

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 200 mg rukaparibia.

Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 250 mg rukaparibia.

Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 300 mg rukaparibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti.

Rubraca 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

Sininen, 11 mm kokoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, johon on kaiverrettu merkintä "C2".

Rubraca 250 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, 11 × 15 mm kokoinen, vinoneliön muotoinen kalvopäällysteinen tabletti johon on kaiverrettu merkintä "C25".

Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, 8 × 16 mm kokoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, johon on kaiverrettu merkintä "C3".

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Rubraca on tarkoitettu pitkälle edenneen (FIGO-asteet III ja IV) korkea-asteisen epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän tai primaarisen vatsakalvosyövän ylläpitohoidoksi monoterapiana aikuispotilailla, jotka ovat saavuttaneet platinapohjaisen ensilinjan solunsalpaajahoidon päätyttyä (täydellisen tai osittaisen) hoitovasteen.

Rubraca on tarkoitettu platinaherkän uusiutuneen korkea-asteisen epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän tai primaarisen vatsakalvosyövän ylläpitohoidoksi monoterapiana aikuispotilailla, jotka ovat saavuttaneet platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla (täydellisen tai osittaisen) hoitovasteen.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Rubraca-hoito on aloitettava ja sitä on valvottava lääkärin toimesta, joka on perehtynyt syöpälääkevalmisteiden käyttöön.

### Annostus

Suosittelut annos Rubraca-valmistetta on 600 mg kahdesti vuorokaudessa, joka vastaa päivittäistä 1 200 mg:n annosta.

Potilaan tulisi aloittaa Rubraca-ylläpitohoito viimeistään 8 viikon kuluessa platinapohjaisen solunsalpaajahoidon viimeisen annoksen ottamisesta.

### *Hoidon kesto*

#### Pitkälle edenneen munasarjasyövän ensilinjan ylläpitohoito:

Potilaan hoitoa voidaan jatkaa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta, tai kunnes hoitoa on annettu 2 vuoden ajan.

#### Platinaherkän uusiutuneen munasarjasyövän ylläpitohoito:

Potilaan hoitoa voidaan jatkaa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta.

Mikäli potilas oksentaa Rubraca-valmisteen ottamisen jälkeen, potilaan ei pidä ottaa annosta uudelleen, vaan hänen tulisi ottaa seuraava aikataulun mukainen annos.

### *Väliin jääneet annokset*

Mikäli annos jää väliin, potilaan tulisi jatkaa Rubraca-valmisteen ottamista seuraavan aikataulun mukaisen annoksen kohdalla.

### *Annoksen muuttaminen haittavaikutusten myötä*

Haittavaikutuksia voidaan hoitaa keskeyttämällä annostelu ja/tai vähentämällä annosta kohtalaisten tai vaikea-asteisten haittavaikutusten (CTCAE:n aste 3 tai 4), kuten neutropenian, anemian ja trombosytopenian, vuoksi.

Maksan transaminaasiarvojen kohoamista (aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja/tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT)) esiintyy hoidon alkuvaiheessa ja se on yleensä ohimenevää. Asteen 1–3 ASAT/ALAT-arvojen kohoamista voidaan sietää ilman rukaparibiannoksen muuttamista, tai muuttamalla hoitoa (keskeyttämällä ja/tai annosta vähentämällä). Asteen 4 haittavaikutukset edellyttävät hoidon muuttamista (ks. taulukko 2).

Muita kohtalaisia tai vaikea-asteisia ei-hematologisia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia ja oksentelua, voidaan hallita keskeyttämällä annostelu ja/tai vähentämällä annosta, mikäli ne eivät ole riittävästi hallinnassa sopivalla oireenmukaisella hoidolla.

### **Taulukko 1. Suositellut annosmuutokset**

<b>Annoksen vähentäminen</b>	<b>Annos</b>
Aloituserannos	600 mg kahdesti vuorokaudessa (kaksi 300 mg:n tablettia kahdesti vuorokaudessa)
Ensimmäinen annoksen vähentäminen	500 mg kahdesti vuorokaudessa (kaksi 250 mg:n tablettia kahdesti vuorokaudessa)
Toinen annoksen vähentäminen	400 mg kahdesti vuorokaudessa (kaksi 200 mg:n tablettia kahdesti vuorokaudessa)
Kolmas annoksen vähentäminen	300 mg kahdesti vuorokaudessa (yksi 300 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa)

**Taulukko 2: Hoidosta aiheutuvien suurentuneiden ASAT-/ALAT-arvojen hoito**

ASAT-/ALAT-arvojen kohoamisen aste	Hoito
Aste 3, ilman muita merkkejä maksan vajaatoiminnasta	Maksan toimintaa seurataan viikoittain, kunnes aste on $\leq 2$ Jatketaan rukaparibihoitoa edellyttäen, että bilirubiini on $< \text{ULN}$ ja alkalinen fosfataasi on $< 3 \times \text{ULN}$ Hoito keskeytetään, jos ASAT-/ALAT-arvot eivät laske 2 viikon aikana asteeseen $\leq 2$ , minkä jälkeen rukaparibihoitoa jatketaan samalla tai pienemmällä annoksella
Aste 4	Rukaparibihoito keskeytetään, kunnes arvot palautuvat asteeseen $\leq 2$ , minkä jälkeen rukaparibihoitoa jatketaan pienemmällä annoksella ja maksan toimintaa seurataan viikoittain 3 viikon ajan

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät*

Aloitusannoksen muuttamista ei suositella iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ -vuotiaat, ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Joidenkin iäkkäiden ( $\geq 65$ -vuotiaiden) potilaiden suurempaa herkkyyttä haittatapahtumille ei voida poissulkea. On olemassa vain vähän kliinisiä tietoja 75-vuotiaista ja sitä iäkkäämmistä potilaista.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava tarkoin maksan toiminnan osalta ja haittavaikutusten varalta. Kliinisiä tietoja potilaista, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (ts. kokonaisbilirubiini  $> 3$  kertaa viitealueen yläraja [ULN]) ei ole olemassa. Sen vuoksi rukaparibin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ei ole olemassa kliinisiä tietoja potilaista, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Sen vuoksi rukaparibin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta. Rukaparibia voidaan käyttää vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain siinä tapauksessa, että mahdollinen hyöty on haittaa suurempi. Potilaita, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta on seurattava tarkoin munuaisten toiminnan osalta ja haittavaikutusten varalta.

#### *Pediatriset potilaat*

Rubraca-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Rubraca on tarkoitettu käytettäväksi suun kautta ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Annokset tulisi ottaa noin 12 tunnin välein. Ks. kohta 5.2.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Imetys (ks. kohta 4.6).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Hematologinen toksisuus

Rukaparibihoidon aikana voidaan havaita myelosuppression löydöksiä (anemia, neutropenia, trombositopenia) ja niitä havaitaan tyypillisesti ensimmäisen kerran 8–10 viikon rukaparibihoidon jälkeen. Nämä reaktiot ovat hallittavissa normaalilla lääkehoidolla ja/tai vaikea-asteisemmissä tapauksissa annosta muuttamalla. Täydellisen verenkuvan testausta suositellaan ennen Rubraca-hoidon aloittamista ja kuukausittain sen jälkeen. Potilaan ei pidä aloittaa Rubraca-hoitoa, ennen kuin hän on toipunut aiemman solunsalpaajahoidon aiheuttamasta hematologisesta toksisuudesta ( $\leq$  CTCAE:n aste 1).

Tukihoito on otettava käyttöön ja paikallisia ohjeita on noudatettava vähäisten verisolujen määrien, anemian ja neutropenian hoidossa. Rubraca-valmisteen käyttö on keskeytettävä tai annosta on vähennettävä taulukon 1 mukaisesti (ks. kohta 4.2) ja verisolujen määriä on seurattava viikoittain toipumiseen saakka. Mikäli pitoisuudet eivät ole palautuneet CTCAE:n asteelle 1 tai sitä parempaan tilanteeseen 4 viikon jälkeen, potilas on lähetettävä hematologin jatkotutkimuksiin.

### Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia

Myelodysplastista oireyhtymää / akuuttia myelooista leukemiaa (MDS/AML), kuolemaan johtaneet tapaukset mukaan lukien, on ilmoitettu esiintyneen rukaparibia saaneilla potilailla. Rukaparibihoidon kesto potilailla, joille kehittyi MDS/AML, vaihteli < 2 kuukaudesta noin 6 vuoteen.

Mikäli MDS:ää/AML:aa epäillään, potilas on lähetettävä hematologin jatkotutkimuksiin, ml. luuydintutkimukseen ja verinäytteen ottoon sytogeneettistä tutkimusta varten. Mikäli pitkittyneen hematologisen toksisuuden tutkimisen jälkeen todetaan MDS/AML, Rubraca-valmisteen käyttö on lopetettava.

### Valoherkkyys

Valoherkkyyttä on havaittu rukaparibihoitoa saavilla potilailla. Potilaiden on vältettävä suorassa auringonvalossa oloa, koska he voivat palaa herkemmin rukaparibihoidon aikana. Ulkona ollessaan potilaiden on pidettävä päähinettä ja suojaavia vaatteita sekä käytettävä aurinkovoidetta ja huulivoidetta, joiden aurinkosuojakerron (SPF) on vähintään 50.

### Ruoansulatuselimistön toksisuus

Ruoansulatuselimistön toksisuudesta (pahoinvointi ja oksentelu) on ilmoitettu usein rukaparibihoidon yhteydessä. Se on yleensä matala-asteista (CTCAE:n aste 1 tai 2), ja sitä voidaan hallita annosta vähentämällä (ks. taulukko 1) tai keskeyttämällä hoito; antiemeettejä, kuten 5-HT<sub>3</sub>:n antagonisteja, deksametasonia, aprepitantia ja fosaprepitantia, voidaan käyttää pahoinvoinnin/oksentelun hoitona ja niiden ennaltaehkäisevää käyttöä voidaan myös harkita ennen Rubraca-valmisteen käytön aloittamista. On tärkeää hoitaa nämä tapahtumat ennakoivasti, jotta vältytään pitkittyneeltä tai vaikeammalta pahoinvoinnilta/oksentelulta, jotka voivat mahdollisesti johtaa komplikaatioihin, kuten nestehukkaan tai sairaalahoitoon.

### Suolitukos

Suolitukostapauksia on havaittu munasarjasyöpää sairastavilla potilailla rukaparibin kliinisissä tutkimuksissa; 3,5 %:lla rukaparibihoitoa saaneista potilaista ilmeni vakava suolitukostapahtuma. Kuolemaan johtaneita tapauksia todettiin yhdellä rukaparibihoitoa saaneella potilaalla (alle 0,1 %). Taustasairaus saattaa vaikuttaa suolitukoksen kehittymiseen munasarjasyöpää sairastavilla potilailla. Jos suolitukosta epäillään, diagnoosi on tehtävä viipymättä ja potilas hoidettava asianmukaisesti.

## Alkio- ja sikiötoksisuus

Rubraca-valmiste voi aiheuttaa vaurioita sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, sen vaikutusmekanismin ja eläinkokeiden löydösten perusteella. Eläimillä tehdyssä lisääntymistutkimuksessa rukaparibin anto raskaana oleville rotille organogeneesin aikana aiheuttaa alkio- ja sikiötoksisuutta altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin suositeltua ihmisen annosta, 600 mg kahdesti vuorokaudessa, saavilla potilailla (ks. kohta 5.3).

## Raskaus/raskaudenehkäisy

Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta riskistä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja viimeisen Rubraca-annoksen jälkeisten 6 kuukauden aikana (ks. kohta 4.6). Lisääntymisikäisillä naisilla suositellaan raskaustestin tekemistä ennen hoidon aloittamista.

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset rukaparibiin

Rukaparibin metaboliasta vastaavia entsyymejä ei ole yksilöity. *In vitro*-tietojen perusteella CYP2D6-entsyymi, ja vähemmässä määrin CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymit, pystyvät metaboloimaan rukaparibia. Vaikka CP3A4-välitteinen rukaparibin metabolia oli hidasta *in vitro*, merkittävä CYP3A4:n vaikutusta ei voida poissulkea *in vivo*. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n estäjiä tai induktoreita.

Rukaparibin osoitettiin olevan P-gp:n ja BCRP:n substraatti *in vitro*. P-gp:n ja BCRP:n estäjien vaikutusta rukaparibin farmakokinetiikkaan ei voida sulkea pois. Varovaisuutta suositellaan, kun rukaparibia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita P-gp:n estäjiä.

### Rukaparibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Syöpäpotilailla tehdyissä lääkevalmisteiden yhteisvaikutustutkimuksissa 600 mg:n kahdesti vuorokaudessa annetulla annoksella käytetyn vakaan tilan rukaparibin vaikutuksia CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A-entsyymeihin, BCRP:hen sekä P-glykoproteiiniin arvioitiin suun kautta otettavilla herkillä koeaineilla (kofeiini, S-varfariini, omepratsoli, midatsolaami, rosuvastatiini ja digoksiini). Rukaparibin vaikutusta yhdistelmäehkäisytabletin (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin) farmakokinetiikkaan arvioitiin myös. Tiedot viittaavat siihen, että rukaparibi on kohtalainen CYP1A2-entsyymien estäjä ja vähäinen CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A-entsyymien estäjä. Rukaparibi estää myös vähäisessä määrin P-glykoproteiinia ja on BCRP:n heikko estäjä suolessa.

#### *CYP1A2:n substraatit*

Rukaparibilla ei havaittu olevan vaikutusta kofeiinin  $C_{max}$ -pitoisuuteen. Se nosti kohtalaisesti kofeiinin  $AUC_{inf}$ -arvoa, 2,55-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 2,12; 3,08). Kun CYP1A2:n metaboloimia lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti, varsinkin lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen leveys (esim. titaanidiini, teofylliini), annoksen muuttamista voidaan harkita asianmukaisen kliinisen seurannan perusteella.

#### *CYP2C9:n substraatit*

Rukaparibi nosti S-varfariinin  $C_{max}$ -pitoisuutta 1,05-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 0,99–1,12) ja  $AUC_{0-96 h}$ -arvoa 1,49-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,40–1,58). Annettaessa samanaikaisesti

lääkevalmisteita, jotka ovat CYP2C9:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen leveys (esim. varfariini, fenytoiini), annoksen muuttamista voidaan harkita, jos se on kliinisesti aiheellista. Varovaisuutta on noudatettava ja ylimääräistä International Normalised Ratio (INR)-arvon seuranta on harkittava annettaessa samanaikaisesti varfariinia. Fenytoiinin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta on harkittava, jos sitä käytetään samanaikaisesti rukaparibin kanssa.

#### *CYP2C19:n substraattit*

Rukaparibi nosti omepratsolin  $C_{max}$ -pitoisuutta 1,09-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 0,93–1,27) ja  $AUC_{inf}$ -arvoa 1,55-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,32–1,83). Yhtäaikaisesti annettujen protonipumppeustäjien kliinisesti merkittävän vaikutuksen riski on todennäköisesti pieni (ks. kohta 5.2). Annoksen muuttamisen ei katsota olevan tarpeen niiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden osalta, jotka ovat CYP2C19:n substraatteja.

#### *CYP3A:n substraattit*

Rukaparibi nosti midatsolaamin  $C_{max}$ -pitoisuutta 1,13-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 0,95–1,36) ja  $AUC_{inf}$ -arvoa 1,38-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,13–1,69). Varovaisuutta suositellaan annettaessa samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat CYP3A:n substraatteja ja joilla on kapea terapeutinen leveys (esim. alfentaniili, astemitsoli, sisapridi, syklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini). Annoksen muuttamista voidaan harkita, jos se on kliinisesti aiheellista havaittujen haittavaikutusten perusteella.

#### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Rukaparibi nosti etinyyliestradiolin  $C_{max}$ -pitoisuutta 1,09-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 0,94–1,27) ja  $AUC_{last}$ -arvoa 1,43-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,15–1,77). Rukaparibi nosti levonorgestrelin  $C_{max}$ -pitoisuutta 1,19-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,00–1,42) ja  $AUC_{last}$ -arvoa 1,56-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,33–1,83). Annoksen muuttamista ei suositella yhteiskäytössä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

#### *BCRP:n substraattit*

Rukaparibi nosti rosuvastatiinin  $C_{max}$ -pitoisuutta 1,29-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,07–1,55) ja  $AUC_{inf}$ -arvoa 1,35-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,17–1,57). Annoksen muuttamista ei suositella yhteiskäytössä lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat BCRP:n substraatteja.

#### *P-gp:n substraattit*

Rukaparibilla ei havaittu olevan vaikutusta digoksiinin  $C_{max}$ -pitoisuuteen. Se nosti vähäisessä määrin  $AUC_{0-72 h}$ -arvoa, 1,20-kertaiseksi (90 %:n luottamusväli: 1,12–1,29). Annoksen muuttamista ei suositella niiden samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden osalta, jotka ovat P-gp:n substraatteja.

Rukaparibin yhteisvaikutusta muiden entsyymien ja kuljettajaproteiinin kanssa arvioitiin *in vitro*. Rukaparibi on heikko CYP2C8:n, CYP2D6:n ja UGT1A1:n estäjä. Rukaparibi vaimennussääteli CYP2B6-entsyymiä ihmisen hepatosyyteissä kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Rukaparibi on voimakas MATE1:n ja MATE2-K:n estäjä, kohtalainen OCT1:n estäjä, ja heikko OCT2:n estäjä. Koska näiden kuljettajaproteiinien esto voi vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisista ja vähentää metformiinin maksaan ottoa, varovaisuutta suositellaan annettaessa metformiinia samanaikaisesti rukaparibin kanssa. Rukaparibin aiheuttaman UGT1A1:n eston kliininen merkitys ei ole tiedossa. Varovaisuutta on noudatettava, kun rukaparibia annetaan samanaikaisesti UGT1A1:n substraattien (irinotekaani) kanssa potilaille, joilla on UGT1A1\*28 (heikko metaboloija) mahdollisesta SN-38:lle (irinotekaenin aktiivinen metaboliitti) altistumisen lisääntymisestä ja siihen liittyvistä toksisuuksista johtuen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskaudenkehäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä rukaparibia saadessaan. Potilaita on kehoitettava käyttämään tehokasta raskaudenkehäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen rukaparibiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

## Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja rukaparibin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Rukaparibin vaikutusmekanismin ja prekliinisten tietojen perusteella se voi vahingoittaa sikiötä annettaessa sitä raskaana olevalle naiselle. Rubraca-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä rukaparibihoitoa. Lisääntymisikäisillä naisilla suositellaan raskaustestin tekemistä ennen hoidon aloittamista.

## Imetys

Rukaparibin erittymisestä rintamaitoon ei ole tehty eläinkokeita. Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö rukaparibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rubraca-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Imetys on vasta-aiheista Rubraca-hoidon aikana ja kaksi viikkoa viimeisen annoksen jälkeen johtuen rukaparibin mahdollisista vakavista haittavaikutuksista imeväisikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.3).

## Hedelmällisyys

Rukaparibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeiden perusteella rukaparibin käyttöön liittyvää vaikutusta hedelmällisyyteen ei voida poissulkea (ks. kohta 5.3). Tämän lisäksi rukaparibi voi vaikuttaa ihmisen hedelmällisyyteen vaikutusmekanisminsa perusteella.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Rubraca-valmisteella on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Varovaisuutta suositellaan ajaessa tai käytettäessä koneita niiden potilaiden osalta, jotka ilmoittavat uupumuksesta, pahoinvoinnista tai heitehuimauksesta Rubraca-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rukaparibin yleinen turvallisuusprofiili perustuu tietoihin kliinisistä tutkimuksista, joissa 1 594 munasarjasyöpää sairastavaa potilasta sai rukaparibia monoterapiana. Potilaiden rukaparibialtistuksen mediaanikesto oli 7,4 kuukautta.

Haittavaikutuksia, joita esiintyi  $\geq 20$  %:lla rukaparibia saaneista potilaista, olivat pahoinvointi, uupumus/astenia, oksentelu, anemia, vatsakipu, makuhäiriö, ALAT-arvon kohoaminen, ASAT-arvon kohoaminen, ruokahalun heikkeneminen, ripuli, neutropenia ja trombosytopenia. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia (aste 1 tai 2).

Vähintään asteen 3 haittavaikutuksia, joita esiintyi  $> 5$  %:lla potilaista, olivat anemia (25 %), ALAT-arvon kohoaminen (10 %), neutropenia (10 %), uupumus/astenia (9 %) ja trombosytopenia (7 %). Ainoa vakava haittavaikutus, joka ilmeni  $> 2$  %:lla potilaista, oli anemia (5 %).

Haittavaikutukset, jotka johtivat yleisimmin annoksen vähentämiseen tai hoidon keskeyttämiseen, olivat anemia (23 %), uupumus/astenia (15 %), pahoinvointi (14 %), trombosytopenia (14 %), neutropenia (10 %) ja ASAT-/ALAT-arvon kohoaminen (10 %). Haittavaikutuksia, jotka johtivat hoidon lopettamiseen, esiintyi 15 %:lla potilaista, ja niistä yleisimmin raportoituja olivat trombosytopenia, pahoinvointi, anemia ja uupumus/astenia.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten esiintymistiheys on lueteltu MedDRA-järjestelmän elinjärjestelmäluokkien



perusteella suositellun termin tasolla. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 3. Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista MedDRA:n elinjärjestelmäluokan mukaan jaoteltuna**

	<b>Haittavaikutukset</b>	
<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Kaikkien CTCAE-asteiden esiintymistiheys</b>	<b>CTCAE-asteen 3 ja sitä korkeampien asteiden esiintymistiheys</b>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<b>Yleinen</b> Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia <sup>a</sup>	<b>Yleinen</b> Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia <sup>a</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Anemia <sup>b</sup> , trombosytopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup> , leukopenia <sup>b</sup> <b>Yleinen</b> Lymfopenia <sup>b</sup> , kuumeinen neutropenia	<b>Hyvin yleinen</b> Anemia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup> <b>Yleinen</b> Trombosytopenia <sup>b</sup> , kuumeinen neutropenia, leukopenia <sup>b</sup> , lymfopenia <sup>b</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> Yliherkkyys <sup>c</sup>	<b>Melko harvinainen</b> Yliherkkyys <sup>c</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Ruokahalun heikkeneminen, veren kreatiniiniarvon suureneminen <sup>b</sup> , hyperkolesterolemia <sup>b</sup> <b>Yleinen</b> Kuivuminen	<b>Yleinen</b> Ruokahalun heikkeneminen, kuivuminen, hyperkolesterolemia <sup>b</sup> <b>Melko harvinainen</b> Veren kreatiniiniarvon suureneminen <sup>b</sup>
<b>Hermosto</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Makuhäiriö, heitehuimaus	<b>Melko harvinainen</b> Makuhäiriö, heitehuimaus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Hengenahdistus	<b>Melko harvinainen</b> Hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia, vatsakipu <b>Yleinen</b> Suolitukos <sup>d</sup> , stomatiitti	<b>Yleinen</b> Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, suolitukos <sup>d</sup> <b>Melko harvinainen</b> Dyspepsia, stomatiitti
<b>Maksa ja sappi</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen <b>Yleinen</b> Transaminaasiarvojen suureneminen <sup>b</sup>	<b>Hyvin yleinen</b> Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen <b>Melko harvinainen</b> Transaminaasiarvojen suureneminen <sup>b</sup>

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Valoherkkyysreaktio, ihottuma <b>Yleinen</b> Makulopapulaarinen ihottuma, palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä, eryteema	<b>Melko harvinainen</b> Valoherkkyysreaktio, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<b>Hyvin yleinen</b> Uupumus <sup>e</sup> , kuume	<b>Yleinen</b> Uupumus <sup>e</sup> <b>Melko harvinainen</b> Kuume

<sup>a</sup> MDS:n/AML:n esiintyvyys perustuu niiden 3 025 potilaan kokonaispopulaatioon, jotka saivat vähintään yhden suun kautta otettavan rukaparibiannoksen.

<sup>b</sup> Sisältää laboratoriolöydökset

<sup>c</sup> Yleisimmin havaittuja tapahtumia ovat yliherkkyys, lääkeyliherkkyys ja kasvojen ja silmien turvotus.

<sup>d</sup> Sisältää suolitukoksen, paksusuolen tukoksen ja ohutsuolen tukoksen

<sup>e</sup> Sisältää uupumuksen, astenian ja letargian

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

#### *Hematologinen toksisuus*

Kaikilla CTCAE-asteilla olevia seuraavia hematologisia haittavaikutuksia ilmoitettiin: anemia (46 %), trombositopenia (26 %) ja neutropenia (21 %). Anemia ja trombositopenia johtivat hoidon lopettamiseen 2 %:lla ja 1 %:lla potilaista. Vähintään CTCAE:n asteella 3 olevia haittavaikutuksia esiintyi 25 %:lla (anemia), 10 %:lla (neutropenia) ja 7 %:lla (trombositopenia) potilaista. Vähintään asteella 3 olevat myelosuppressiohaittavaikutukset alkoivat yleensä myöhemmässä hoidon vaiheessa (2 tai useamman kuukauden kuluttua). Katso riskin vähentämis- ja hoitotoimenpiteet kohdasta 4.4.

#### *Myelodysplastinen oireyhtymä / akuutti myeloinen leukemia*

MDS/AML ovat vakavia haittavaikutuksia, joita esiintyi melko harvoin (0,5 %) hoitoa saavilla potilailla ja 28 vuorokauden turvallisuuden seurannassa ja yleisesti (1,1 %) kaikilla potilailla, mukaan lukien pitkän turvallisuuden seurannan aikana (esiintymistiheys on laskettu niiden 3 025 potilaan kokonaisturvallisuuspopulaation perusteella, jotka altistuiivat vähintään yhdelle suun kautta otettavalle rukaparibiannokselle kaikissa kliinisissä tutkimuksissa). MDS:n/AML:n ilmaantuvuus hoidon aikana rukaparibia saaneilla potilailla oli 1,6 % lumekontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa ARIEL3 ja 0,5 % lumekontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa ATHENA-MONO. Vaikka hoidon aikana tapahtuneista ei ilmoitettu lumelääkettä saaneilla potilailla, kuudesta tapauksesta on ilmoitettu lumehoitoa saaneilla potilailla pitkän turvallisuuden seurannan aikana. Kaikilla potilailla oli mahdollisia MDS:n/AML:n kehittymisen myötävaikuttavia tekijöitä: kaikissa tapauksissa potilaat olivat saaneet aiemmin platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa ja/tai muita DNA:ta vaurioittavia aineita. Katso riskin vähentämis- ja hoitotoimenpiteet kohdasta 4.4.

#### *Ruoansulatuselimistön toksisuus*

Pahoinvointia on ilmoitettu 37 %:lla potilaista ja oksentelua 68 %:lla potilaista. Nämä ovat yleensä olleet matala-asteisia (CTCAE:n aste 1 tai 2). Vatsakipua (yhdistetty termi vatsakivulle, alavatsakivulle ja ylävatsakivulle) ilmoitettiin 39 %:lla rukaparibihoitoa saaneista potilaista, mutta se oli myös hyvin yleistä (34 %) lumelääkettä saaneilla potilailla, joten se todennäköisimmin liittyy perussairauteen. Katso riskin vähentämis- ja hoitotoimenpiteet kohdasta 4.4.

#### *Valoherkkyys*

Valoherkkyystä on ilmoitettu 10 %:lla potilaista matala-asteisina ihoreaktioina (CTCAE:n aste 1 tai 2) ja 0,2 %:lla potilaista  $\geq$  CTCAE:n aste 3 reaktioina. Katso riskin vähentämis- ja hoitotoimenpiteet kohdasta 4.4.

#### *Seerumin aminotransferaasiarvojen suureneminen (ASAT/ALAT)*

Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ASAT) suurenemiseen liittyviä tapahtumia on havaittu 39 %:lla (kaikki asteet) ja 10 %:lla ( $\geq$  CTCAE:n aste 3) potilaista.

Nämä tapahtumat ilmenivät muutaman ensimmäisen rukaparibihoitoviikon aikana, ne olivat kumoutuvia ja olivat harvoin yhteydessä bilirubiiniarvojen suurenemiseen. Suurentunut ALAT-arvo havaittiin 37 %:lla (kaikki asteet) ja 10 %:lla ( $\geq$  CTCAE:n aste 3) potilaista, suurentunut ASAT-arvo 33 %:lla (kaikki asteet) ja 3 %:lla ( $\geq$  CTCAE:n aste 3) potilaista ja sekä suurentuneet ALAT- että ASAT-arvot 31 %:lla (kaikki asteet) ja 3 %:lla ( $\geq$  CTCAE:n aste 3) potilaista. Mikään tapauksista ei täyttänyt Hy's Law -kriteereitä lääkkeiden aiheuttamasta maksavauriosta. Kohonneet ASAT-/ALAT-arvot on ehkä hoidettava hoidon keskeytyksellä ja/tai annosta pienentämällä, kuten on kuvattu taulukossa 2 (ks. kohta 4.2). Useimmat potilaat pystyivät jatkamaan rukaparibihoitoa entisellään tai hoitoa muuttamalla ilman, että  $\geq 3$  asteen maksan toimintakokeeseen liittyviä poikkeamia esiintyi uudelleen.

#### *Seerumin kreatiniiniarvon kohoaminen*

Seerumin kreatiniiniarvon kohoamista, lähinnä lievää tai kohtalaista (CTCAE:n aste 1 tai 2), on havaittu 17 %:lla potilaista muutaman ensimmäisen rukaparibihoitoviikon aikana; 0,6 %:lla potilaista ilmoitettiin CTCAE:n aste 3 reaktioita. Rukaparibihoitoon liittyvät kreatiniiniarvon kohoamiset voivat johtua munuaisten kuljettajaproteiinien MATE1 ja MATE2-K estosta (ks. kohta 4.5). Nämä seerumin kreatiniiniarvon suurenemiset olivat kliinisesti oireettomia.

#### *Iäkkäät*

$\geq 75$ -vuotiailla potilailla joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheydet suurenvat: veren kreatiniiniarvon suureneminen (33 %), heitehuimaus (19 %), kutina (16 %) ja muistin huononeminen (4 %) olivat korkeampia kuin alle 75-vuotiailla potilailla (veren kreatiniiniarvon suureneminen (16 %), heitehuimaus (14 %), kutina (11 %) ja muistin huononeminen (1 %)).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) joidenkin vähintään asteen 3 haittavaikutusten esiintymistiheydet suurenvat: anemia (34 %), neutropenia (13 %), trombosytopenia (12 %), uupumus/astenia (12 %) ja sekä ALAT- että ASAT-arvon suureneminen (12 %) olivat korkeampia kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia (kreatiniinipuhdistuma  $> 90$  ml/min) (anemia (23 %), neutropenia (8 %), trombosytopenia (5 %), uupumus/astenia (7 %) ja sekä ALAT- että ASAT-arvon suureneminen (7 %)).

#### *Pediatriset potilaat*

Tutkimuksia ei ole tehty rukaparibin farmakokinetiikasta pediatriisilla potilailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Rubraca-valmisteeseen yliannostukseen ei ole olemassa erityistä hoitoa. Yliannostuksen oireet eivät ole tiedossa. Epäillyn yliannostuksen sattuessa lääkärin on noudatettava yleisiä tukitoimenpiteitä ja hoidettava potilasta oireenmukaisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XK03

## Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Rukaparibi on DNA:n korjaamiseen osallistuvien poly(ADP-riboosi)polymeraasi (PARP)-entsyymien estäjä, mukaan lukien PARP-1, PARP-2, ja PARP-3. *In vitro*-tutkimukset ovat osoittaneet, että rukaparibin aikaansaamaan sytotoksisuuteen liittyy PARP:n entsyymaattisen toiminnan estäminen ja PARP-DNA-kompleksien pidättäminen, joka saa aikaan lisääntyneitä DNA:n vaurioitumista, apoptoosia ja solukuolemaa.

Rukaparibilla on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* olevan kasvaimia tuhoavaa vaikutusta BRCA:n mutanteissa solulinjoissa synteettisen letaalisuuden mekanismin kautta, jossa solukuolemaan tarvitaan kahden DNA:n korjausreitin katoaminen. Rukaparibin aiheuttaman sytotoksisuuden ja kasvaimia tuhoavan vaikutuksen lisääntymistä havaittiin kasvainsolulinjoissa, joissa oli BRCA1/2-geenien ja muiden DNA:ta korjaavien geenien virheitä. Rukaparibin on osoitettu vähentävän kasvaimen kasvua hiirillä tehdyissä ihmisen syövän ksenograftimalleissa, joissa BRCA-geenin virheitä joko on tai ei ole.

## Kliininen teho

### *Pitkälle edenneen munasarjasyövän ensilinjan ylläpitohoito*

Rukaparibin tehoa arvioitiin faasin 3 kaksoissokkoutetussa ATHENA-monikeskustutkimuksessa 538 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja jotka olivat saavuttaneet vasteen ensilinjan platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle ja leikkaushoidolle. Vaste määriteltiin tilanteeksi, jossa potilaalla ei ollut näyttöä taudin etenemisestä radiologisesti tai CA-125-arvon nousun perusteella (Gynecological Cancer Intergroup (GCIG) -suositusten mukaisesti) missään vaiheessa ensilinjan hoidon aikana; ja potilaalla ei joko ollut näyttöä mitattavissa olevasta taudista RECIST v.1.1 -kriteerien mukaisesti leikkauksen jälkeen, jos kasvain oli poistettu kokonaan, tai potilaalla oli (täydellinen tai osittainen) vaste, jos tauti oli mitattavissa leikkaushoidon jälkeen ja ennen solunsalpaajahoitoa, tai potilaalla oli GCIG CA-125 -vaste, jos tauti ei ollut mitattavissa samassa tilanteessa.

Kaikki potilaat olivat saaneet 4-8 sykliä platinapohjaista kaksoishoitoa (mukaan lukien  $\geq 4$  sykliä platinan ja taksaanin yhdistelmää). Bevasitumabihoito sallittiin ensilinjan solunsalpaajahoidon aikana mutta ei rukaparibilla toteutetun ylläpito-hoidon aikana. Kaikki potilaat satunnaistettiin 8 viikon sisällä viimeisen solunsalpaajasyklin ensimmäisestä päivästä.

Potilaat satunnaistettiin (4:1) saamaan rukaparibitabletteja 600 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa (n = 427) tai lumelääkettä (n = 111). Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävissä olevan toksisuuden ilmaantumiseen asti tai enintään 2 vuoden ajan. Satunnaistaminen ositettiin seuraavasti: taudin status solunsalpaajahoidon jälkeen (jännöstauti vs. ei jännöstautia), leikkaushoidon ajankohta (primaarileikkaus vs. kasvaimen pienennysleikkaus) ja kasvaimen biomarkeristatus.

Biomarkeristatuksen määrittämiseen käytettiin homologisen rekombinaation puutoksen (HRD) testiä: kasvain määriteltiin biomarkeriposiiviseksi, jos se oli HRD-positiivinen eli siinä oli haitallinen BRCA (tBRCA) -mutaatio tai villityypin tBRCA (tBRCAwt) / suuri genomien heterotsygotian menetys (LOH<sup>high</sup>), ja biomarkerinegatiiviseksi, jos se oli HRD-negatiivinen tBRCAwt:n / pienen genomien heterotsygotian menetyksen (LOH<sup>low</sup>) perusteella.

Ensisijainen tehoon liittyvä hoitotulos oli tutkijan arvioima etenemisvapaa elinaika (investigator-assessed progression-free survival, invPFS) Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) -kriteereiden version 1.1 mukaisesti. Keskeisiin toissijaisiin tehon päätetapahtumiin kuuluivat kokonaiselinaika (overall survival, OS) ja objektiivinen vasteprosentti (objective response rate, ORR) RECIST-kriteereiden version 1.1 mukaisesti. invPFS-, OS- ja ORR-testit tehtiin hierarkkisesti: ensin HRD-ryhmässä ja sen jälkeen ITT-potilasjoukossa. Hoitotulosmittarina oli lisäksi satunnaistamisesta taudin toiseen etenemiseen tai kuolemaan kulunut aika (PFS2).

Rukaparibihoitoa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli: 30-83) ja lumelääkettä saaneiden potilaiden 62 vuotta (vaihteluväli: 31-80). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka oli 0 kaikkiaan 69 %:lla rukaparibia saaneista potilaista ja 68 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Rukaparibi- tai lumehoitoon satunnaistetuista 538 potilaasta 75 %:lla oli FIGO-asteen III tauti ja 25 %:lla oli FIGO-asteen IV tauti, ja 16 % oli saavuttanut täydellisen

vasteen viimeisimmälle platinapohjaiselle hoidolleen. Rukaparibi- tai lumehoitoon satunnaistetuista 538 potilaasta 78 %:lla oli epiteliaalinen munasarjasyöpä, 13 %:lla oli munanjohtimen syöpä ja 9 %:lla oli primaarinen vatsakalvosyöpä, ja useimmilla potilailla (> 90 %) oli seroosi kasvaimen histologia. ITT-potilasjoukossa potilaat saivat 6 sykliä (mediaani) platinapohjaista kaksoissolunsalpaajahoidoa ja 17,8 % potilaista oli saanut bevasitsumabia ensilinjan solunsalpaajahoidon aikana. Primaari kasvaimen pienennysleikkaus oli tehty 48,1 %:lle potilaista, ja 51,9 % potilaista oli saanut neoadjuvanttia solunsalpaajahoidoa kasvaimen pienennysleikkauksen jälkeen.

Kaikkiaan 43 % potilaista oli HRD-positiivisia (21 %:lla oli haitallinen tBRCA-mutaatio ja 22 %:lla oli tBRCA<sup>wt</sup> / LOH<sup>high</sup>), 44 % oli HRD-negatiivisia (tBRCA<sup>wt</sup> / LOH<sup>low</sup>) ja 12 %:n HRD-status oli tuntematon.

ATHENA-tutkimuksessa invPFS:n osoitettiin parantuneen tilastollisesti merkitsevästi rukaparibihoitoon satunnaistetuilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna HRD-ryhmässä ja ITT-potilasjoukossa. invPFS-tulokset olivat johdonmukaisia riippumatta siitä, sensuroitiinko potilaita uusien syöpähoitojen ja väliin jääneiden käyntien perusteella vai ei. Tehotulokset esitetään taulukossa 4, kuvassa 1 ja kuvassa 2.

**Taulukko 4. Tehotulokset – ATHENA (tutkijan arviointi)**

	<b>HRD-ryhmä<sup>a</sup></b>		<b>ITT-potilasjoukko<sup>b</sup></b>	
	<b>Rubraca (n = 185)</b>	<b>Lumelääke (n = 49)</b>	<b>Rubraca (n = 427)</b>	<b>Lumelääke (n = 111)</b>
<u>PFS<sup>c</sup>-tapahtumat, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>PFS, mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)</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>Hasardisuhde (95 %:n luottamusväli)</u>	0,47 (0,31; 0,72)		0,52 (0;40; 0,68)	
<u>P-arvo<sup>d</sup></u>	0,0005		< 0,0001	
<b>OS<sup>e</sup>-tapahtumat, n (%)</b>	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
<b>OS, mediaani kuukausina</b>	NR	NR	NR	46,2
<u>Hasardisuhde (95 %:n luottamusväli)</u>	0,84 (0,44; 1,58)		0,83 (0,58; 1,17)	
<u>P-arvo<sup>d</sup></u>	0,5811		0,2804	

a Sisältää kaikki potilaat, joilla oli haitallinen tBRCA-mutaatio (N = 115) tai tBRCA<sup>wt</sup> / LOH<sup>high</sup> (N = 119).

b Kaikki satunnaistetut potilaat.

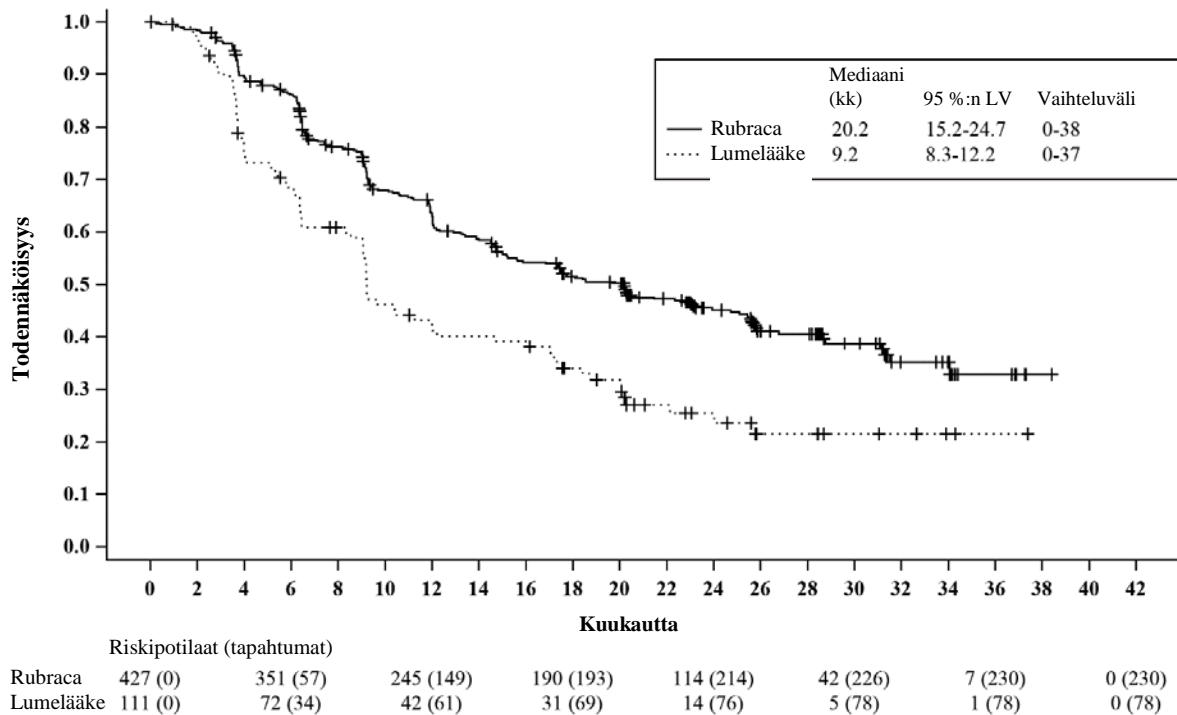
c Seuranta-ajan mediaani oli 26 kuukautta sekä rukaparibi- että lumeryhmissä.

d P-arvo perustuu ositettuun log rank -testiin.

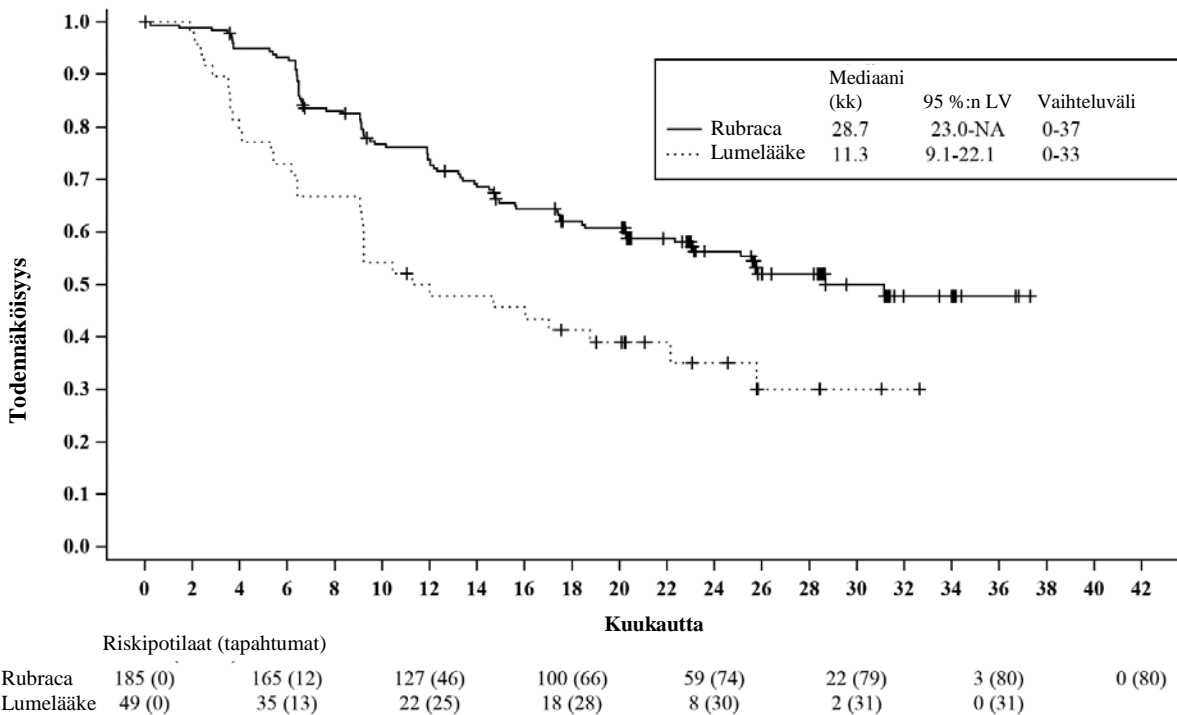
e Toisen välianalyysin ajankohtana OS-tiedot eivät olleet valmiit (35 % potilaista oli kuollut); seuranta-ajan mediaani oli 37 kuukautta sekä rukaparibi- että lumeryhmissä.

NR: Ei saavutettu.

**Kuva 1. Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaasta elossaoloajasta ATHENA-tutkimuksessa tutkijan arvion perusteella: ITT-potilasjoukko**



**Kuva 2. Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaasta elossaoloajasta ATHENA-tutkimuksessa tutkijan arvion perusteella: HRD-potilasjoukko**



Alaryhmäanalyysi (PFS tutkijan arvioimana)

HRD-potilasjoukossa hasardisuhde 0,40 (95 %:n luottamusväli [0,21; 075]) todettiin alaryhmässä, jonka potilailla oli tBRCA-mutaatio (n = 115). Ei-tBRCA LOH<sup>high</sup>-alaryhmässä (n = 119) hasardisuhde oli 0,58 (95 %:n luottamusväli [0,33; 1,01]). HRD-negatiivisessa alaryhmässä (n = 238) todettu hasardisuhde oli 0,65 (95 %:n luottamusväli [0,45; 0,95]).

## Uusiutuneen munasarjasyövän ylläpitohoito

Rukaparibin tehoa tutkittiin kaksoissokkoutetussa kliinisessä ARIEL3-monikeskustutkimuksessa 564 potilaalla, joilla oli uusiutunut epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja joilla oli vaste platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle. Potilaat satunnaistettiin (2:1) saamaan Rubraca-tabletteja 600 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa (n = 375) tai lumelääkettä (n = 189). Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävissä olevan toksisuuden ilmaantumiseen asti. Kaikki potilaat olivat saaneet vasteen (täydellisen tai osittaisen) heidän viimeisimmälle platinapohjaiselle solunsalpaajahoidolle ja heidän syöpäantigeeni 125 (CA-125) oli alle viitealueen ylärajan (ULN). Potilaat satunnaistettiin 8 viikon sisällä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon päättymisestä eikä mitään väliin tulevaa ylläpitohoitoa sallittu. Potilaat eivät olleet voineet saada aiemmin rukaparibihoitoa tai muuta PARP-estäjähoitoa. Satunnaistaminen ositettiin seuraavasti: paras vaste viimeisimmälle platinahoidolle (täydellinen tai osittainen), aika etenemiseen toiseksi viimeisen platinahoidon jälkeen (6 –  $\geq$  12 kuukautta ja > 12 kuukautta) ja kasvaimen biomarkkeristatus (tBRCA, ei BRCA homologisen rekombinaation puutos [nbHRD] ja negatiivinen biomarkkeri).

Ensisijainen tehoon liittyvä hoitotulosmittari oli invPFS RECIST -kriteereiden version 1.1 mukaisesti. Sokkoutetun riippumattoman radiologin arvioima etenemisvapaa elinaika, PFS, oli keskeinen toissijainen tehon mittari. Toissijaisiin tehon päätetapahtumiin kuuluivat kokonaiselinaika (overall survival, OS).

Rukaparibia saaneiden potilaiden iän keskiarvo oli 61 vuotta (vaihteluväli 36–85 vuotta); suurin osa potilaista oli valkoihoisia (80 %), ja kaikki potilaat (100 %) kuuluivat ECOG-toimintakykyluokkaan 0 tai 1. Useimmilla potilailla primaarinen kasvain oli munasarjakasvain (84 %); useimmilla potilailla (95 %) oli seroosi histologia ja 4%:lla potilaista ilmoitettiin olevan endometrioidi histologia. Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään kahta aiempaa platinapohjaista solunsalpaajahoidoa (vaihteluväli 2–6), ja 28 % potilaista oli saanut vähintään kolmea aiempaa platinapohjaista solunsalpaajahoidoa. Kaikkiaan 32 % potilaista oli saanut täydellisen vasteen (CR) heidän viimeisimmälle hoidolleen. Etenemisvapaa-aika viimeistä edelliseen platinahoitoon oli 6–12 kuukautta 39 %:lla potilaista ja > 12 kuukautta 61 %:lla potilaista. 22 % rukaparibia saaneista potilaista ja 23 % lumelääkettä saaneista potilaista oli saanut aiemmin bevasitsumabihoitoa. Demografiset tiedot, sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa ja aiempi hoitohistoria olivat yleisesti ottaen hyvin tasapainossa rukaparibi- ja lumehoitoryhmien välillä.

Kukaan potilaista ei ollut saanut aiemmin PARP-estäjähoitoa. Rubracan tehoa potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin PARP-estäjähoitoa, ei ole tutkittu ylläpito-hoidon yhteydessä, eikä sitä voida ekstrapoloida saatavilla olevista tiedoista.

Kaikkien potilaiden (n = 564) kasvainkudosnäytteet testattiin keskitetysti positiivisen HRD:n (homologisen rekombinaation puutoksen) määrittämiseksi (positiivisen tuloksen määritelmänä on kasvainkudoksen haitallinen BRCA-mutaatio [tBRCA] tai suuri genomien heterotsygotian menetys). 94 % (186/196) tBRCA-potilaiden verinäytteistä tutkittiin ituradan BRCA (gBRCA) -testillä. Näiden tulosten perusteella 70 %:lla (130/186) tBRCA-potilaista oli gBRCA-mutaatio ja 30 %:lla (56/186) oli somaattinen BRCA-mutaatio.

ARIEL3-tutkimus täytti ensisijaisen päätetapahtumansa ja osoitti invPFS:n tilastollisesti merkitsevän paranemisen niiden potilaiden osalta, jotka oli satunnaistettu saamaan rukaparibia verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin ITT-potilasjoukossa ja HRD- ja tBRCA-ryhmissä. ITT-potilasjoukkoa koskeva riippumattoman radiologin arviointi (IRR) tuki ensisijaista päätetapahtumaa. PFS-tulosten yhteenveto on taulukossa 5 ja kuvassa 3.

**Taulukko 5. ARIEL3-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (Yhteenvedo ensisijaisen tavoitteen tuloksesta: PFS)**

Muuttuja	Tutkijan arvio		IRR	
	Rukaparibi	Lumelääke	Rukaparibi	Lumelääke
<b>ITT-potilasjoukko <sup>a</sup></b>				
Potilaat, n	375	189	375	189
PFS-tapahtumat, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44%)	133 (70%)
PFS, mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	0,36 (0,30; 0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
p-arvo <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>HRD-ryhmä <sup>c</sup></b>				
Potilaat, n	236	118	236	118
PFS-tapahtumat, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	0,32 (0,24; 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-arvo <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>tBRCA-ryhmä <sup>d</sup></b>				
Potilaat, n	130	66	130	66
PFS-tapahtumat, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	0,23 (0,16; 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p-arvo <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>ei BRCA LOH+ -ryhmä</b>				
Potilaat, n	106	52	106	52
PFS-tapahtumat, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	9,7 (7,9, 13,1)	5,4 (4,1, 5,7)	11,1 (8,2, NA)	5,6 (2,9, 8,2)
HR kuukausina (95 %:n luottamusväli)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
p-arvo <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0135	
<b>ei BRCA LOH- -ryhmä</b>				
Potilaat, n	107	54	107	54
PFS-tapahtumat, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, mediaani kuukausina (95 %:n luottamusväli)	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 %:n luottamusväli)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
p-arvo <sup>b</sup>	0,0049		0,0003	

a Kaikki satunnaistetut potilaat.

b Kaksipuolinen p-arvo

c HRD käsittää kaikki potilaat, joilla oli haitallinen itulinjan tai somaattinen BRCA-mutaatio tai joilla ei ollut tBRCA:ta mutta joilla oli suuri genomien heterotsygotian menetys kliinisen tutkimuksen määrittämisen (CTA) mukaan.

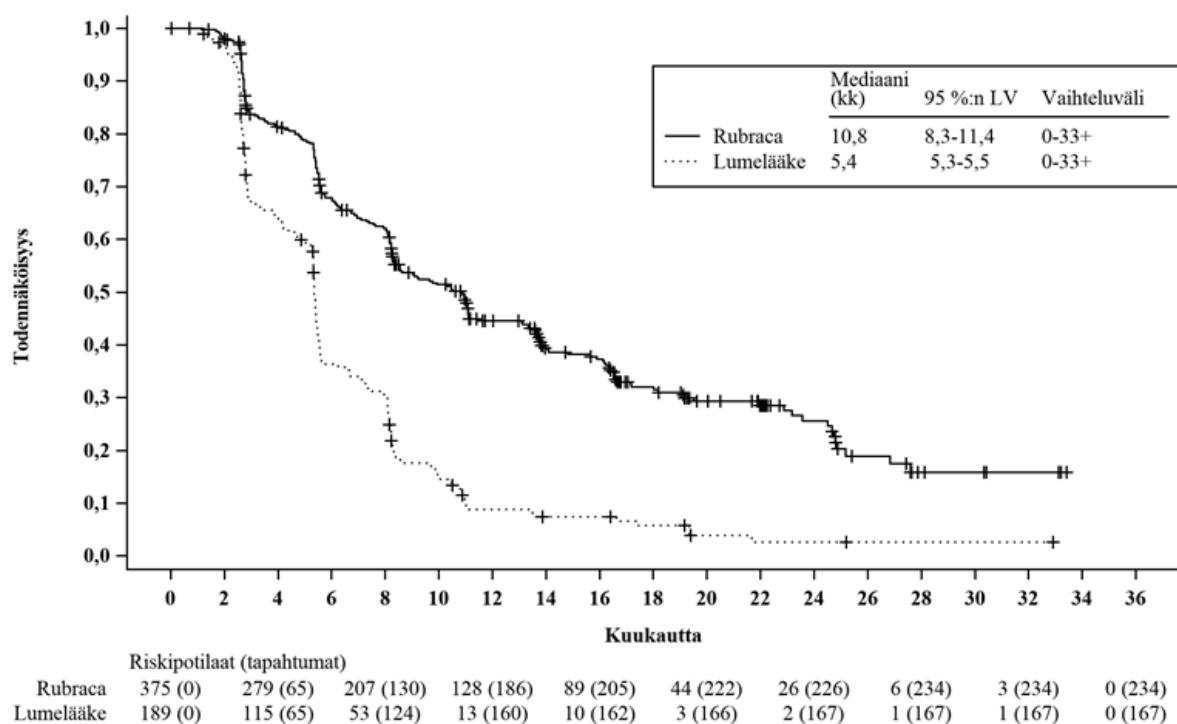
d tBRCA käsittää kaikki potilaat, joilla oli haitallinen itulinjan tai somaattinen BRCA-mutaatio kliinisen tutkimuksen määrittämisen mukaan.

HR: hasardisuhde. Arvo < 1 puoltaa rukaparibia

NA: Ei saavutettu



**Kuva 3. Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaasta elossaoloajasta ARIEL 3 -tutkimuksessa tutkijan arvion perusteella: ITT-potilasjoukko**



ITT-potilasjoukon OS-loppuanalyysissä (70 %:n maturiteetti) hasardisuhde (HR) oli 1,00 (95 %:n luottamusväli: 0,81; 1,22, mediaani 36 kuukautta rukaparibia saaneilla potilailla vs. 43,2 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla). HRD-alaryhmässä raportoitu HR oli 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,77; 1,32, mediaani 40,5 kuukautta rukaparibia saaneilla potilailla vs. 47,8 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla) ja tBRCA-alaryhmässä HR oli 0,83 (95 %:n luottamusväli: 0,58; 1,19, mediaani 45,9 kuukautta rukaparibia saaneilla potilailla vs. 47,8 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla). Eksploratiivisissa alaryhmäanalyyseissä potilaille, joilla ei ollut tBRCA-mutaatiota (ei tutkimukseen upotetut potilasalajoukot, joissa ei ollut tBRCA:ta [LOH+, LOH-, LOH tuntematon]) OS-päätetapahtuman HR oli 1,084 (95 %:n luottamusväli: 0,841; 1,396, mediaani 32,2 kuukautta rukaparibia saaneilla potilailla vs. 38,3 kuukautta lumelääkettä saaneilla potilailla). Elinajan seurannan mediaani kaikille potilaille oli 77 kuukautta (6,4 vuotta) ja vaihteluväli oli 2 vuorokaudesta 93 kuukauteen (7,6 kuukautta).

Lopullisen analyysin ajankohtana 89 % lumelääkettä saaneista potilaista oli saanut vähintään yhtä myöhempää hoitoa, näistä 46 % sai PARP-estäjää. Rukaparibia saaneista potilaista 78 % oli saanut vähintään yhtä myöhempää hoitoa.

### Sydämen elektrofysiologia

Pitoisuus-QTcF-välin pidentymisen -analyysi tehtiin 54 potilaan tiedoilla, joilla oli kiinteä kasvain ja joille annettu rukaparibi-annos vaihteli 40 mg:sta kerran vuorokaudessa 840 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (1,4-kertaisesti myyntiluvan saanut suositeltu annos). Ennustetulla vakaan tilan C<sub>max</sub> -pitoisuuden mediaanilla 600 mg:n kahdesti vuorokaudessa annetun rukaparibiannoksen jälkeen QTcF-välin pidentymisen lähtötilanteesta oli 11,5 millisekuntia (90 %:n luottamusväli: 8,77–14,2 millisekuntia). Näin ollen kliinisesti merkittävän QTcF-välin pidentymisen riski lähtötilanteesta (> 20 millisekuntia) on vähäinen.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rubraca-valmisteen käytöstä munasarjasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2

ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Rukaparibin plasma-altistukset, kun mittarina käytetään  $C_{\max}$ -pitoisuutta ja AUC-arvoa, olivat suunnilleen suhteessa annokseen arvioiduilla annoksilla (40–500 mg kerran vuorokaudessa, 240–840 mg kahdesti vuorokaudessa). Vakaa tila saavutettiin 1 viikon annostelun jälkeen. Toistuvan, kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen kertyminen oli AUC-arvon perusteella 3,5–6,2-kertaista.

### Imeytyminen

Syöpäpotilailla 600 mg:n kahdesti vuorokaudessa otetun rukaparibiannoksen jälkeen vakaan tilan  $C_{\max}$ -pitoisuus oli 1940 ng/ml ja  $AUC_{0-12h}$ -arvo 16900 h·ng/ml.  $t_{1/2\max}$ -aika oli 1,9 tuntia. Keskimääräinen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus 12–120 mg:n rukaparibikerta-annoksen jälkeen oli 36 %. Absoluuttista oraalista biologista hyötyosuutta ei ole määritetty 600 mg:n annoksella. Syöpäpotilailla hyvin rasvapitoisen aterian jälkeen  $C_{\max}$ -pitoisuus kohosi 20 %,  $AUC_{0-24h}$ -arvo lisääntyi 38 %, ja  $t_{1/2\max}$ -aika piteni 2,5 tunnilla, verrattuna paastotilassa toteutettuun annosteluun. Ruoan vaikutuksen farmakokinetiikkaan ei katsottu olevan kliinisesti merkittävää. Rubraca voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### Jakautuminen

Proteiinin sitoutuminen rukaparibiin *in vitro* on 70,2-prosenttista ihmisen plasmassa terapeuttisilla pitoisuuksilla. Rukaparibi jakautui etusijaisesti punasoluihin. Veren ja plasman pitoisuussuhde oli 1,83. Syöpäpotilailla rukaparibin vakaan tilan jakautumistilavuus oli 113–262 litraa laskimonsisäisen 12–40 mg:n rukaparibikerta-annoksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Rukaparibia metaboloivat *in vitro* -ympäristössä pääasiassa CYP2D6-entsyymi, ja vähemmässä määrin CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymit. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja farmakokinetiikassa potilailla, joilla oli eri CYP2D6:n fenotyyppisiä (mukaan lukien heikot metaboloijat, n=9; kohtalaiset metaboloijat, n=71; normaalit metaboloijat, n=76; ja erittäin nopeat metaboloijat, n=4) eikä potilailla, joilla oli eri CYP1A2:n fenotyyppisiä (mukaan lukien normaalit metaboloijat, n=28; hyperindusoidut, n=136). Tuloksia on tulkittava varoen johtuen joidenkin alaryhmäfenotyyppien rajallisesta edustuksesta.

Muuttumattoman rukaparibin osuus oli 64,0 % plasmassa todetusta radioaktiivisuudesta sen jälkeen, kun potilaille, joilla oli kiinteitä kasvaimia, annettiin suun kautta [ $^{14}\text{C}$ ]-rukaparibin kerta-annos. Rukaparibin pääasialliset metaboliaritit olivat oksidaatio, N-demetylaatio, N-metylaatio, glukuronidaatio ja N-formylaatio. Runsaimmin esiintyvä metaboliitti oli M324, rukaparibin oksidatiivinen deaminaatiotuote, jonka osuus plasmassa todetusta radioaktiivisuudesta oli 18,6 %. M324 oli *in vitro* vähintään 30-kertaisesti heikompi PARP-1:tä, PARP-2:ta ja PARP-3:a vastaan kuin rukaparidi. Muiden vähäisten metaboliittien osuus plasman radioaktiivisuudesta oli 13,8 %. Rukaparibin osuus virtsassa todetusta radioaktiivisuudesta oli 44,9 % ja ulosteessa 94,9 %, kun taas M324:n osuus virtsassa todetusta radioaktiivisuudesta oli 50,0 % ja ulosteessa 5,1 %.

### Eliminaatio

Puhdistuman vaihteluväli oli 13,9–18,4 l/h, yhden laskimonsisäisen 12–40 mg:n rukaparibiannoksen jälkeen. Suun kautta potilaille annetun [ $^{14}\text{C}$ ]-rukaparibin 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen radioaktiivisuuden keskimääräinen kokonaiskertymä oli 89,3 %, josta keskimääräinen kertymä ulosteessa oli 71,9 % ja virtsassa 17,4 % 288 tuntia annoksen jälkeen. Ulosteessa todetusta kertymästä 90 % saavutettiin 168 tuntia annoksen jälkeen. Rukaparibin keskimääräinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) oli 25,9 tuntia.

## Lääkevalmisteen yhteisvaikutukset

Rukaparibin osoitettiin olevan P-gp:n ja BCRP:n substraatti *in vitro* -ympäristössä, mutta ei munuaiseen oton kuljettajaproteiinien OAT1, OAT3 ja OCT2 eikä maksan kuljettajaproteiinien OAPT1B1 ja OATP1B3 substraatti. P-gp:n ja BCRP:n estäjien vaikutusta rukaparibin farmakokinetiikkaan ei voida poissulkea.

Rukaparibi esti kumoutuvasti CYP1A2-, CYP2C19-, CYP2C9- ja CYP3A-entsyymejä, sekä vähäisemmässä määrin CYP2C8-, CYP2D6- ja UGT1A1-entsyymejä *in vitro*- ympäristössä. Rukaparibi indusoi CYP1A2-entsyymiä ja vaimennussääteli CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä ihmisen hepatosyyteissä kliinisesti merkittävillä altistuksilla.

Rukaparibi on voimakas MATE1:n ja MATE2-K:n estäjä, kohtalainen OCT1:n estäjä, ja heikko OCT2:n estäjä *in vitro* -ympäristössä. Kliinisillä altistuksilla rukaparibi ei estänyt sappihappojen suolojen poistopumppua (bile salt export pump BSEP), OATP1B1:tä, OATP1B3:a, OAT1:tä eikä OAT3:ta. Rukaparibin aiheuttamaa MRP4:n estoa ei voida täysin poissulkea kliinisillä altistuksilla. MRP2:n tai MRP3:n kanssa ei havaittu yhteisvaikutusta *in vitro*-ympäristössä rukaparibin kliinisellä altistuksella. Vähäistä kaksivaiheista MRP2:n aktivaatiota ja estoa sekä pitoisuusriippuvaista MRP3:n estoa havaittiin pitoisuuksilla, jotka olivat korkeampia kuin havaittu rukaparibin  $C_{max}$ -pitoisuus plasmassa. Suolessa tapahtuvan MRP2- ja MRP3-yhteisvaikutuksen kliininen merkitys ei ole tiedossa. Rukaparibi on BCRP:n ja P-gp:n ulosvirtauskuljettajaproteiinien estäjä *in vitro* -ympäristössä. Merkittävää P-gp:n estoa ei havaittu *in vivo* (ks. kohta 4.5).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella samanaikaisella protonipumpun estäjien (PPI:t) käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta rukaparibin farmakokinetiikkaan. Rukaparibin ja protonipumpun estäjien samanaikaisen annon vaikutuksesta ei voida tehdä vankkaa johtopäätöstä, koska protonipumpun estäjien annostasoa ja antoaikaa ei ole dokumentoitu yksityiskohtaisesti.

## Farmakokinetiikka erityisillä potilasryhmillä

### *Ikä, rotu ja kehonpaino*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ei havaittu kliinisesti merkittävää yhteyttä ennustetun vakaan tilan altistuksen ja potilaan iän, rodun ja kehonpainon välillä. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa mukana olevat potilaat olivat iältään 21–86-vuotiaita (58 % < 65-vuotiaita, 31 % 65–74-vuotiaita ja 11 % > 75-vuotiaita), 82 % oli kaukaasialaista rotua, ja kehonpaino oli välillä 41–171 kg (73 %:lla kehonpaino oli > 60 kg).

### *Maksan vajaatoiminta*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi toteutettiin maksan vajaatoiminnan rukaparibin puhdistumaan kohdistuvan vaikutuksen arvioimiseksi potilailla, jotka saivat rukaparibia 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisesti merkittäviä eroja ei havaittu 34 lievää maksan vajaatoimintaa sairastavan potilaan (kokonaisbilirubiini  $\leq$  ULN ja ASAT-arvo > viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini > 1,0–1,5 kertaa viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo) ja 337 potilaan, joilla maksan toiminta oli normaalia, välillä. Rukaparibin farmakokinetiikkaa arvioivassa tutkimuksessa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (N=8, National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group -kriteerien mukaisesti; kokonaisbilirubiini > 1,5 -  $\leq$  3 kertaa viitealueen yläraja, ULN) rukaparibin AUC-arvo oli 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen 45 % korkeampi verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaali (N=8).  $C_{max}$  ja  $T_{max}$  olivat samankaltaisia ryhmien välillä. Tietoja ei ole olemassa potilaista, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Muodollisia tutkimuksia ei ole tehty rukaparibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Populaatiofarmakokineettinen analyysi toteutettiin munuaisten vajaatoiminnan rukaparibin puhdistumaan kohdistuvan vaikutuksen arvioimiseksi potilailla, jotka saivat rukaparibia 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (N=149;

kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min, Cockcroft-Gaultin menetelmällä arvioituna) esiintyi noin 15 % korkeampi vakaan tilan AUC-arvo kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (N=147; kreatiniinipuhdistuma vähintään 90 ml/min). Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (N=76; kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) vakaan tilan AUC-arvo oli 33 % korkeampi. Rukaparibin farmakokineettiset ominaisuudet potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, tai dialyysissa olevilla potilailla, eivät ole tiedossa (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Yleinen toksisuus

Suun kautta otettavan rukaparibin ei-kliinisten toksisuustutkimusten tulokset olivat yleisesti yhdenmukaisia kliinisissä tutkimuksissa havaittujen häiritsevien tapahtumien kanssa. Enintään 3 kuukautta kestäneissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, jotka toteutettiin rotilla ja koirilla, kohde-elimet olivat ruoansulatus-, hematopoeettinen ja lymfopoeettinen järjestelmä. Nämä tulokset ilmenevät altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin suositellulla annoksella hoidetuilla potilailla havaitut altistukset. Ne kumoutuivat suurelta osin 4 viikon sisällä annostelun lopettamisesta.

*In vitro*-ympäristössä rukaparibin IC<sub>50</sub>-arvo ihmisen ether-à-go-go:hun liittyvään geeniin (hERG) nähden oli 22.6 µM. Tämä on suunnilleen 13-kertaa suurempi kuin C<sub>max</sub>-pitoisuus potilailla suositellulla annoksella.

Rukaparibin laskimoon anto rotilla ja koirilla aiheuttaa sydänvaikutuksia korkealla C<sub>max</sub>-pitoisuudella (5,4–7,3 kertaa korkeampi kuin potilailla), mutta ei matalammalla C<sub>max</sub>-pitoisuudella (1,3–3,8 kertaa suurempi kuin potilailla). Sydänvaikutuksia ei havaittu annettaessa rukaparibia suun kautta toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, joissa rukaparibin C<sub>max</sub>-pitoisuus vastasi potilailla havaittua pitoisuutta. Vaikka sydänvaikutuksia ei havaittu suun kautta annon jälkeen, laskimoreittä käyttävien tutkimusten tulosten ja turvallisuusmarginaalien perusteella sydänvaikutuksia potilailla ei voida poissulkea, kun rukaparibia annetaan suun kautta.

#### Karsinogeenisuus

Rukaparibin käyttöä koskien ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

#### Genotoksisuus

Rukaparibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi). Rukaparibi indusoi rakenteellisia kromosomipoikkeamia ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuksien *in vitro*-määrittämisessä.

#### Lisääntymistoksisuus

Rottien alkion ja sikiön kehityksen osalta rukaparibi oli yhteydessä implantaation jälkeiseen keskenmenoon altistuksilla, jotka olivat noin 0,04-kertaisia ihmisen AUC-arvoon nähden suositellulla annoksella.

Rukaparibin käyttöä koskien ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Koiraan ja naaraan hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu 3 kuukauden pituisissa yleisissä toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla altistuksilla, jotka olivat 0,09–0,3-kertaisia ihmisen AUC-arvoon nähden suositellulla annoksella. Mahdollista riskiä ei voida poissulkea havaitun turvallisuusmarginaalin perusteella. Tämän lisäksi rukaparibin vaikutusmekanismin perusteella se voi kuitenkin mahdollisesti heikentää hedelmällisyyttä ihmisillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### *Tabletin päällyste*

Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 4000 (E1521)  
Talkki (E553b)  
Briljanttisininen FCF-alumiinilakka (E133)  
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

#### Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### *Tabletin päällyste*

Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 4000 (E1521)  
Talkki (E553b)

#### Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

##### *Tabletin päällyste*

Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 4000 (E1521)  
Talkki (E553b)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

HDPE-pullo, jossa on polypropyleeni (PP)-induktiotiivistesuljin, sisältää 60 tablettia. Yksi pahvipakkaus sisältää yhden pullon.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. toukokuuta 2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. maaliskuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Almac Pharma Services Ltd  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES):  Rukaparibimonoterapian tehon selvittämiseksi edelleen sellaisten aikuispotilaiden ylläpito-hoidossa, joilla on pitkälle edennyt (FIGO-asteet III ja IV) korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä, ja jotka ovat saavuttaneet platinapohjaisen ensilinjan solunsalpaajahoidon päätyttyä (täydellisen tai osittaisen) hoitovasteen, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopullisen OS-analyysin tulokset faasin 3 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta CO-338-087-tutkimuksesta.</p>	<p>30. kesäkuuta 2027</p>

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit  
rukaparibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 200 mg rukaparibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1250/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Rubraca 200 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rubraca 200 mg tabletit  
rukaparibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 200 mg rukaparibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1250/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
rukaparibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 250 mg rukaparibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**



**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1250/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Rubraca 250 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rubraca 250 mg tabletit  
rukaparibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 250 mg rukaparibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1250/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit  
rukaparibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 300 mg rukaparibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1250/003

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Rubraca 300 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rubraca 300 mg tabletit  
rukaparibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 300 mg rukaparibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/17/1250/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
rukaparibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Rubraca on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rubraca-valmistetta
3. Miten Rubraca-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rubraca-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Rubraca on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Rubraca on ja miten se toimii**

Rubraca sisältää vaikuttavaa ainetta rukaparibia. Rubraca on syöpälääke, joka tunnetaan myös nimellä “PARP:n (polyadenosiinidifosfaatti-riboosipolymeraasin) estäjä”.

Potilailla, joilla on muutoksia (mutaatioita) BRCA-nimisissä geeneissä, on riski useiden erityyppisten syöpien kehittymiseen. Rubraca salpaa entsyymien, jotka korjaa vaurioitunutta DNA:ta syöpäsoluissa. Se aiheuttaa näin syöpäsolujen kuoleman.

#### **Mihin Rubraca-valmistetta käytetään**

Rubraca-valmistetta käytetään munasarjasyöpätyypin hoitoon. Sitä käytetään ylläpitohoitona välittömästi sellaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, joka on saanut kasvaimen pienentymään.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rubraca-valmistetta**

#### **Älä ota Rubraca-valmistetta**

- jos olet allerginen rukaparibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rubraca-valmistetta, jos olet epävarma asiasta.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rubraca-valmistetta tai Rubraca-valmisteen oton aikana.

#### **Verikokeet**

Lääkäri tai sairaanhoitaja ottaa verikokeet verisolujen määrän tarkistamiseksi

- ennen Rubraca-hoitoa
- joka kuukausi Rubraca-hoidon aikana.

Tämä tehdään siksi, että Rubraca voi aiheuttaa seuraavien verisolujen vähäisiä määriä:

- punasolut, valkosolut tai verihiutaleet. Katso lisätietoja kohdasta 4. Verisolujen vähäisen määrän merkkejä ja oireita ovat kuume, infektio, mustelmat tai verenvuoto.
- vähäinen verisolujen määrä voi olla merkki vakavasta luuydinongelmasta - kuten myelodysplastisesta oireyhtymästä (MDS) tai akuutista myelooisesta leukemiasta (AML). Lääkäri saattaa testata luuytimesi ongelmien tarkistamiseksi.

Lääkäri saattaa myös tehdä viikoittaisia testejä, jos sinulla on vähäiset verisolujen määrät pitkän aikaa. Hän saattaa keskeyttää Rubraca-hoidon siihen saakka, kunnes verisolujesi määrät kohentuvat.

### **Ole varovainen suorassa auringonvalossa**

Saatat palaa herkemmin auringossa Rubraca-hoidon aikana. Tämä tarkoittaa sitä, että sinun on

- pysyttävä poissa suorasta auringonvalosta ja oltava käyttämättä aurinkotuoleja käyttäessäsi Rubraca-valmistetta
- pidettävä vaateetusta, joka peittää pään, käsivarret ja jalat
- käytettävä aurinkovoidetta ja huulivoidetta, joiden auringon suojakertoimen (SPF) on vähintään 50.

### **Oireet, joista sinun on oltava tietoinen**

Kerro lääkärille, jos sinulla on pahoinvointia, jos olet oksennellut tai jos sinulla on ollut ripuli tai vatsakipua. Nämä voivat olla merkkejä ja oireita siitä, että Rubraca vaikuttaa mahaasi tai suolistoosi.

### **Lapset ja nuoret**

Rubraca-valmistetta ei saa antaa alle 18 vuoden ikäisille lapsille. Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Rubraca**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että Rubraca voi vaikuttaa siihen, miten jotkin lääkkeet toimivat. Jotkin lääkkeet voivat myös vaikuttaa siihen, miten Rubraca toimii.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät seuraavia lääkkeitä

- antikoagulanttilääkkeet, jotka helpottavat veren vapaata virtaamista - kuten varfariini
- antikonvulsanttilääkkeet, joita käytetään kouristuskohtausten ja epilepsian hoidossa - kuten fenytoiini
- veren kolesterolipitoisuuden vähentämiseen tarkoitettuja lääkkeitä - kuten rosuvastatiini
- mahavaivojen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä - kuten sisapridi, omepratsoli
- immuunijärjestelmää vaimentavia lääkkeitä - kuten siklosporiini, sirolimuusi tai takrolimuusi
- migreenin ja päänsärkyjen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä - kuten dihydroergotamiini tai ergotamiini
- voimakkaan kivun hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä - kuten alfentaniili tai fentanyyli
- hallitsemattomien liikkeiden tai psyykkisten häiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeitä - kuten pimotsidi
- verensokeripitoisuuksien vähentämiseen ja diabeteksen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä - kuten metformiini
- epäsäännöllisen sydämensykkeen hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä - kuten digoksiini tai kinidiini
- allergisten reaktioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä - kuten astemitsoli tai terfenadiini
- uneliaisuuden aiheuttamiseen käytettävät lääkkeitä - kuten midatsolaami
- lihasten rentoutukseen käytettävät lääkkeitä - kuten titaanidiini
- astman hoidossa käytettävät lääkkeitä - kuten teofylliini.

## **Raskaus, imetys ja ehkäisy**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

- Rubraca-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Tämä johtuu siitä, että se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Lisääntymiskäisillä naisilla suositellaan raskaustestin tekemistä ennen Rubraca-hoidon aloittamista.

### Imetys

- Älä imetä Rubraca-hoidon aikana äläkä kahteen viikkoon viimeisen annoksen ottamisen jälkeen. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, erittykö rukaparibi rintamaitoon.

### Ehkäisy

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä
  - Rubraca-hoidon aikana ja
  - 6 kuukauden ajan viimeisen Rubraca-annoksen jälkeen.Tämä johtuu siitä, että rukaparibi voi vaikuttaa syntymättömään lapseen.
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa tehokkaimmista ehkäisymenetelmistä.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Rubraca voi vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita. Ole varovainen, jos tunnet olosi väsyneeksi tai pahoinvoivaksi.

## **Rubraca sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Rubraca-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### **Miten paljon lääkettä otetaan**

- Tavallinen suositeltu annos on 600 mg kahdesti päivässä. Tämä tarkoittaa sitä, että otat joka päivä yhteensä 1 200 milligrammaa. Jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen tai keskeyttää tilapäisesti hoitosi.
- Rubraca on saatavilla 200 mg:n, 250 mg:n tai 300 mg:n tabletteina.

### **Tämän lääkkeen ottaminen**

- Ota tabletit kerran aamulla ja kerran illalla, noin 12 tunnin välein.
- Tabletit voidaan ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa.
- Jos oksennat Rubraca-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos tavalliseen aikaan.

### **Jos otat enemmän Rubraca-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat useamman tabletin kuin sinun pitäisi, kerro siitä heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Voit tarvita lääkärin hoitoa.

### **Jos unohdat ottaa Rubraca-valmistetta**

- Jos unohdat ottaa annoksen, jätä annos väliin. Ota sen jälkeen seuraava annos tavalliseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

### **Jos lopetat Rubraca-valmisteen käytön**

- On tärkeää, että jatkat Rubraca-valmisteen käyttöä joka päivä, niin pitkään kuin lääkäri määrää sitä sinulle.
- Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro heti lääkärille, jos huomaat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista - saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:**

**Hyvin yleiset** (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- hengenahdistus, väsymyksen tunne, kalpea iho, tai nopea sydämensyke - nämä voivat olla merkkejä vähäisestä punasolujen määrästä (anemiasta)
- verenvuoto tai mustelmat normaalia pidempään, jos loukkaat itsesi - nämä voivat olla merkkejä vähäisestä verihiutaleiden määrästä (trombosytopeniasta)
- kuume tai infektio - nämä voivat olla merkkejä vähäisestä valkosolujen määrästä (neutropeniasta).

Muita haittavaikutuksia ovat:

**Hyvin yleiset** (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- pahoinvointi
- väsymyksen tunne
- oksentelu
- vatsakipu
- ruoan maun muutokset
- poikkeavat verikokeiden tulokset - maksaentsyymipitoisuuksien lisääntyminen
- ruokahalun heikkeneminen
- ripuli
- poikkeavat verikokeiden tulokset - veren kreatiniinipitoisuuksien lisääntyminen
- hengitysvaikeudet
- pyörrytyksen tunne
- palaminen auringossa
- närästys
- korkeat kolesterolipitoisuudet
- ihottuma.

**Yleiset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- kuivuminen
- kutina
- allerginen reaktio (esim. kasvojen ja silmien turvotus)
- kämmenten ja jalkapohjien punoitus, turvotus ja kipu
- punaiset läiskät iholla
- suolitukos
- vakava luuydinongelma, kuten ”myelodysplastinen oireyhtymä” (MDS) tai ”akuutti myeloinen leukemia” (AML) (ks. kohta 2)
- suun haavaumat.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Rubraca-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Rubraca sisältää**

- Vaikuttava aine on rukaparibi.

Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 200 mg rukaparibia.

Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 250 mg rukaparibia.

Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää rukaparibikamsylaattia määrän, joka vastaa 300 mg rukaparibia.

- Muut aineet ovat:
  - Tabletin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaati (tyyppi A), kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti.
  - Tabletin päällyste:
    - Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit: Polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 4000 (E1521), talkki (E553b), briljanttisininen FCF-alumiinilakka (E133), ja indigokarmiinalumiinilakka (E132).
    - Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit: Polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi, makrogoli 4000 (E1521) ja talkki (E553b).
    - Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit: Polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 4000 (E1521), talkki (E553b) ja keltainen rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- Rubraca 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "C2".
- Rubraca 250 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, vinoneliön muotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "C25".

- Rubraca 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "C3".

Rubraca toimitetaan muovisessa pullossa. Yksi pullo sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia.

#### **Myyntiluvan haltija**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Itävalta

#### **Valmistaja**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate,  
Portadown,  
Craigavon,  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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:**

Puh: +353 16950030

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

#### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>