusvahemik: 1,13 kuni 1,69). Ettevaatlik tuleb olla kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatide (nt alfentaniil, astemisool, tsisapriid, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus, takroliimus, terfenadiin) samaaegsel manustamisel. Täheldatud kõrvaltoimete põhjal võib kaaluda annuse kohandamist, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Suukaudsed rasestumisvastased ained

Rukapariib suurendas etüüülöstradiooli C_{\max} -i 1,09 korda (90% usaldusvahemik: 0,94 kuni 1,27) ja AUC_{last} -i 1,43 korda (90% usaldusvahemik: 1,15 kuni 1,77). Rukapariib suurendas levonorgestreeli C_{\max} -i 1,19 korda (90% usaldusvahemik: 1,00 kuni 1,42) ja AUC_{last} -i 1,56 korda (90% usaldusvahemik: 1,33 kuni 1,83). Samaaegselt manustatavate suukaudsete rasestumisvastaste ainete puhul annuse kohandamist ei soovitata.

BCRP substraadid

Rukapariib suurendas rosuvastatiini C_{\max} -i 1,29 korda (90% usaldusvahemik: 1,07 kuni 1,55) ja AUC_{inf} -d 1,35 korda (90% usaldusvahemik: 1,17 kuni 1,57). Samaaegselt manustatavate ravimite puhul, mis on BCRP substraadid, annuse kohandamist ei soovitata.

P-gp substraadid

Rukapariib ei mõjutanud digoksiini C_{\max} -i, kuid suurendab marginaalselt $AUC_{0-72\text{h}}$ -d 1,20 korda (90% usaldusvahemik: 1,12 kuni 1,29). Samaaegselt manustatavate ravimite puhul, mis on P-gp substraadid, annuse kohandamist ei soovitata.

Rukapariibi koostoimeid teiste ensüümide ja transporteriga hinnati *in vitro*. Rukapariib on CYP2C8, CYP2D6 ja UGT1A1 nõrk inhibiitor. Rukapariib reguleeris CYP2B6 inimese maksarakkudes alla kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral. Rukapariib on MATE1 ja MATE2-K tugevatoimeline inhibiitor, OCT1 mõõdukas inhibiitor ja OCT2 nõrk inhibiitor. Kuna nende transporterite inhibeerimine võib vähendada metformiini eritumist neerude kaudu ja vähendada metformiini omastamist maksas, tuleb metformiini samaaegsel manustamisel rukapariibiga olla ettevaatlik. Rukapariibi toimet UGT1A1 inhibeerimise kliiniline olulisus ei ole selge. Rukapariibi koosmanustamisel UGT1A1 substraatidega (nt irinotekaan) UGT1A1*28-ga (nõrk metaboliiseerija) patsientidele tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb SN-38 (irinotekaani aktiivne metaboliit) annuse suurenemise ja sellega seonduvate toksilisuste tekkimise võimalus.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada rukapariibi kasutamise ajal rasedust vältida. Patsientidel tuleb soovitada kasutada ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast rukapariibi viimast annust efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Rasedus

Rukapariibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rukapariibi toimemehhanismi ja prekliiniliste andmete põhjal võib see rasedale manustamisel loodet kahjustada. Rubracat ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi rukapariibiga. Fertiilses eas naistel on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest.

Imetamine

Rukapariibi eritumise kohta rinnapiima loomkatsete andmed puuduvad. Ei ole teada, kas rukapariib / või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rubracat ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Imetatavatel imikutel rukapariibist põhjustatud võimalike tõsiste kõrvaltoimete tekkeohtu tõttu on imetamine ravi ajal Rubracaga ja 2 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Rukapariibi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsete põhjal ei saa välistada rukapariibi kasutamise seostatavat mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Pealegi või rukapariib oma toimemehhanismist lähtudes mõjutada inimese fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rubraca mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Väsimuse, iivelduse või pearingluse tekkimisel ravi ajal Rubracaga on soovitatav olla autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlik (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Rukapariibi üldine ohutusprofiil põhineb 1594 patsiendi andmetel, kellel kliinilistes uuringutes raviti munasarjavähki rukapariibi monoterapiaga. Rukapariibiga ravi mediaanne kestus oli 7,4 kuud. Kõrvaltoimed, mida tekkis $\geq 20\%$ -l rukapariibi kasutavatest patsientidest, olid iiveldus, väsimus/asteenia, oksendamine, aneemia, kõhuvalu, düsgeusia, ALAT-i aktiivsuse tõus, ASAT-i aktiivsuse tõus, isu vähenemine, kõhulahtisus, neutropeenia ja trombotsütopeenia. Enamik kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad (1. või 2. aste).

3. või kõrgema astme kõrvaltoimed, mida esines $> 5\%$ -l patsientidest, olid aneemia (25%), ALAT-i aktiivsuse tõus (10%), neutropeenia (10%), väsimus/asteenia (9%) ja trombotsütopeenia (7%). Ainus tõsine kõrvaltoime, mida esines $> 2\%$ -l patsientidest, oli aneemia (5%).

Kõrvaltoimed, mis põhjustasid kõige sagedamini annuse vähendamist või ravi katkestamist, olid aneemia (23%), väsimus/asteenia (15%), iiveldus (14%), trombotsütopeenia (14%), neutropeenia (10%) ja ASAT/ALAT-i aktiivsuse tõus (10%). Ravi alatiseks lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimeid tekkis 15%-l patsientidest ja kõige sagedamad ravi alatiseks lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimed oli trombotsütopeenia, iiveldus, aneemia ning väsimus/asteenia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissageduse kategooriatesse jaotatud kõrvaltoimed põhinevad ohutusalasel populatsioonis rukapariibi kasutanud 409 patsiendil, sealhulgas 377 munasarjavähiga patsiendil tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedusel. Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside järgi eelistatavate terminite tasandil. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimete tabel MedDRA organsüsteemi klasside järgi

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	
	Kõikide CTCAE astmete esinemissagedus	CTCAE 3. ja kõrgema astme esinemissagedus
Hea- ja pahaloomulised ning määratlemata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Sage müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia ^a	Sage müelodüsplastiline sündroom / äge müeloidleukeemia ^a

Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage aneemia ^b , trombotsütopeenia ^b , neutropeenia ^b , leukopeenia ^b Sage lümfopeenia ^b Aeg-ajalt febriilne neutropeenia	Väga sage aneemia ^b , neutropeenia ^b Sage trombotsütopeenia ^b , , febriilne neutropeenia, leukopeenia ^b , lümfopeenia ^b
Immuunsüsteemi häired	Sage ülitundlikkus ^c	Aeg-ajalt ülitundlikkus ^c
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage isu vähenemine, suurenenud vere kreatiniinisaldus ^b , hüperkolesteroleemia ^b Sage dehüdratsioon	Sage isu vähenemine, dehüdratsioon, hüperkolesteroleemia ^b Aeg-ajalt suurenenud vere kreatiniinisaldus ^b
Närvisüsteemi häired	Väga sage düsgeusia, pearinglus	Aeg-ajalt düsgeusia, pearinglus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage düsnoe	Aeg-ajalt düsnoe
Seedetrakti häired	Väga sage iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu Sage Soolesulgus ^d , stomatiit	Sage iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, soolesulgus ^d Aeg-ajalt Düspepsia, stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage suurenenud alaniini aminotransferaasi aktiivsus, suurenenud aspartaadi aminotransferaasi aktiivsus Sage suurenenud transaminaaside aktiivsus ^b	Sage suurenenud alaniini aminotransferaasi aktiivsus, suurenenud aspartaadi aminotransferaasi aktiivsus Aeg-ajalt suurenenud transaminaaside aktiivsus ^b
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage valgustundlikkuse reaktsioon, lööve Sage makulo-papuloosne lööve, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, erüteem	Aeg-ajalt valgustundlikkusereaktsioon, lööve, makulo-papuloosne lööve, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage väsimus ^e , püreksia	Sage väsimus ^e Aeg-ajalt püreksia

^a Müelodüsplastilise sündroomi/ägeda müeloidleukeemia esinemissagedus põhineb 3025 patsiendist koosneval üldisel populatsioonil, kes on saanud rukapariibi ühe suukaudse annuse.

^b Hõlmab laboratoorsete analüüside tulemusi.

^c Kõige sagedamini täheldatud nähud on ülitundlikkus, ravimi ülitundlikkus ja näo ning silmade turse.

^d Hõlmab soolesulgust, jämesoole obstruktsiooni ja peensoole obstruktsiooni.

^e Hõlmab väsimust, asteeniat ja letargiat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogiline toksilisus

CTCAE kõikide astmetega hematoloogilisi kõrvaltoimeid aneemiat, trombotsütopeeniat ja neutropeeniat esines vastavalt 46%-l, 26%-l ja 21%-l patsientidest. Aneemia ja trombotsütopeenia tõttu katkestas ravi vastavalt 2% ja 1% patsientidest. CTCAE 3. või kõrgema astmega kõrvaltoimeid esines 25%-l (aneemia), 10%-l (neutropeenia) ja 7%-l (trombotsütopeenia) patsientidest. Müelosupressioonina avalduvad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed tekkisid üldjuhul ravi jooksul hiljem (2 või rohkema kuu pärast). Riskide leevendamise ja ravi kohta vt lõik 4.4.

Müelodüsplastiline sündroom/äge müeloidleukeemia

Müelodüsplastiline sündroom/äge müeloidleukeemia on tõsised kõrvaltoimed, mida esineb aeg-ajalt (0,5%) patsientidel ravi ajal ja 28-päevase ohutusalse järelkontrolli jooksul ning sageli (1,1%) kõikidel patsientidel, sealhulgas pikaajalise ohutusalse järelkontrolli perioodil (esinemissagedust arvutatakse üldise ohutusalse populatsiooni põhjal, millesse kuulus 3025 patsienti, kes olid võtnud kõikides kliinilistes uuringutes vähemalt ühe rukapariibi suukaudse annuse). Platseebokontrolliga 3. faasi uuringutes ARIEL3 ja ATHENA-MONO oli ravi ajal rukapariibi saanud patsientidel müelodüsplastilise sündroomi/ägeda müeloidleukeemia esinemissagedus vastavalt 1,6% ja 0,5%. Kuigi ravi ajal platseebot saanud patsientidel ei registreeritud mitte ühtegi juhtu, registreeriti pikaajalise ohutusalse järelkontrolli perioodil kuus juhtumit platseebot saanud patsientidel. Kõikidel patsientidel esines potentsiaalselt müelodüsplastilise sündroomi/ägeda müeloidleukeemia tekkimist soodustavaid tegureid; patsiendid olid kõigil juhtudel eelnevalt saanud platinat sisaldavat keemiaravi ja/või ravi teiste DNA-d kahjustavate ainetega. Riskide leevendamise ja ravi kohta vt lõik 4.4.

Seedetraktis avalduv toksilisus

Oksendamist ja iiveldust esines vastavalt 37%-l ja 68%-l patsientidest ning need olid üldjuhul madala astmega (1. kuni 2. aste CTCAE järgi). Kõhuvalust (kõhuvalu ühendatud terminid, alakõhuvalu, ülakõhuvalu) teatati 39%-l rukapariibiga ravitud patsientidel, aga see esines ka väga sageli (34%) platseebot saanud patsientidel, tõenäoliselt oli see seotud kaasneva haigusega. Riskide leevendamise ja ravi kohta vt lõik 4.4.

Valgustundlikkus

Valgustundlikkust esines 10%-l patsientidest madala astmega nahareaktsioonidena (1. või 2. aste CTCAE järgi) ja 0,2%-l patsientidest \geq CTCAE 3. astme reaktsioonina. Riskide leevendamise ja ravi kohta vt lõik 4.4.

Seerumi aminotransferaaside aktiivsuse tõus (ASAT/ALAT)

Sündmuseid, mis olid seotudalaniinaminotransferaaside (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõusuga täheldati 39%-l (kõik raskusastmed) ja 10%-l (\geq CTCAE 3. aste) patsientidest. Need nähud esinesid rukapariibiga ravi esimestel nädalatel, need olid pöörduvad ja nendega kaasnes harva bilirubiinitaseme tõus. ALAT-i aktiivsuse tõusu täheldati 37% (kõik raskusastmed) ja 10% (\geq CTCAE 3. aste) patsientidel, ASAT-i aktiivsuse tõusu täheldati 33% (kõik raskusastmed) ja 3% (\geq CTCAE 3. aste) patsientidel ning ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse tõusu 31% (kõik raskusastmed) ning 3% (\geq CTCAE 3. aste) patsientidel. Mitte ükski sündmustest ei kuulunud Hy´ ravimist põhjustatud maksakahjustuse kriteeriumide (*Hy's Law criteria*) klassifikatsiooni hulka. ASAT/ALAT-i aktiivsuse tõusu võib olla vajalik ravida ravi katkestamise ja/või annuse vähendamisega nagu on kirjeldatud tabelis 2 (vt lõik 4.2). Enamus patsientide puhul võib jätkata ravi rukapariibiga kas ravi muutes või seda muutmata ilma, et korduks \geq 3. astme LFT näitajate kõrvalekalded.

Seerumi kreatiniinitaseme tõus

Seerumi kreatiniinitasemete tõusu, mis oli valdavalt kerge kuni mõõdukas (1. või 2. aste CTCAE järgi), täheldati 17%-l patsientidest rukapariibravi esimestel nädalatel; 0,6% patsientidest teatas 3. astme reaktsioonist CTCAE järgi. Kreatiniinitaseme tõus rukapariibravi ajal võib tuleneda neerude transporterite MATE1 ja MATE2-K inhibeerimisest (vt lõik 4.5). Need seerumi kreatiniinitasemete tõusud olid kliiniliselt asümptomaatilised.

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli mõningate kõrvaltoimete tugevnemist: vere kreatiniinisalduse suurenemise (33%), pearingluse (19%), sügeluse (16%) ja mäluhäirete (4%) esinemissagedus oli suurem kui patsientidel vanuses < 75 aastat (vastavalt 16%, 14%, 11% ja 1%).

Neerukahjustusega patsiendid

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (Clcr 30...59 ml/min) suurenes mõnede 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete esinemissagedus: aneemia (34%), neutropeenia (13%), trombotsütopeenia (12%), väsimuse/asteenia (12%) ja kombineeritud ASAT/ALAT-i tõusu (12%) esinemissagedus oli kõrgem, kui normaalse neerufunktsiooniga (Clcr > 80 ml/min) patsientidel (vastavalt 23%, 8%, 5%, 7% ja 7%).

Lapsed

Rukapariibi farmakokineetikat lastel ei ole uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rubraca üleannustamise puhuks spetsiaalne ravi puudub ja üleannustamise sümptomeid ei ole kindlaks määratud. Üleannustamise kahtluse korral peab arst rakendama üldisi toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakasvatajad, ATC-kood: L01XK03

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Rukapariib on DNA parandamisel osalevate polü(ADP-riboosi) polümeraasi (PARP) ensüümide, sealhulgas PARP-1, PARP-2 ja PARP-3, inhibiitor. *In vitro* uuringutes kaasneb rukapariibi poolt indutseeritud tsütotoksilisusega PARP-ensüümide aktiivsuse inhibeerimine ning PARPi-DNA komplekside lõksujäämine, mille tagajärjel tekivad DNA kahjustuse suurenemine, apoptoos ja rakusurm.

Rukapariibil tõestati *in vitro* ja *in vivo* kasvajakasvatajast aktiivsust BRCA mutatsiooniga rakuliinides mehhanismi kaudu, mida nimetatakse sünteetiliseks letaalsuseks ja mille puhul rakusurmaks on vaja kahe DNA parandamistee kadumist. Rukapariibi indutseeritud tsütotoksilisuse ja kasvajakasvatajast aktiivsuse suurenemist täheldati BRCA1/2 ja teiste DNA-parandusgeenide puudulikkusega kasvaja rakuliinides. On tõestatud, et rukapariib vähendab inimestel esineva nii BRCA-puudulikkusega kui puudulikkuseta kasvaja kasvu hiire ksenotransplantaatmudelites.

Kliiniline efektiivsus

Kaugelearenenud munasarjavähi esmavaliku säilitusravi

Rukapariibi efektiivsust hinnati topeltpimedas mitmekeskuselises III faasi uuringus ATHENA, milles osales 538 kaugelearenenud epiteliaalse munasarjavähi (*epithelial ovarian cancer*, EOC), munajuhavähi (*fallopian tube cancer*, FTC) või esmase peritoneaalvähiga (*primary peritoneal cancer*, PPC) patsienti, kes reageerisid esmavaliku platinapõhisele keemiaravile ja kirurgiale. Ravivastus määrati kui haiguse progresseerumise tunnuste radioloogiliselt kinnitatud puudumine või CA-125

sisalduse suurenemine (vastavalt günekoloogiliste vähkkasvajate töörühma (*Gynecological Cancer Intergroup*, GCIG) suunistele) mis tahes ajal esmavaliku ravi ajal, ja kas tõendite puudumine mõõdetava haiguse kohta RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1*; soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid, versioon 1.1) järgi juhul, kui operatsioonijärgne reseksioon oli täielik, või ravivastus (täielik või osaline), kui haigus oli mõõdetav pärast operatsiooni ja enne keemiaravi, või GCIG CA-125 teke, kui haigus oli samades tingimustes mittemõõdetav.

Kõik patsiendid olid saanud 4...8 tsükli plaatinapõhist kombinatsioonkeemiaravi (sealhulgas ≥ 4 tsükli plaatina/taksaani kombinatsiooniga). Ravi bevatsizumabiga oli lubatud esmavaliku keemiaravi ajal, kuid mitte rukapariibiga säilitusravi ajal. Kõik patsiendid randomiseeriti 8 nädala jooksul pärast viimase keemiaravitsükli esimest päeva.

Patsiendid randomiseeriti (4:1) saama kas rukapariibi 600 mg tablette suukaudselt kaks korda ööpäevas ($n = 427$) või platseebot ($n = 111$). Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või kuni 2 aastat. Randomiseeritud stratifitseeriti keemiaravijärgse haigusseisundi (jääkkasvaja vs. jääkkasvaja puudumine), operatsiooni ajastuse (esmane operatsioon vs. keemiaravitsükelitevaheline teisene kasvaja eemaldamise operatsioon) ja biomarkeri järgi. Biomarkeri tuvastamiseks kasutati homologse rekombinatsiooni puudulikkuse (*homologous recombination deficiency*, HRD) testi, mille alusel loeti biomarkeri suhtes positiivseks HRD-ga vähkkasvaja, millel oli kahjulik BRCA mutatsioon (*tumour BRCA*, tBRCA) või metsiktüüpi tBRCA (tBRCA^{wt}) / genoomi heterosügootsuse ulatuslik kadu (*high genomic loss of heterozygosity*, (LOH^{high}), ning biomarkeri suhtes negatiivseks loeti HRD-ta vähkkasvaja, millel oli metsiktüüpi tBRCA / genoomi heterosügootsuse vähene kadu (*low genomic LOH*, LOH^{low}).

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud progresseerumisvaba elulemus (*investigator-assessed progression-free survival*, invPFS), mida hinnati RECIST v 1.1 järgi. Peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid RECIST v 1.1 järgi üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR); invPFS, OS ja ORR testimine toimus hierarhiliselt: esmalt HRD-rühmas, seejärel ravikavatsuslikus populatsioonis. Aeg randomiseerimisest teise progresseerumiseni või surmani (PFS2) oli täiendav tulemusnäitaja.

Patsientide mediaanne vanus rukapariibirühmas oli 61 aastat (vahemikus 30...83) ja platseeborühmas 62 aastat (vahemikus 31...80). Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime oli 0 69% rukapariibi saanud patsientidest ja 68% platseeborühma patsientidest. Rukapariibi- või platseeborühma randomiseeritud 538 patsiendist 75%-l oli FIGO III staadiumi haigus ja 25%-l IV staadiumi haigus ning 16%-l oli täielik ravivastus viimasele plaatinapõhisele raviskeemile. Rukapariibi- või platseeborühma randomiseeritud 538 patsiendist 78%-l oli EOC, 13%-l FTC ja 9%-l PPC, enamikul patsientidest (> 90%) olid seroosse histoloogiaga kasvavad. Ravikavatsuslikus populatsioonis said patsiendid keskmiselt 6 tsükli plaatinapõhist kombinatsioonkeemiaravi ja 17,8% patsientidest olid saanud esmavaliku keemiaravi ajal bevatsizumabi. Esmane keemiaravitsükelite vaheline kasvaja eemaldamise operatsioon oli tehtud 48,1% patsientidest ning 51,9% patsientidest olid saanud neoadjuvantset keemiaravi, millele järgnes keemiaravitsükelite vaheline kasvaja eemaldamise operatsioon.

Kokku 43% olid HRD suhtes positiivsed (21%-l oli kahjulik tBRCA mutatsioon ja 22%-l oli tBRCA^{wt}/LOH^{high}), 44% olid HRD suhtes negatiivsed (tBRCA^{wt}/LOH^{low}) ning 12%-l oli HRD staatus teadmata.

Uuringus ATHENA näidati, et nii HRD-rühmas kui ka ravikavatsuslikus populatsioonis paranes rukapariibirühma randomiseeritud patsientidel invPFS platseeborühma patsientidega võrreldes statistiliselt oluliselt määral. Uue vähivastase ravi ja vahelejäanud visiitide osas tsenseeritud ja tsenseerimata tulemused olid invPFS-i osas järjepidevad. Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 4 ning joonisel 1 ja joonisel 2.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused – ATHENA (uuringuarsti hinnangul)

	HRD-rühm^a		Ravikavatsuslik populatsioon^b	
	Rubraca (n = 185)	Platseebo (n = 49)	Rubraca (n = 427)	Platseebo (n = 111)
<u>PFS^c juhud, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>PFS-i mediaan kuudes (95% CI)</u>	28,7 (23,0; NR)	11,3 (9,1; 22,1)	20,2 (15,2; 24,7)	9,2 (8,3; 12,2)
<u>Riskitiheduste suhe (95% CI)</u>	0,47 (0,31; 0,72)		0,52 (0,40; 0,68)	
<u>P- väärtus^d</u>	0,0005		< 0,0001	
OS				
<u>OS^e juhud, n (%)</u>	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
<u>OS-i mediaan kuudes</u>	NR	NR	NR	46,2
<u>Riskitiheduste suhe (95% CI)</u>	0,84 (0,44; 1,58)		0,83 (0,58; 1,17)	
<u>P- väärtus^d</u>	0,5811		0,2804	

^a Hõlmab kõiki patsiente, kellel oli kahjulik tBRCA mutatsioon (N = 115) või tBRCA^{wt}/LOH^{high} (N = 119).

^b Kõik randomiseeritud patsiendid.

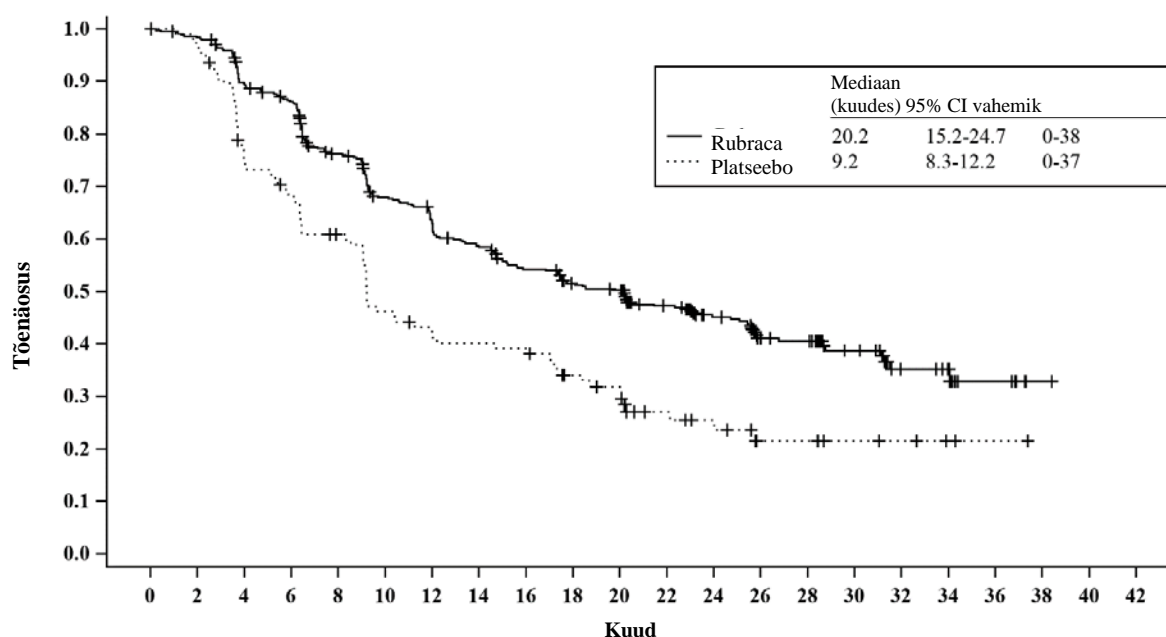
^c Nii rukapariibi- kui ka platseeborühmas oli järelkontrolli mediaanne kestus 26 kuud.

^d P-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

^e Teise vaheanalüüsi ajal ei olnud OS-i lõplikud andmed veel saadaval (35% patsientidest oli surnud); nii rukapariibi- kui ka platseeborühmas oli järelkontrolli mediaanne kestus 37 kuud.

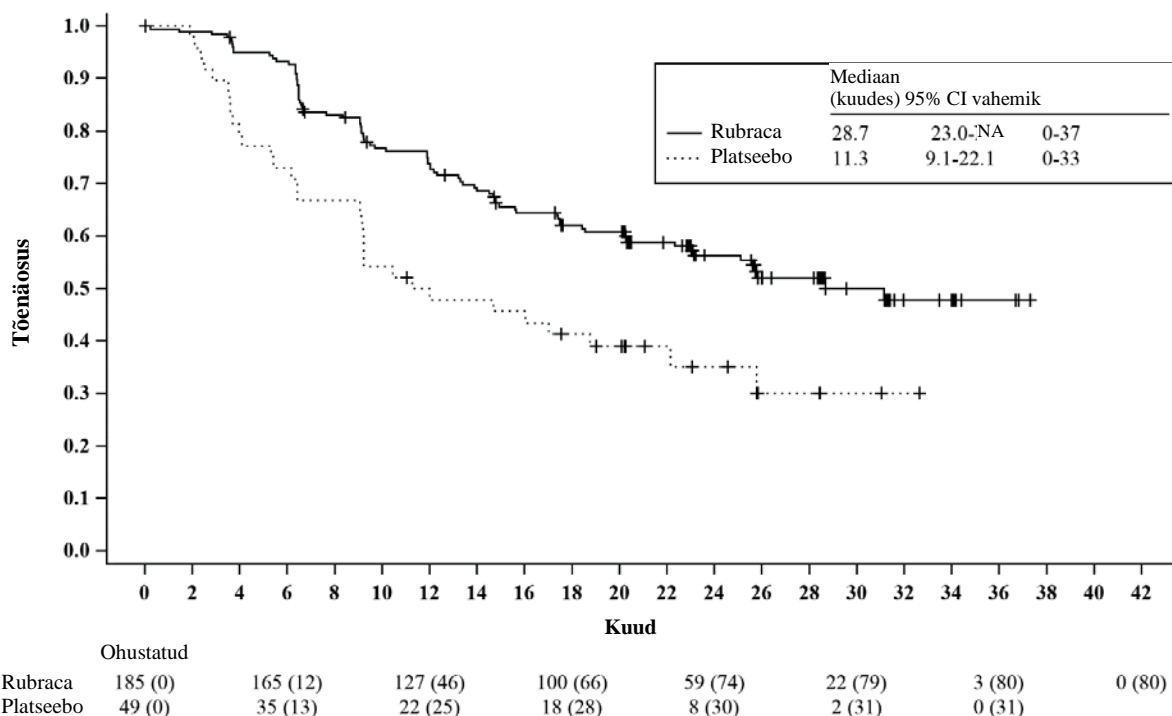
NR (not reached): ei saavutatud.

Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse kõverad uuringus ATHENA (uuringuarsti hinnangul) – ravikavatsuslik populatsioon



	Ohustatud	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	
Rubraca	427 (0)	351 (57)	245 (149)	190 (193)	114 (214)	42 (226)	7 (230)	0 (230)																
Platseebo	111 (0)	72 (34)	42 (61)	31 (69)	14 (76)	5 (78)	1 (78)	0 (78)																

Joonis 2. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad uuringus ATHENA (uuringuarsti hinnangul) – HRD populatsioon



Alarühma analüüs (PFS uuringuarsti hinnangul)

HRD populatsioonis täheldati tBRCA mutatsiooniga patsientide alarühmas (n = 115) riskitiheduste suhet 0,40 (95% CI [0,21; 0,75]). Mitte-tBRCA LOH^{high} (n = 119) alarühmas on riskitiheduste suhe 0,58 (95% CI [0,33; 1,01]). HRD suhtes negatiivses alarühmas (n = 238) täheldati riskitiheduste suhet 0,65 (95% CI [0,45; 0,95]).

Korduva munasarjavähi säilitusravi

Rukapariibi efektiivsust uuriti topeltpimedas, mitmekeskuselises kliinilises uuringus ARIEL3, milles 564 retsidiveeruva EOC, FTC või PPC-ga patsienti, kellel oli ravivastus platiinapõhisele keemiaravile randomiseeriti (2:1) saama Rubraca 600 mg tablette suukaudselt kaks korda ööpäevas (n = 375) või platseebot (n = 189). Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Kõik patsiendid olid saavutanud ravivastuse (täielik või osaline) viimasele platiinapõhisele keemiaravile ja nende vähi antigeen 125 (CA-125) oli alla normaalse vahemiku ülempiiri (ULN). Patsiendid randomiseeriti 8 nädala jooksul peale platiinapõhise keemiaravi lõppemist ja ühtegi vahepealset säilitusravi ei olnud lubatud teha. Patsiendid ei olnud saanud eelnevat ravi rukapariibiga või PARP-inhibiitoriga. Randomiseerimise käigus stratifitseeriti osalejad viimase platiinapõhise ravi prima ravivastuse (täielik või osaline), eelviimasele platiinapõhisele ravile järgnenud progresseerumise (6...≤ 12 kuud ja > 12 kuud) ning kasvaja biomarkeri staatuse (tBRCA, mitte BRCA-geeni homoloogilise rekombinatsiooni puudulikkus [nbHRD] ja negatiivne biomarker) alusel.

Esmane efektiivsuse tulemus oli invPFS, mida hinnati RECIST v1.1 järgi. Progressioonivaba elulemus (PFS), mida hindas sõltumatu radioloogia pimemeetodil (*blinded independent radiology review*, IRR) oli olulise tähtsusega sekundaarse efektiivsuse tulemusnäitaja. Üldine elulemus (*Overall Survival*, OS) oli üks teisestest efektiivsuse tulemusnäitajatest.

Keskmine vanus oli 61 aastat (vahemikus 36...85 aastat); enamus patsientidest olid valged (80%); ning kõigil oli ECOG-i süsteemi järgi sooritusvõime 0 või 1. Enamus patsientidel oli esmane kasvaja munasarjakasvaja (84%); histoloogiline uuring näitas enamus patsientidel (95%) seroosset ja 4% endometrioidset kasvajat. Kõik patsiendid olid eelnevalt saanud vähemalt kaks platiinapõhist keemiaravi (vahemikus 2...6) ja 28% patsientidest oli eelnevalt saanud vähemalt kolm platiinipõhist

keemiaravi. Kokku 32%-l patsientidest oli kõige viimasele ravile täielik ravivastus (CR). Progressioonivaba intervall eelviimase plaatinapõhise ravi suhtes oli 6...12 kuud 39% patsientidest ja > 12 kuud 61% patsientidest. Varasemat ravi bevatsizumabiga oli saanud 22% rukapariibi saanud patsientidest ja 23% platseebot saanud patsientidest. Patsientide demograafilised näitajad, haiguse tunnused uuringu alguses ja senine ravi olid rukapariibi- ja platseeborühmade vahel üldiselt hästi tasakaalustatud.

Mitte ühtegi patsienti ei olnud varem ravitud PARP-inhibiitoriga. Eelnevalt säilitusravis PARP-inhibiitoriga ravitud patsientidel ei ole Rubraca tõhusust uuritud ja seda ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata.

Kõikide patsientide (N = 564) kasvaja koeproovid testiti tsentraalselt HRD positiivse staatuse (määratletud kui kahjuliku kasvaja BRCA [tBRCA] mutatsiooni esinemise või kõrge genoomse heterosügootsuse kaona) suhtes. 94% (186/196) tBRCA patsientide vereproovidest hinnati kasutades kesket vere iduliini BRCA (gBRCA) testi. Nende tulemuste põhjal oli 70%-l (130/186) tBRCA patsientidest gBRCA mutatsioon ja 30%-l (56/186) oli somaatiline BRCA mutatsioon.

ARIEL3 saavutas esmase tulemusnäitaja ja näitas ITT-populatsioonis ja HRD ning tBRCA rühmades invPFS-i statistiliselt olulist paranemist rukapariibi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebo rühmaga. IRR hinnang ITT populatsiooni kohta toetas esmast tulemusnäitajat. PFS-i tulemused on kokku võetud tabelis 5 ja joonisel 3.

Tabel 5. ARIEL3 efektiivsuse tulemused (esmase objektiivse tulemusnäitaja PFS-i andmete kokkuvõte)

Parameeter	Uuriija hinnang		IRR	
	Rukapariib	Platseebo	Rukapariib	Platseebo
ITT populatsioon^a				
Patsienti, n	375	189	375	189
PFS sündmused, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
PFS, mediaan kuudes (95% CI)	10,8 (8,3, 11,4)	5,4 (5,3–5,5)	13,7 (11,0, 19,1)	5,4 (5,1, 5,5)
HR (95% CI)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
p-väärtus ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD grupp^c				
Patsienti, n	236	118	236	118
PFS sündmused, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
PFS, mediaan kuudes (95% CI)	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% CI)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-väärtus ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA grupp^d				
Patsienti, n	130	66	130	66
PFS sündmused, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
PFS, mediaan kuudes (95% CI)	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% CI)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p- väärtus ^b	< 0,0001		< 0,0001	
mitteBRCA LOH+ grupp (LOH-heterosügootsuse kadu)				
Patsienti, n	106	52	106	52
PFS sündmused, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
PFS, mediaan kuudes (95% CI)	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% CI)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
p-väärtus ^b	< 0,0001		0,0135	
mitteBRCA LOH-grupp				
Patsienti, n	107	54	107	54
PFS sündmused, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
PFS, mediaan kuudes (95% CI)	6,7 (5,4, 9,1)	5,4 (5,3, 7,4)	8,2 (5,6, 10,1)	5,3 (2,8, 5,5)
HR (95% CI)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
p-väärtus ^b	0,0049		0,0003	

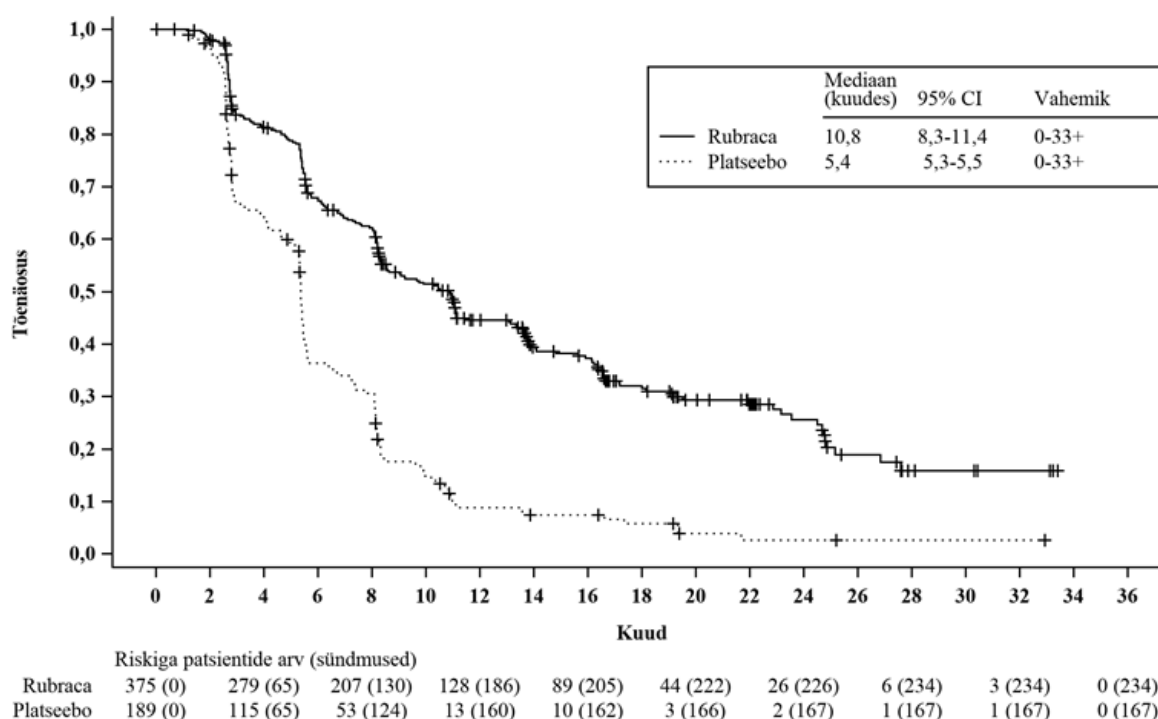
- Kõik randomiseeritud patsiendid.
- Kahepoolne p-väärtus
- HRD hõlmab kõiki patsiente, kellel on kahjulik iduliin või somaatiline BRCA mutatsioon või mitte-tBRCA, millel on kõrge genoomse heterosügootsuse kadu, nagu on kindlaks määratud kliiniliste uuringute hinnanguga (CTA) (CTA – *Clinical Trial Assay*).
- tBRCA hõlmab kõiki kahjuliku iduliini või somaatilise BRCA mutatsiooniga patsiente, nagu on kindlaks määratud CTA-ga.

HR: riskitiheduste suhe. Väärtus < 1 soosib rukapariibi.

NA: Ei saavutatud

CI: Usaldusintervall

Joonis 3. Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad ARIEL3 uuringus vastavalt uurija hinnangule: ITT populatsioon



Lõplik OS-i analüüsis (70% andmetest kogutud) oli riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio*, HR) ravikavatsuslikus populatsioonis 1,00 (95% CI: 0,81; 1,22; mediaan rukapariibi rühmas 36 kuud vs. 43,2 kuud platseeborühmas). HRD ja tBRCA rühmades olid HR-id vastavalt 1,01 (95% CI: 0,77; 1,32; mediaan rukapariibi rühmas 40,5 kuud vs. 47,8 kuud platseeborühmas) ja 0,83 (95% CI: 0,58; 1,19; mediaan rukapariibi rühmas 45,9 kuud vs. 47,8 kuud platseeborühmas). tBRCA mutatsioonita patsientide (pesastamata, tBRCA-ta alapopulatsioonid [LOH+, LOH-, LOH teadmata]) eksploratiivse alarühma analüüsis oli OS-i HR 1,084 (95% CI: 0,841; 1,396; mediaan rukapariibi rühmas 32,2 kuud vs. 38,3 kuud platseeborühmas). Kõigi patsientide elulemuse jälgimisperioodi mediaan oli 77 kuud (6,4 aastat) ja vahemikus 2 päeva kuni 93 kuud (7,6 aastat).

Lõppanalüüsi ajaks oli 89% platseeborühma patsientidest saanud järgnevat ravi vähemalt ühe

raviskeemiga; neist 46% said PARP-i inhibiitorit. Rukapariibi rühmas oli 78% patsientidest saanud järgnevat ravi vähemalt ühe raviskeemiga.

Südame elektrofüsioloogia

Ravimi kontsentratsiooni mõju QTc-intervalli pikendamisele hinnati kasutades andmeid 54-lt soliidtuumoriga patsiendilt, kellele manustati järjest rukapariibi annuseid alates 40 mg-st üks kord ööpäevas kuni 840 mg-ni kaks korda ööpäevas (1,4 korda heakskiidetud soovitatud annusest suurem).

Eeldatava mediaanse stabiilse oleku C_{max} -il oli QTcF-intervalli eeldatav pikenemine ravieelsega võrreldes pärast 600 mg rukapariibi võtmist kaks korda ööpäevas 11,5 msek (90% usaldusvahemiku ülempiir oli 8,77 kuni 14,2 msek). Nende tulemuste põhjal on ravieelsega võrreldes QTcF kliiniliselt olulise pikenemise (s.t > 20 msek) oht madal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rubracaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta munasarjavähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Rukapariibi plasmakontsentratsioonid olid C_{max} -i ja AUC põhjal mõõdetuna hinnatud annuste korral (40 kuni 500 mg üks kord ööpäevas, 240 kuni 840 mg kaks korda ööpäevas) ligikaudu annusega proportsionaalsed. Stabiilne olek saavutati pärast ühenädalast annustamist. Pärast korduvat annustamist kaks korda ööpäevas oli akumulatsioon AUC põhjal 3,5- kuni 6,2-kordne.

Imendumine

Vähiga patsientidel oli pärast rukapariibi võtmist 600 mg kaks korda ööpäevas stabiilses olekus keskmine C_{max} 1940 ng/ml ja AUC_{0-12h} oli 16900 h·ng/ml ning T_{max} 1,9 tundi. Keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus pärast rukapariibi ühekordset suukaudset annust 12 kuni 120 mg oli 36%. Absoluutset suukaudset biosaadavust 600 mg korral ei ole kindlaks määratud. Pärast suure rasvasisaldusega toidukorda suurenes vähiga patsientidel C_{max} 20%, AUC_{0-24h} suurenes 38% ning T_{max} pikenes 2,5 tundi võrreldes tühja kõhuga annustamisega. Toidu toimet farmakokineetikale ei peetud kliiniliselt oluliseks. Rubracat võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Terapeutiliste kontsentratsioonide korral on rukapariibi seondumine inimese vereplasma valkudega 70,2% *in vitro*. Rukapariib jaotus eelistatavalt vere punalibledesse vere ja plasma kontsentratsioonide suhtega 1,83. Vähiga patsientidel on rukapariibi jaotusmaht stabiilses olekus pärast rukapariibi ühekordset intravenoosset annust 12 mg kuni 40 mg 113 l kuni 262 l.

Biotransformatsioon

In vitro metaboliseerivad rukapariibi eelkõige CYP2D6 ja vähemal määral CYP1A2 ja CYP3A4. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi kohaselt ei täheldatud erinevate CYP2D6 fenotüüpidega (sh nõrgad metaboliseerijad, n=9; keskmised metaboliseerijad, n=71; normaalsed metaboliseerijad, n=76; ja ülikiired metaboliseerijad, n=4) ega erinevate CYP1A2 fenotüüpidega patsientide (sh normaalsed metaboliseerijad, n=28; hüperindutseerijad, n=136) farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega mõne alamgruppi vähese esindatuse tõttu.

Peale [^{14}C]-rukapariibi ühekordse suukaudse annuse manustamist soliidtuumoritega patsientidele moodustas muutumatu rukapariib 64% radioaktiivsusest vereplasmas. Oksüdatsioon, N-demetüülatsioon, N-metüülatsioon, glükuronidatsioon ja N-formüülatsioon olid rukapariibi peamised ainevahetusteed. Metaboliitidest esines kõige rohkem M324, rukapariibi oksüdatiivne deaminatsiooni produkt, mis moodustas 18,6% vereplasma radioaktiivsusest. *In vitro*, M324 oli rukapariibiga

võrreldes vähemalt 30 korda nõrgem PARP-1, PARP-2 ja PARP-3 suhtes. Teised vähemtähtsad metaboliidid moodustasid vereplasma radioaktiivsusest 13,8%. Rukapariib moodustas radioaktiivsusest vastavalt 44,9% ja 94,9% uriinis ning fekaalides; aga M324 moodustas radioaktiivsusest vastavalt 50,0% ja 5,1% uriinis ning fekaalides.

Eritumine

Kliirensi vahemik pärast rukapariibi ühekordset intravenoosset annust 12 mg kuni 40 mg oli 13,9 kuni 18,4 l tunnis. Pärast ühekordse suukaudse 600 mg [¹⁴C]-rukapariibi annuse manustamist oli üldine keskmine radioaktiivsuse regeneratsioonimäär 89,3%, kusjuures 288 tunni jooksul peale manustamist 71,9% fekaalidega ja 17,4% uriiniga. Üheksakümmend protsenti regeneratsioonimäärast fekaalidega saavutati 168 tunni jooksul peale annuse manustamist. Rukapariibi keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 25,9 tundi.

Ravimite koostoimed

In vitro oli rukapariib P-gp ja BCRP substraat, kuid mitte neerude vastuvõtu transporterite OAT1, OAT3 ja OCT2 ega maksa transporterite OAPT1B1 ja OATP1B3 substraat. P-gp ja BCRP inhibiitorite toimet rukapariibi farmakokineetikale ei saa välistada.

Rukapariib inhibeeris *in vitro* pöörduvalt CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 ja CYP3A-d ning vähemal määral CYP2C8, CYP2D6 ja UGT1A1. Rukapariib indutseeris CYP1A2 ja reguleeris alla CYP2B6 ja CYP3A4 inimese maksarakkudes kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral.

In vitro on rukapariib MATE1 ja MATE2-K tugevatoimeline inhibiitor, OCT1 mõõdukas inhibiitor ja OCT2 nõrk inhibiitor. Kliinilistes kontsentratsioonides rukapariib ei inhibeerinud sapisoolade väljavoolu pumpa (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ja OAT3. MRP4 inhibeerimist rukapariibi poolt *in vitro* ei saa täielikult välistada kliiniliste kontsentratsioonide juures. *In vitro* kliiniliste kontsentratsioonide juures rukapariibi koostoimeid MRP2 või MRP3-ga ei täheldatud, kuid rukapariibi täheldatud plasma C_{max} -ist kõrgemate kontsentratsioonide korral esines MRP2 kerget kahefaasilist aktiveerumist ja inhibeerimist ja MRP3 kontsentratsioonist sõltuvat inhibeerimist. MRP2 ja MRP3-ga koostoime tekkimise kliiniline olulisus ei ole teada. *In vitro* on rukapariib BCRP ja P-gp väljavoolu transporterite inhibiitor. Olulist P-gp inhibeerimist *in vivo* ei täheldatud (lõik 4.5).

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal võib eeldada, et PPI-de samaaegne kasutamise kliiniliselt oluline mõju rukapariibi farmakokineetikale on ebatõenäoline. Rukapariibi ja PPI-de koosmanustamise mõju kohta ei saa teha kindlaid järeldusi, sest PPI-de puhul ei ole detailselt dokumenteeritud annuse taset ja manustamise aega.

Farmakokineetika erirühmades

Vanus, rass ja kehakaal

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal eeldatava tasakaalukontsentratsiooni kliiniliselt olulist seost patsiendi vanuse, rassi ja kehakaaluga ei tuvastatud. Populatsiooni farmakokineetilises uuringus osalesid 21- kuni 86-aastased patsiendid (58% < 65 aastat, 31% 65...74 aastat ja 11% > 75 aastat), 82% olid europiidsest rassist ning kehakaal oli 41 kuni 171 kg (73%-l oli kehakaal > 60 kg).

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnati maksakahjustuse mõju rukapariibi kliirensile patsientidel, kellele manustati rukapariibi 600 mg kaks korda ööpäevas. 34 kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin \leq ULN ja ASAT > ULN või üldbilirubiin > 1,0 kuni 1,5 korda ULN ja ASAT-i ükskõik milline aktiivsus) patsiendi ja 337 normaalse maksatalitlusega patsiendi vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud. Rukapariibi farmakokineetika uuringus, kus hinnati maksakahjustusega patsiente, oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel (N = 8, Riiklik Vähiinstituut – organi funktsioonihäire töögrupi kriteerium; üldbilirubiin > 1,5 kuni \leq 3 korda ULN) pärast 600 mg rukapariibi ühekordse annuse manustamist AUC 45% suurem võrreldes normaalse

maksafunktsiooniga patsientidega (N = 8). Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Rukapariibi kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole vormikohaselt uuritud. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis hinnati neerukahjustuse mõju rukapariibi kliirensile patsientidel, kellele manustati rukapariibi 600 mg kaks korda ööpäevas. Kerge neerukahjustusega (N = 149; Cockcrofti-Gaulti meetodil hinnatud kreatiniini kliirens 60 kuni 89 ml/min) ja mõõduka neerukahjustusega (N = 76; kreatiniini kliirens 30 kuni 59 ml/min) patsientidel oli stabiilses olekus AUC vastavalt 15% ja 33% korda kõrgem kui normaalse neerufunktsiooniga (N = 147; kreatiniini kliirens 90 ml/min või kõrgem) patsientidel. Rukapariibi farmakokineetilised omadused patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 30 ml/min või kes saavad dialüüsi, ei ole teada (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Suukaudse rukapariibiga läbiviidud mittekliinilise toksikoloogia uuringute tulemused olid üldiselt kooskõlas kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetega. Kuni 3 kuud kestnud korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega olid sihtelundkonnad seedetrakt ning hemo- ja lümfopoeetiline süsteem. Need leiud saadi kontsentratsioonidel, mis olid madalamad kui soovitatud annusega ravitud patsientidel ning olid suures osas pöörduvad 4 nädala jooksul pärast annustamise lõpetamist. *In vitro* on rukapariibi IC50 inimese *ether-à-go-go* geeni (hERG) suhtes 22,6 µM, mis on ligikaudu 13 korda suurem kui patsientide C_{max} soovituslikul annusel.

Rukapariibi veenisise manustamine rottidele ja koertele põhjustasid suure C_{max}-i juures (5,4 kuni 7,3 korda rohkem kui patsientidele manustatav annus) toimeid südames, mis aga ei esinenud väiksema C_{max}-i juures (1,3 kuni 3,8 korda rohkem kui patsientidele manustatav annus). Mõjusid südamele ei täheldatud rukapariibi suukaudsel manustamisel korduva annustamise toksikoloogilistes uuringutes, kui manustati rukapariibi C_{max}-i juures, mis on võrreldav patsientidel täheldatuga. Kuigi mõjusid südamele ei täheldatud pärast suukaudset manustamist, ei saa veenisise manustamisega tehtud uuringute ja ohutusvaru põhjal rukapariibi suukaudsel manustamisel mõju südamele siiski välistada.

Kantserogeensus

Rukapariibiga ei ole pikaajalisi kantserogeensusuuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Rukapariib ei olnud bakterite pöördmutatsiooni (Amesi) testis mutageenne. Rukapariib kutsus *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomaberratsioonide testis esile struktuurilisi kromosoomaberratsioone.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottide embrüo-loote arengu uuringus seostati rukapariibi implantatsioonijärgsete kadudega kontsentratsioonidel, mis ületasid ligikaudu 0,04 korda inimese AUC-d soovitatava annuse korral.

Fertiilsuse uuringuid ei ole rukapariibiga läbi viidud. 3-kuulistes üldise toksikoloogia uuringutes rottide ja koertega ei täheldatud mõju isas- ega emasloomade fertiilsusele kontsentratsioonidel, mis olid 0,09- kuni 0,3-kordsed inimese AUC-st soovitatud annuse korral. Täheldatud ohutusvarust lähtudes ei saa välistada võimalikku ohtu. Pealegi võib rukapariib selle toimemehhanismi tõttu potentsiaalselt inimese fertiilsust kahjustada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos
naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti kate

polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool 4000 (E1521)
talk (E553b)
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti kate

polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool 4000 (E1521)
talk (E553b)

Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool 4000 (E1521)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist pudel polüpropüleenist (PP) induktsioonsulguriga, sisaldab 60 tabletti. Igas karbis on üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. mai 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
<p>Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: rukapariibi monoteeraapia efektiivsuse edasiseks uurimiseks kaugelearenenud (FIGO III ja IV staadium) kõrge maliigsusega epiteeliale munasarjavähi, munajuhavähi või esmase peritoneaalvähi säilitusravis täiskasvanud patsientidel, kelle haigus reageeris ravile (täielik või osaline ravivastus) pärast esmavaliku platinapõhise keemiaravi lõpetamist, peab müügiloa hoidja esitama randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga III faasi uuringu CO-338-087 lõpliku OS-i analüüsiandmed.</p>	<p>30. juuni 2027</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rukapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 200 mg rukapariibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1250/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rubraca 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rubraca 200 mg tabletid
rukapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 200 mg rukapariibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1250/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rukapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 250 mg rukapariibile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1250/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rubraca 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rubraca 250 mg tabletid
rukapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 250 mg rukapariibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1250/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
rukapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 300 mg rukapariibile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1250/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Rubraca 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rubraca 300 mg tabletid
rukapariib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab rukapariibkamsülaati koguses, mis vastab 300 mg rukapariibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1250/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

rukapariib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rubraca ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rubraca võtmist
3. Kuidas Rubracat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rubracat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rubraca ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Rubraca ja kuidas see toimib

Rubraca sisaldab toimeainena rukapariibi. Rubraca, teise nimetusega PARPi (polüadenosiindifosfaatriboosi polümeraas) inhibiitor, on vähiravim.

Patsientidel, kellel on BRCA-geenides muutused (mutatsioonid), on mitme vähivormi tekkimise risk. Rubraca blokeerib kahjustatud DNA-d parandavat ensüümi vähirakkudes, mis siis põhjustab nende surma.

Milleks Rubracat kasutatakse

Rubracat kasutatakse teatud tüüpi munasarjavähi raviks. Seda kasutatakse säilitusravina vahetult pärast keemiaravikuuri, mis viis kasvaja kahanemiseni.

2. Mida on vaja teada enne Rubraca võtmist

Rubracat ei tohi võtta

- kui olete rukapariibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te imetate.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Rubraca võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rubraca võtmist või selle võtmise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Vereanalüüsid

Teie arst või meditsiiniõde teeb teile vererakkude arvu kontrollimiseks vereanalüüsid

- enne ravi alustamist Rubracaga
- ravi ajal Rubracaga kord kuus

Seda tehakse, kuna Rubraca võib põhjustada

- vere punaliblede, vere valgeliblede või trombotsüütide arvu vähenemist. Lisateavet vt lõik 4. Vererakkude arvu vähenemise tunnused ja sümptomid on palavik, infektsioon, verevalumite tekkimine või veritsemine;
- vererakkude vähenemine võib viidata tõsisele luuüdi häirele – näiteks müelodüsplastilisele sündroomile või ägedale müeloidleukeemiale. Arst võib teha teile analüüsi luuüdi häirete kontrollimiseks.

Arst võib teha teile analüüsi ka kord nädalas, kui teil on vererakkude arv pikemat aega madalad. Ta võib katkestada ravi Rubracaga kuni teie vererakkude arv paraneb.

Olge ettevaatlik otsese päikesevalguse käes

Ravi ajal Rubracaga võite kergemini päikesepõletuse saada. See tähendab, et peate:

- hoiduma ravi ajal Rubracaga otsesest päikesevalgusest ja vältima solaariumi kasutamist
- kandma pead, käsi ja jalgu katvaid rõivaid
- kasutama päikesekaitsekreemi ja huulepalsamit kõrge päikesekaitsefaktoriga (SPF) – 50 või kõrgem.

Sümptomid, millest peate olema teadlik

Öelge oma arstile, kui teil tekib iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu. Need tunnused ja sümptomid võivad näidata Rubraca mõju maole või soolestikule.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastastele lastele ei tohi Rubraca't anda. Seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Rubraca

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Põhjuseks on, et Rubraca võib mõjutada mõningate teiste ravimite toimet. Mõningad teised ravimid võivad mõjutada ka Rubraca toimet.

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate mõnda ravimit järgmistest:

- hüübimisvastased ravimid, mis soodustavad verevoolu – nagu varfariin
- krampidevastased ravimid, mida kasutatakse krampihooegade ja epilepsia raviks – nagu fenütoiin
- vere kolesteroolitaset langetavad ravimid – nagu rosuvastatiin
- maohäirete ravimid – nagu tsisapriid, omeprasool
- immuunsüsteemi supresseerivad ravimid – nagu tsüklosporiin, sirolimus või takroliimus
- migreeni ja peavalu ravimid – nagu dihidroergotamiin või ergotamiin
- tugevat valu vaigistavad ravimid – nagu alfentaniil või fentanüül
- kontrollile allumatuid liigutusi või vaimseid häireid ravivad ravimid – nagu pimosiid
- veresuhkru taset langetavad ja diabeediravimid – nagu metformiin
- südame rütmihäirete ravimid – nagu digoksiin või kinidiin
- allergilisi reaktsioone ravivad ravimid – nagu astemisool või terfenadiin
- unisust või uimasust ravivad ravimid – nagu midasolaam
- lihaste lõdvestamiseks kasutatavad ravimid – nagu tisanidiin
- astmaravimid – nagu teofülliin

Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Rasedus

- Rubracat ei soovitata kasutada raseduse ajal. Põhjuseks on, et see võib kahjustada teie sündimata last.
- Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav enne Rubracaga ravi alustamist teha rasedustest.

Imetamine

- Ärge imetage ravi ajal Rubracaga ja kahe nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist. Põhjus on selles, et ei ole teada, kas rukapariib eritub rinnapiima.

Rasestumisvastased vahendid

- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid:
 - ravi ajal Rubracaga ja
 - 6 kuu jooksul pärast Rubraca viimase annuse võtmist.Põhjuseks on, et see võib kahjustada teie sündimata last.
- Pidage nõu oma arsti või apteekriga kõige tõhusamate rasestumisvastaste meetodite leidmiseks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Rubraca võib mõjutada teie autojuhtimise või tööriistade või masinate kasutamise võimet. Olge ettevaatlik, kui tunnete väsimust või iiveldust.

Rubraca sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Rubracat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju võtta

- Tavaline soovitatav annus on 600 mg kaks korda ööpäevas. See tähendab, et võtate ööpäevas kokku 1200 mg. Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed, võib teie arst soovitada väiksemat annust või ravi ajutiselt peatada.
- Tablette võib võtta toiduga või ilma toiduta.
- Rubraca on saadaval 200 mg, 250 mg või 300 mg tablettidena.

Selle ravimi võtmine

- Võtke tablette üks kord hommikul ja teine kord õhtul, ligikaudu 12-tunnise vahega.
- Kui oksendate pärast Rubraca võtmist, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus ettenähtud ajal.

Kui te võtate Rubracat rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate rohkem tablette kui ette nähtud, öelge seda kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Võite vajada meditsiiniabi.

Kui te unustate Rubracat võtta

- Kui unustate annuse võtta, jätke vahelejäädud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rubraca võtmise

- Tähtis on võtta Rubracat iga päev – kuni arst on seda teile määranud.
- Ärge lõpetage selle ravimi võtmist arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Kui Teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Õelge kohe arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet – võite vajada kiiresti ravi:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- õhupuudus, väsimustunne, naha kahvatus või südamegevuse kiirenemine – need võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) tunnused
- vigastuse korral veritsemise või verevalumite püsimine tavalisest kauem – need võivad olla trombotsüütide vähesuse (trombotsütopeenia) tunnused
- palavik või infektsioon – need võivad olla vere valgeliblede vähesuse (neutropeenia) tunnused

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- iiveldus
- väsimustunne
- oksendamine
- kõhuvalu
- toidu maitse muutus
- kõrvalekalded vereanalüüsis – maksaensüümide aktiivsuse tõus veres
- isu kaotus
- kõhulahtisus
- kõrvalekalded vereanalüüsis – vere kreatiniinitaseme tõus veres
- hingamisraskus
- pearinglus
- päikesepõletus
- kõrvetised
- suur kolesteroolisisaldus
- lööve

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- dehüdratsioon
- sügelus
- allergilised reaktsioonid (nt näo ja silmade turse)
- punetus, turse ja valu peopesadel ja/või talla all
- punetavad laigud nahal
- soolesulgus
- tõsine luuüdi probleem, nagu müelodüsplastiline sündroom; (MDS) või äge müeloidleukeemia; (AML) (vt lõik 2)
- suuhaavandid

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V.lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rubracat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rubraca sisaldab

- Rubracas sisaldub toimeainena rukapariib.

Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab rukapariibkamsülaati, mis vastab 200 mg rukapariibile.

Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab rukapariibkamsülaati, mis vastab 250 mg rukapariibile.

Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab rukapariibkamsülaati, mis vastab 300 mg rukapariibile.

- Teised koostisosad (abiained) on:
 - Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi), kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat.
 - Tableti kate:
 - Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 4000 (E1521), talk (E553b), briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133) ja indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).
 - Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 4000 (E1521) ja talk (E553b).
 - Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 4000 (E1521), talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Rubraca välja näeb ja pakendi sisu

- Rubraca 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised ümmargused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „C2”.
- Rubraca 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged rombikujulised tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „C25”.
- Rubraca 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „C3”.

Rubracat turustatakse plastpudelites. Igas pudelis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja
pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viin
Austria

Tootja

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Tel: +32 (0)80070484

Italia

Tel: +39 800194716

Deutschland

Tel: +49 (0)8005892665

Nederland

Tel: +31 (0)8000227859

España

Tel: +34 913756230

Österreich

Tel: +43 (0)800005924

France

Tél: +33 (0)149116680

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +44 (0)800 0093361

Ireland

Tel: +353 1800800704

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:

Tel: +353 16950030

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on toodud Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>