

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur
Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur
Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 200 mg af rucaparíb.

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 250 mg af rucaparíb.

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 300 mg af rucaparíb.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Rubraca 200 mg filmuhúðuð tafla

Blá, 11 mm, hringlaga filmuhúðuð tafla, auðkennd með „C2”.

Rubraca 250 mg filmuhúðuð tafla

Hvít, 11 × 15 mm, demantslaga filmuhúðuð tafla, auðkennd með „C25”.

Rubraca 300 mg filmuhúðuð tafla

Gul, 8 × 16 mm, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla, auðkennd með „C3”.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rubraca er ætlað til staklyfsmeðferðar við viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið (FIGO stig III og IV), þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu af háu stigi sem hafa sýnt svörun (fulla svörun eða hlutasvörun) að lokinni fyrstavals krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á platínulyfi.

Rubraca er ætlað til staklyfsmeðferðar við viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með platínunæmt, endurtekið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu af háu stigi sem hafa sýnt svörun (fulla svörun eða hlutasvörun) við krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á platínulyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Rubraca skal hafin og fara fram undir handleiðslu læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 600 mg af Rubraca tvisvar á dag, sem samsvarar 1.200 mg daglegum skammti.

Sjúklingar skulu hefja viðhaldsmeðferð með Rubraca ekki síðar en 8 vikum eftir síðasta skammtinn af krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á platínulyfi.

Lengd meðferðar

Fyrstivals viðhaldsmeðferð við langt gengnu krabbameini í eggjastokkum:

Sjúklingar geta haldið meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar, eiturverkanir verða of miklar eða þeir hafa lokið 2 ára meðferð.

Viðhaldsmeðferð við platínunæmu, endurteknu krabbameini í eggjastokkum:

Sjúklingar geta haldið meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða of miklar.

Ef sjúklingur kastar upp eftir að hafa tekið Rubraca inn ætti hann ekki taka skammtinn aftur heldur bíða eftir næsta ráðgerða skammti.

Gleymdir skammtar

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt skal hann næst taka lyfið samkvæmt næsta áætlaða skammti.

Aðlögun skammtastærða vegna aukaverkana

Hægt er að hafa stjórn á aukaverkunum með því að gera tímabundið hlé á gjöf skammta og/eða minnka skammta vegna í meðallagi alvarlegra til alvarlegra aukaverkana (þ.e. CTCAE stig 3 eða 4) svo sem daufkyrningafæðar, blóðleysi og blóðflagnafæðar.

Hækkun lifrartransamínasa (aspartat amínótransferasa (ASAT) og/eða alanín amínótransferasa (ALAT)) kemur fram snemma í meðferðinni og er yfirleitt tímabundin. Hægt er að hafa stjórn á 1. til 3. stigs hækkun í ASAT/ALAT án þess að breyta skammti rucaparíbs eða með því að breyta skammti rucaparíbs (hlé og/eða minnkun skammta). Breyta þarf meðferð ef 4 stigs aukaverkanir koma fram (sjá töflu 2).

Hægt er að hafa stjórn á öðrum í meðallagi alvarlegum til alvarlegum aukaverkunum sem tengjast ekki blóði, til dæmis ógleði og uppköstum, með því að gera tímabundið hlé á gjöf skammta og/eða minnka skammta, ef viðeigandi einkenameðferð dugar ekki.

Tafla 1. Ráðlögð skammtaaðlögun

Minnkun skammts	Skammtur
Upphafsskammtur	600 mg tvisvar á dag (tvær 300 mg töflur tvisvar á dag)
Fyrsta minnkun skammts	500 mg tvisvar á dag (tvær 250 mg töflur tvisvar á dag)
Önnur minnkun skammts	400 mg tvisvar á dag (tvær 200 mg töflur tvisvar á dag)
Þriðja minnkun skammts	300 mg tvisvar á dag (ein 300 mg töflur tvisvar á dag)

Tafla 2. Meðferð hækkunar á ASAT/ ALAT af völdum meðferðar

Stig hækkunar á ASAT/ALAT	Meðferð
Stig 3 án annarra einkenna um vanstarfsemi lifrar	Fylgjast skal vikulega með lifrarprófum þar til stigi ≤ 2 er náð að nýju Halda skal áfram notkun rucaparíbs svo lengi sem gallrauði er $< \text{ULN}$ og alkalískur fosfatasi er $< 3 \times \text{ULN}$. Gera skal hlé á meðferð ef ASAT/ALAT gildi lækka ekki niður í stig ≤ 2 innan 2 vikna og síðan skal hefja notkun rucaparíbs á ný a sama eða lægri skammti
Stig 4	Gera skal hlé á notkun rucaparíbs þar til stigi ≤ 2 er náð að nýju; síðan skal hefja notkun rucaparíbs á ný í lægri skammti og fylgjast vikulega með lifrarprófum í 3 vikur

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með að upphafsskammtar séu aðlagðir fyrir aldraða sjúklinga (≥ 65 ára) (sjá kafla 4.8 og 5.2). Hjá sumum öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) er ekki hægt að útiloka aukið næmi fyrir aukaverkunum. Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir varðandi sjúklinga sem eru 75 ára og eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga stærð upphafsskammts fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Hafa skal náðið eftirlit með lifrarstarfsemi og aukaverkunum hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Engin klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. heildargallrauði > 3 sinnum ULN), þess vegna er ekki mælt með rucaparíb fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga stærð upphafsskammts fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr innan við 30 ml/mín.), þess vegna er ekki mælt með rucaparíb fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Aðeins má nota rucaparíb hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ef hugsanlegur ávinningur vegur meira en áhætta. Fylgjast skal grannt með nýrnastarfsemi sjúklinga með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hugsanlegum aukaverkunum.

Börn

Öryggi og verkun Rubraca fyrir börn eða unglunga yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Rubraca er ætlað til inntöku og það má taka með eða án matar. Skammtana skal taka með um það bil 12 klukkustunda millibili. Sjá kafla 5.2.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu/virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkun á blóð

Á meðan á rucaparíb meðferð stendur gætir stundum mergbælandi áhrifa (blóðleysi, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð), en þau koma vanalega fyrst fram á 8. til 10. viku rucaparíb meðferðar. Hægt er að

hafa stjórn á þessum aukaverkunum með hefðbundinni lækni meðferð og/eða aðlögun á skammtastærðum í alvarlegri tilfellum. Ráðlagt er að framkvæma blóðkornatalningu áður en meðferð með Rubraca er hafin og með mánaðar millibili eftir að hún hefst; sjúklingar ættu ekki að hefja meðferð með Rubraca áður en þeir hafa jafnað sig af þeim eiturverkunum á blóð sem fyrri lyfjameðferðir höfðu í för með sér (\leq CTCAE stig 1). Hefja skal stuðningsmeðferð og fara að viðmiðunarreglum stofnana hjá sjúklingum þar sem blóðleysi og daufkyrningafæð koma fram við blóðkornatalningu. Gera á hlé á meðferð með Rubraca eða minnka skammta til samræmis við töflu 1 (sjá kafla 4.2) og fylgjast vikulega með blóðkornatalningu þar til bati fæst. Ef gildin hafa ekki gengið til baka að CTCAE stigi 1 eða betri eftir 4 vikur ætti að vísa sjúklingi til blóðsjúkdómalæknis til frekari rannsókna.

Mergmisvöxtur/brátt kyrningahvítblæði

Greint hefur verið frá mergmisvexti/bráðu kyrningahvítblæði (MDS/AML), þ.m.t. banvæn tilvik hjá sjúklingum sem fengu rucaparíb. Lengd rucaparíbs meðferðar hjá sjúklingum sem fengu MDS/AML var frá því að vera < 2 mánuðir til um það bil 6 ár.

Ef grunur leikur á MDS/AML skal sjúklingi vísað til blóðsjúkdómalæknis til frekari rannsókna, þ.m.t. greiningu á beinmerg og blóðprufu fyrir litningarannsóknir. Ef rannsókn vegna langvarandi eiturverkana í blóði staðfestir MDS/AML skal hætta meðferð með Rubraca.

Ljósæmi

Ljósæmi hefur verið staðfest hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með rucaparíb. Sjúklingar ættu að forðast að dvelja í beinu sólarljósi, þar sem þeir gætu sólbrunnið fyrr meðan á rucaparíbs meðferð stendur. Þegar sjúklingar eru utandyra ættu þeir að nota hatt og hlífðarfatnað og nota sólarvörn og varasalva með sólarvörn hærri en SPF 50.

Eiturverkanir á meltingarfæri

Tilkynningar um eiturverkanir á meltingarfæri (ógleði og uppköst) eru algengar fyrir rucaparíb, en þær eru yfirleitt vægar (CTCAE stig 1 eða 2) og hægt er að hafa stjórn á þeim með því að minnka skammta (sjá töflu 1) eða gera hlé á meðferð. Ógleðistillandi lyf, svo sem 5-HT3 blokkar, dexametasón, aprepítant og fósaprepítant er hægt að nota við ógleði/uppköstum en einnig má íhuga að nota þau sem fyrirbyggjandi meðferð áður en meðferð með Rubraca hefst. Mikilvægt er að meðhöndla þessi tilvik með forvirkum hætti til að koma í veg fyrir langvarandi eða alvarlegri tilvik ógleði/uppkasta sem geta valdið fylgikvillum á borð við vessapurrð eða krafist innlagnar á sjúkrahús.

Garnateppa

Tilfelli garnateppu hafa komið fram hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem fengið hafa meðferð með rucaparíbi í klínískum rannsóknum; 3,5% sjúklinga sem fengu meðferð með rucaparíbi fengu alvarleg tilvik garnateppu og eitt dauðsfall varð hjá sjúklingi sem fékk rucaparíb (undir 0,1%). Hugsanlega á undirliggjandi sjúkdómurinn þátt í myndun garnateppu hjá sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum. Ef grunur leikur á garnateppu skal tafarlaust framkvæma greiningu og mat og meðhöndla sjúklinginn í samræmi við það.

Eiturverkanir á fósturvísa/fóstur

Byggt á verkunarhætti og niðurstöðum dýrarannsóknar getur Rubraca valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum. Í æxlunarrannsóknum á dýrum leiddi gjöf rucaparíbs, hjá rottum með fangi, meðan á líffæramyndun stóð, til eiturverkana á fósturvísa/fóstur við útsetningu sem var minni en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta fyrir menn, 600 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.3)

Meðganga/getnaðarvarnir

Upplýsa skal konur um mögulega áhættu fyrir fóstur. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota

örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt Rubraca (sjá kafla 4.6). Mælt er með að framkvæmt sé þungunarpróf á konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á rucaparíb

Ekki liggur fyrir hvaða ensím taka þátt í efnaskiptum rucaparíbs. Samkvæmt upplýsingum *in vitro* voru CYP2D6 og að minna marki CYP1A2 og CYP3A4 fær um að brjóta rucaparíb niður. Þó að *in vitro* niðurbrot rucaparíbs með milligöngu CYP3A4 hafi verið hægt, er ekki hægt að útiloka veruleg áhrif CYP3A4 *in vivo*. Sýna ætti varúð við samhliða notkun á öflugum CYP3A4 hemlum eða örvum.

Fram kom að *in vitro* að rucaparíb er hvarfefni P-gp og BCRP. Ekki er hægt að útiloka áhrif P-gp og BCRP hemla á lyfjahvörf rucaparíbs. Mælt er með að varúðar sé gætt þegar rucaparíb er gefið samhliða lyfjum sem eru öflugir P-gp hemlar.

Áhrif rucaparíbs á önnur lyf

Í rannsóknnum á milliverkunum lyfja hjá krabbameinssjúklingum voru áhrif 600 mg rucaparíbs skammts tvisvar sinnum á dag í jafnvægi á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP og P-gp metin með stökum skömmtum af næmum könnunarefnum til inntöku (koffín, S-warfarín, ómeprazol, mídazolám, rosuvastatín og dígoxín, talið í sömu í röð). Áhrif rucaparíbs á lyfjahvörf samsettra getnaðarvarna til inntöku (etinýlestradíól og levónorgestrel) voru einnig metin. Niðurstöðurnar gefa til kynna að rucaparíb er í meðallagi öflugur hemill á CYP1A2 og vægur hemill á CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A. Rucaparíb hamlar að litlu leyti P-gp og hamlar örlítið BCRP í þörmum.

CYP1A2 hvarfefni

Rucaparíb sýndi engin áhrif á C_{max} fyrir koffín en jök lítillaga, eða 2,55 sinnum, AUC_{inf} fyrir koffín (90% CI: 2,12; 3,08). Hafa skal í huga að breyta skömmtum við samhliða gjöf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2, sérstaklega fyrir lyf með þröngan lækningarlegan stuðul (t.d. tízanídín, theophyllín), til samræmis við viðeigandi klínískt eftirlit.

CYP2C9 hvarfefni

Rucaparíb jök C_{max} S-warfaríns 1,05 falt (90% CI: 0,99 til 1,12) og $AUC_{0-96klst}$ 1,49 falt (90% CI: 1,40 til 1,58), í þeirri röð. Íhuga á aðlögun skammta við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni CYP2C9 og hafa þröngan lækningarlegan stuðul (t.d., warfarín, phenytóín), ef klínísk gögn segja þar til um. Gæta á varúðar og gera viðbótar INR-mælingar við samhliða gjöf með warfaríni og hafa í huga eftirlit með meðferðargildum phenytóíns, ef það er gefið samhliða rucaparíbi.

CYP2C19 hvarfefni

Rucaparíb jök C_{max} fyrir omeprazol 1,09 falt (90% CI: 0,93 til 1,27) og AUC_{inf} 1,55 falt (90% CI: 1,32 til 1,83). Hættan á klínískt mælanlegum áhrifum lyfjagjafar samhliða prótónpumpuhemlum er að öllum líkindum lítil (sjá kafla 5.2). Ekki er talin þörf á að aðlaga skammta við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni CYP2C19.

CYP3A hvarfefni

Rucaparíb jök C_{max} fyrir midazolám 1,13 falt (90% CI: 0,95 til 1,37) og AUC_{inf} 1,38 falt (90% CI: 1,13 til 1,69). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni CYP3A og með þröngan lækningarlegan stuðul (t.d. alfentaníl, astemíazol, cisapríd, dihydroergotamím, ergotamín, fentanýl, pímozíd, quinídín, sírólímus, tacrólímus, terfenadín). Íhuga má aðlögun skammta, ef klínísk á við byggt á aukaverkunum sem fram koma.

Getnaðarvarnir til inntöku

Rucaparíð jók C_{max} fyrir etínýlestradíól 1,09 falt (90% CI: 0,94 til 1,27) og AUC_{last} 1,43 falt (90% CI: 1,15 til 1,77). Rucaparíð jók C_{max} fyrir levónorgestrel 1,19 falt (90% CI: 1,00 til 1,42) og AUC_{last} 1,56 falt (90% CI: 1,33 til 1,83). Engin skammtaaðlögun er ráðlögð fyrir getnaðarvarnir til inntöku sem gefnar eru samhliða.

BCRP hvarfefni

Rucaparíð jók C_{max} fyrir rosuvastatín 1,29 falt (90% CI: 1,07 til 1,55) og AUC_{inf} 1,35 falt (90% CI: 1,17 til 1,57). Engin skammtaaðlögun er ráðlögð fyrir lyf sem eru gefin samhliða og eru BCRP hvarfefni.

P-gp hvarfefni

Rucaparíð sýndi engin áhrif á C_{max} fyrir dígoxín en jók lítillega $AUC_{0-72klst}$ (90% CI: 1,12 til 1,29) eða 1,20 falt. Ekki er mælt með að aðlaga skammta við samhliða gjöf lyfja sem eru hvarfefni P-gp.

Milliverkanir á milli rucaparíðs og annarra ensíma og ferja var metin *in vitro*. Rucaparíð er veikur hemill fyrir CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1. Rucaparíð hægði á CYP2B6 í lifrarfrumum manna við útsetningu sem hefur klínísku þýðingu. Rucaparíð er öflugur MATE1 og MATE2-K hemill, miðlungs OCT1 hemill og veikur OCT2 hemill. Hömlun á þessum ferjum gæti dregið úr brotthvarfi metformíns um nýru og minnkað upptöku metformíns í lifur, gæta skal varúðar þegar metformín er gefið samhliða rucaparíð. Klínísk þýðing UGT1A1 hömlunar vegna rucaparíðs er ekki ljós. Gæta ætti varúðar þegar rucaparíð er gefið samhliða UGT1A1 hvarfefnum (þ.e. irinotecan) hjá sjúklingum með UGT1A1*28 (slakir umbrjótar) vegna mögulegrar aukningar á SN-38 útsetningu (virka umbrotsefni írinótekans) og tengdra eiturverkana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barnsburðaraldri/getnaðarvarnir kvenna

Ráðleggja ætti konum sem eru á barnsburðaraldri að forðast að verða barnshafandi meðan þær fá rucaparíð meðferð. Ráðleggja skal sjúklingum að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir seinasta skammt af rucaparíði (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun rucaparíð hjá barnshafandi konum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Byggt á verkunarhætti lyfsins og forklínískra upplýsinga getur rucaparíð valdið fósturskaða væri það gefið barnshafandi konum. Rubraca ætti ekki að nota á meðan á þungun stendur nema ef klínískt ástand konurnar krefjist meðferðar með rucaparíði. Mælt er með að framkvæmt sé þungunarpróf á konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Brjóstgjöf

Engar rannsóknir á dýrum hafa verið gerðar um það hvort rucaparíð skilst út í móðurmjólk. Ekki er vitað hvort rucaparíð/umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir ungabörn sem eru á brjósti. Rubraca má alls ekki nota á meðan brjóstgjöf stendur.

Þar sem rucaparíð getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstmylkingum, skal ekki hafa börn á brjósti á meðan meðferð með Rubraca stendur og í 2 vikur eftir að síðasti skammtur hefur verið tekinn (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engin gögn eru til varðandi áhrif rucaparíð á frjósemi í mönnum. Skv. dýrarannsóknnum er ekki hægt að útiloka áhrif á frjósemi sem tengist notkun rucaparíðs (sjá kafla 5.3). Byggt á verkunarhætti þess gæti rucaparíð haft áhrif á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rubraca hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir máttleysi, ógleði eða sundli meðan á Rubraca meðferð stendur að sýna varúð við akstur eða notkun véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Heildar öryggisupplýsingar varðandi rucaparíb eru byggðar á upplýsingum um 1.594 sjúklinga í klínískum rannsóknum á krabbameini í eggjastokkum sem fengu staklyfsmeðferð með rucaparíbi. Sjúklingar voru útsettir fyrir rucaparíbi í að miðgildi 7,4 mánuði.

Aukaverkanir sem komu fram hjá $\geq 20\%$ af sjúklingum sem fengu meðferð með rucaparíbi voru ógleði, þreyta/þróttleysi, uppköst, blóðleysi, kviðverkir, bragðtruflun, hækkun ALAT, hækkun ASAT, minnkuð matarlyst, niðurgangur, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð. Meirihluti aukaverkananna voru vægar eða í meðallagi alvarlegar (stig 1 eða 2).

Aukaverkanir af stigi sem var ≥ 3 og komu fram hjá $> 5\%$ af sjúklingum voru blóðleysi (25%), hækkun ALAT (10%), daufkyrningafæð (10%), þreyta/þróttleysi (9%) og blóðflagnafæð (7%). Eina alvarlega aukaverkunin sem kom fram hjá $>2\%$ sjúklinga var blóðleysi (5%).

Þær aukaverkanir sem oftast leiddu til minnkunar á skammti eða að hlé væri gert á meðferð voru blóðleysi (23%), þreyta/þróttleysi (15%), ógleði (14%), blóðflagnafæð (14%), daufkyrningafæð (10%) og hækkun ALAT/ASAT (10%). Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð með lyfinu var hætt fyrir fullt og allt komu fram hjá 15% sjúklinga, algengast var að tilkynnt væri um blóðflagnafæð, ógleði, blóðleysi og þreytu/þróttleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt MedDRA líffæraflokkum (SOC) með ákjósanlegu hugtaksorði (PTL). Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3. Tafla sem sýnir aukaverkanir eftir MedDRA líffæraflokkum

	Aukaverkanir	
MedDRA flokkun eftir líffærakerfum	Tíðni allra CTCAE stiga	Tíðni allra CTCAE af stigi 3 og hærra
Æxli góðkynja, illkynja og ótilgreint (þ.m.t blöðrur og separ)	Algengar Mergmisvöxtur/bráðahvítblæði ^a	Algengar Mergmisvöxtur/bráðahvítblæði ^a
Blóð og eitlar	Mjög algengar Blóðleysi ^b , blóðflagnafæð ^b , daufkyrningafæð ^b , hvítfrumufæð ^b Algengar Eitilfrumnafæð ^b , daufkyrningafæð með hita	Mjög algengar Blóðleysi ^b , daufkyrningafæð ^b Algengar Blóðflagnafæð ^b , daufkyrningafæð með hita, hvítfrumufæð ^b eitilfrumnafæð ^b
Ónæmiskerfi	Algengar Ofnæmi ^c	Sjaldgæfar Ofnæmi ^c
Efnaskipti og næring	Mjög algengar Minni matarlyst, aukið kreatínín í blóði ^b , kólesterólhækkun ^b Algengar Vessaþurrð	Algengar Minni matarlyst, vessaþurrð, kólesterólhækkun ^b Sjaldgæfar Aukið kreatínín í blóði ^b

Taugakerfi	Mjög algengar Bragðtruflun, sundl	Sjaldgæfar Bragðtruflun, sundl
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar Andnauð	Sjaldgæfar Andnauð
Meltingarfæri	Mjög algengar Ógleði, uppköst, niðurgangur Meltingartruflun, kviðverkir Algengar Garnateppa ^d , munnbólga	Algengar Ógleði, uppköst, Niðurgangur, kviðverkir, garnateppa ^d Sjaldgæfar Meltingartruflun, munnbólga
Lifur og gall	Mjög algengar Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa Alengar Hækkun transamínasa ^b	Mjög algengar Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa Sjaldgæfar Hækkun transamínasa ^b
Húð og undirhúð	Mjög algengar Ljósnaemisviðbrögð, útbrot Algengar Dröfnuörðuútbrot, handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), húðroði	Sjaldgæfar Ljósnaemisviðbrögð, útbrot, dröfnuörðuútbrot, handa- og fótaheilkenni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar Preyta ^e , sóthiti	Algengar Preyta ^e Sjaldgæfar Sóthiti

a MDS/AML tíðni er byggð á heildarfjölda 3.025 sjúklinga sem fengu einn skammt af rucaparíbi til inntöku.

b Inniheldur niðurstöður frá rannsóknastofum

c Algengustu atvikin sem vart varð við voru m.a. ofnæmi, lyfjaofnæmi og þroti/bjúgur í andliti og augum.

d Þar með talið garnateppa, teppa í digurgirni og teppa í smápörnum

e Þar með talið þreyta, þróttleysi og svefnhöfgi

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eiturverkun á blóð

Aukaverkanir á blóð úr öllum CTCAE stigaflokkum sem tilkynnt var um voru blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð hjá 46%, 26% og 21% af sjúklingum, talið í sömu röð. Blóðleysi og blóðflagnafæð leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 2% og 1% sjúklinga, talið í sömu röð. Aukaverkanir í blóði með CTCAE stig 3 eða hærra komu upp hjá 25% (blóðleysi), 10% (daufkyrningafæð) og 7% (blóðflagnafæð) sjúklinga. Mergbæling með stig 3 eða hærra kom vanalega upp seinna í meðferðinni (eftir 2 eða fleiri mánuði). Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Mergmisvöxtur/bráðahvítblæði

MDS/AML eru alvarlegar aukaverkanir sem eru sjaldgæfar (0,5%) hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og í 28 daga öryggis eftirfylgni, og algengar (1,1%) hjá öllum sjúklingum, þar með talið meðan á langtíma eftirflynimeðferð stendur (tíðnin er reiknuð á grundvelli 3.025 sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af rucaparíbi til inntöku í öllum klínísku rannsóknunum). Í 3. stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu, ARIEL3 og ATHENA-MONO reyndist nýgengi MDS/AML meðan á meðferð stóð hjá sjúklingum sem fengu rucaparíb vera 1,6% og 0,5%, í þeirri röð. Þótt ekki væri tilkynnt um nein tilvik meðan á meðferð stóð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, hefur verið tilkynnt um sex tilvik meðan á langtíma öryggis eftirfylgni stóð hjá sjúklingum sem höfðu fengið lyfleysu. Allir sjúklingarnir voru með þætti sem hjálpuðu hugsanlega til við þróun MDS/AML; í öllum tilvikum höfðu sjúklingarnir áður fengið krabbameinslyfjameðferð byggða á platínulyfi og/eða önnur lyf sem eru skaðleg fyrir DNA. Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Eiturverkanir á meltingarfæri

Tilkynnt var um uppköst og ógleði hjá 37% og 68% sjúklinga, talið í sömu röð. Þær voru yfirleitt á lágu stigi (CTCAE stig 1 til 2). Tilkynnt var um kviðverki (á við um kviðverki, verki í neðri hluta kviðar og verki í efri hluta kviðar) hjá 39% sjúklinga sem fengu rucaparíb en slíkt var einnig mjög algengt hjá (34%) sjúklingum sem fengu lyfleysu, líklega í tengslum við undirliggjandi sjúkdóm. Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Ljósnaemi

Tilkynnt var um ljósnaemi á lágu stigi hjá 10% sjúklinga (CTCAE stig 1 eða 2) og hjá 0,2% sjúklinga sem \geq CTCAE aukaverkun af stigi 3. Sjá kafla 4.4 til að minnka og stjórna áhættu.

Aukning amínótransferasa í sermi (ASAT/ALAT)

Aukaverkanir tengdar hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) eða aspartat amínótransferasa (ASAT) komu fram hjá 39% (af öllum stigum) og 10% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga. Þessi tilvik komu fram á fyrstu vikunum eftir að rucaparíb meðferð hófst, gengu til baka, og tengdust mjög sjaldan bilirúbin aukningu. Vart varð við hækkun ALAT hjá 37% (af öllum stigum) og 10% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga, hækkun ASAT hjá 33% (af öllum stigum) og 3% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga og hækkun ALAT og ASAT hjá 31% (af öllum stigum) og 3% (\geq CTCAE stig 3) sjúklinga. Engin tilvik náðu viðmiðum um lifrarskaða af völdum lyfja (Hy's law criteria) og hugsanlega þarf að meðhöndla ALAT/ASAT hækkun með því að gera hlé á meðferð og/eða minnka skammta samkvæmt lýsingu í töflu 2 (sjá kafla 4.2). Flestir sjúklingar gátu haldið áfram að taka rucaparíb hvort sem meðferð var haldið áfram eða ekki og án endurkomu frávíka á lifrarprófum af stigi \geq 3.

Aukning kreatíníns í sermi

Aukning kreatíníns í sermi kom fram hjá 17% sjúklinga, aðallega lítilvæg til miðlungs (CTCAE stig 1 eða 2), á fyrstu vikunum eftir að rucaparíb meðferð hófst, 0,6% sjúklinga tilkynntu um aukaverkun af CTCAE stigi 3. Aukning kreatíníns á meðan á meðferð með rucaparíb stendur gæti orsakast af hömlun á nýrnaferjunum MATE1 og MATE2-K (sjá kafla 4.5). Þessi aukning kreatíníns í sermi var einkennalaus.

Aldraðir

Hjá sjúklingum \geq 75 ára jókst tíðni nokkurra aukaverkana: hækkun kreatíníns í blóði (33%), sundl (19%), kláði (16%) og minnstruflun (4%) komu oftast fram en hjá sjúklingum $<$ 75 ára (16%, 14%, 11% og 1%, í þeirri röð).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CLcr sem nam 30-59 ml/mín.) jókst tíðni sumra aukaverkana af alvarleikastigi 3 eða hærra: Blóðleysi (34%), dauftykningafæð (13%), blóðflagnafæð (12%) og þreyta/þróttleysi (12%) og samantekin hækkun á ASAT/ALAT (12%) komu oftast fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr $>$ 90 ml/mín.) (23%, 8%, 5%, 7% og 7%, í þeirri röð).

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf rucaparíb hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er til staðar vegna ofskömmunar á Rubraca, og einkenni ofskömmunar eru ekki þekkt. Ef grunur vaknar um ofskömmun skulu læknar fylgja almennum stuðningsreglum og gefa

meðferð í samræmi við einkenni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XK03

Verkunarháttur og lyfhrif

Rucaparíb er hemill fyrir fjöl(ADP-ríbósa) pólýmerasa (PARP) ensím, þ.m.t. PARP-1, PARP-2 og PARP-3, sem gegna hlutverki í DNA viðgerðum. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að frumudrepandi áhrif rucaparíbs hafa í för með sér hömlun á virkni PARP ensíma og stöðvun á PARP-DNA samstæðum sem leiða til DNA skemmda, stýrðs frumudauða og frumudauða.

Sýnt hefur verið fram á að rucaparíb *in vitro* og *in vivo* hefur æxlisdrepandi virkni á BRCA stökkbreyttar frumulínur með ferli sem er kallað samverkandi dráp en ferlið krefst þess að tvö DNA viðgerðarefnaferli vanti til að fruman drepist. Auknar eiturvekanir á frumur og aukin æxlishefjandi virkni af völdum rucaparíbs komu fram í frumulínunum sem skorti BRCA1/2 og öðrum DNA-viðgerðargenum. Sýnt hefur verið að rucaparíb dregur úr æxlisvexti í músalíkönunum með ósamgeni ágræðslu krabbameins úr mönnum, hvort sem BRCA skortir eða ekki.

Klínísk verkun

Fyrstavals viðhaldsmeðferð við langt gengnu krabbameini í eggjastokkum

Verkun rucaparíbs var metin í ATHENA, 3. stigs, tvíblindri, fjölsetra rannsókn þar sem 538 sjúklingar með langt gengið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu af háu stigi, sem hafa sýnt svörun við fyrstavals krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á platínulyfi og skurðaðgerð, voru skráðir í rannsóknina. Svörun var skilgreind sem engin vísbending um versnun sjúkdómsins, hvorki geislafræðileg eða með hækkun CA-125 (samkvæmt leiðbeiningum GCIG (Gynecological Cancer Intergroup) á einhverjum tíma meðan á fyrstavals meðferðinni stóð og annað hvort engin vísbending um mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1, eftir fullkomið brotnám með skurðaðgerð, eða svörun (full svörun eða hlutasvörun) ef mælanlegur sjúkdómur var til staðar eftir skurðaðgerð og fyrir krabbameinslyfjameðferð, eða GCIG CA-125 svörun ef ómælanlegur sjúkdómur var til staðar við sömu aðstæður.

Allir sjúklingar höfðu fengið 4 til 8 meðferðarlotur með tveimur platínulyfjum (platinum-doublet) (þar á meðal ≥ 4 lotur af platínu/taxan samsetningu). Meðferð með bevacizumabi var leyfð meðan á fyrstavals krabbameinslyfjameðferðinni stóð, en ekki meðan á viðhaldsmeðferð með rucaparíbi stóð. Öllum sjúklingum var slembiraðað innan 8 vikna frá fyrsta degi síðustu lotu krabbameinslyfjameðferðar.

Sjúklingum var slembiraðað (4:1) til að fá rucaparíb töflur, 600 mg til inntöku tvisvar á dag ($n = 427$) eða lyfleysu ($n = 111$). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða eiturvekanir urðu of miklar eða í allt að 2 ár. Slembiröðun var lagskipt eftir sjúkdómsstöðu að lokinni krabbameinslyfjameðferð (sjúkdómsleifar á móti engum sjúkdómsleifum), tímasetningu skurðaðgerðar (aðalskurðaðgerð á móti skurðaðgerð til að fjarlægja hluta æxlisins meðan á meðferð stóð (interval debulking)) og stöðu lífmerkja. Staða lífmerkja var ákvörðuð með því að nota prófið fyrir skerta samstæða endurröðun (homologous recombination deficiency, HRD) þar sem lífmerkja-jákvætt var æxli með HRD, skilgreint sem skaðleg stökkbreyting *BRCA* í æxli [tBRCA] eða villigerð tBRCA (tBRCA^{wt}) / mjög skert arfblendni erfðamengis (LOH^{hátt}), og lífmerkja-neikvætt var æxli án HRD, skilgreint sem tBRCA^{wt} / lítið skert arfblendni erfðamengis (LOH^{lág}).

Aðal verkunarniðurstaðan var lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila (invPFS), en hún var metin samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), útgáfu 1.1. Mikilvægir aukaendapunktur verkunar voru meðal annars heildarlifun (OS) og hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. Prófanir á lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila, heildarlifun og hlutlægt svörunarhlutfalli voru stigskiptar: fyrst hjá

HRD hópnum, síðan hjá meðferðarþýðinu. Tími frá slembiröðun fram að annarri versnun eða dauðsfalli (PFS2) var aukamæling á niðurstöðu.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem fengu rucaparíb var 61 ár (bil: 30 til 83) og 62 ár (bil: 31 til 80) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. ECOG færniastaða var 0 hjá 69% sjúklinga sem fengu rucaparíb og 68% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Af 538 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá rucaparíb eða lyfleysu voru 75% með sjúkdóm af FIGO stigi III og 25% með sjúkdóm af stigi IV og 16% sjúklinga sýndu fulla svörun (CR) við síðustu meðferð sem byggð var á platínulyfi. Af 538 sjúklingum sem slembiraðað var til að fá rucaparíb eða lyfleysu voru 78% með þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, 13% með krabbamein í eggjaleiðurum og 9% með frumkomið krabbamein í lífhimnu, flestir sjúklingar (> 90%) höfðu æxli með vefjafræðileg einkenni í háluhimnum. Í meðferðarþýðinu fengu sjúklingar að miðgildi 6 lotur af krabbameinslyfjameðferð með tveimur platínulyfjum og 17,8% sjúklinga höfðu fengið bevacizumab meðan á fyrstavalsskrabbameinslyfjameðferð stóð. Fyrsta aðgerðin til að fjarlægja hluta æxlisins hafði verið gerð hjá 48,1% sjúklinga og 51,9% sjúklinga höfðu gengist undir krabbameinslyfjameðferð til undirbúnings (neo-adjvant) sem fylgt var eftir með skurðaðgerð til að fjarlægja hluta æxlisins meðan á meðferð stóð.

Í heildina voru 43% með HRD (21% voru með skaðlega tBRCA stökkbreytingu og 22% með tBRCA^{wt} / LOH^{hátt}), 44% voru HRD neikvæðir (tBRCA^{wt} / LOH^{lágt}) og 12% höfðu óþekkta HRD stöðu.

ATHENA sýndi fram á tölfræðilega marktæka yfirburði hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila (invPFS) hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá rucaparíb samanborið við lyfleysu í HRD hópnum og hjá meðferðarþýðinu. Niðurstöður fyrir invPFS með og án skertra gagna (censoring) fyrir nýja krabbameinsmeðferð og heimsóknir sem ekki var mætt í voru samkvæmar. Verkunarniðurstöður eru sýndar í töflu 4 og myndum 1 og 2.

Tafla 4. Verkunarniðurstöður – ATHENA (mat rannsóknaraðila)

	HRD hópur ^a		Meðferðarþýði ^b	
	<u>Rubraca</u> (n = 185)	<u>Lyfleysa</u> (n = 49)	<u>Rubraca</u> (n = 427)	<u>Lyfleysa</u> (n = 111)
Tilfelli lifunar án versnunar ^c , n (%)	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (95% CI)	28,7 (23,0; NR)	11,3 (9,1; 22,1)	20,2 (15,2; 24,7)	9,2 (8,3; 12,2)
<u>Áhættuhlutfall (95% CI)</u>	0,47 (0,31; 0,72)		0,52 (0,40; 0,68)	
<u>P-gildi^d</u>	0,0005		< 0,0001	
Tilfelli heildarlifunar ^e , n (%)	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
Heildarlifun, miðgildi í mánuðum	NR	NR	NR	46,2
<u>Áhættuhlutfall (95% CI)</u>	0,84 (0,44; 1,58)		0,83 (0,58; 1,17)	
<u>P-gildi^d</u>	0,5811		0,2804	

a Felur í sér alla sjúklinga með skaðlega tBRCA stökkbreytingu (N = 115) eða tBRCA^{wt} / LOH^{hátt} (N = 119).

b Allir slembiraðaðir sjúklingar.

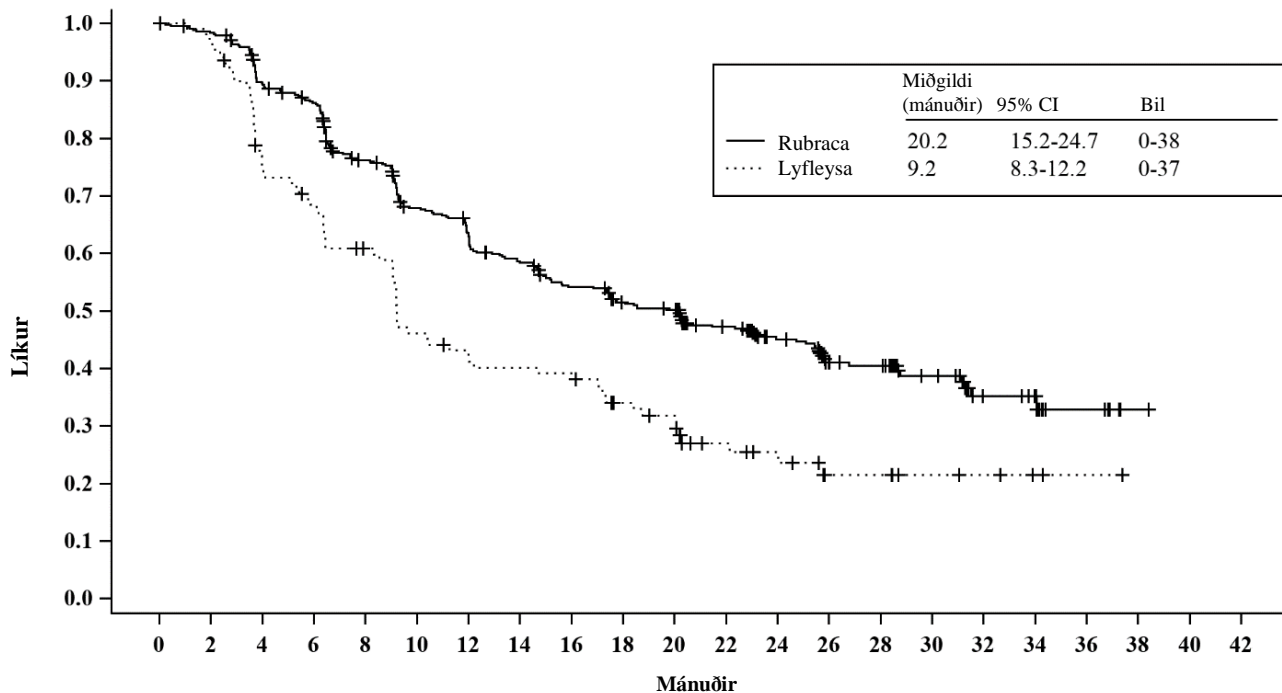
c Miðgildi eftirfylgnitíma var 26 mánuðir, bæði fyrir rucaparíb og lyfleysu.

d P-gildi byggt á lagskipta logrank prófinu.

e Þegar önnur bráðabirgðagreiningin var gerð voru upplýsingar um heildarlifun ekki tilbúnar (mature) (35% sjúklinga höfðu látist); miðgildi eftirfylgnitíma var 37 mánuðir, bæði fyrir rucaparíb og lyfleysu.

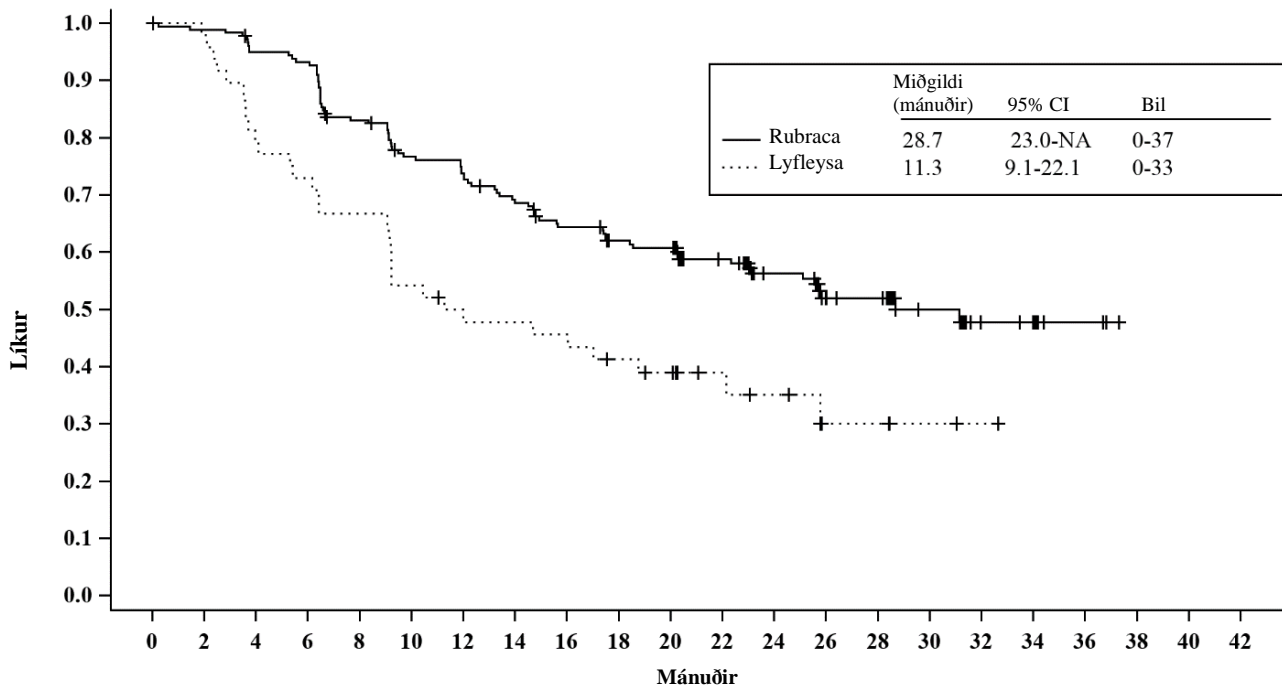
NR: Náðist ekki.

Mynd 1. Kaplan-Meier ferlar varðandi lifun án versnunar sjúkdóms í ATHENA samkvæmt mati rannsóknaraðila: Meðferðarpýði



	Í áhættu (tilvik)							
Rubraca	427 (0)	351 (57)	245 (149)	190 (193)	114 (214)	42 (226)	7 (230)	0 (230)
Lyfleysa	111 (0)	72 (34)	42 (61)	31 (69)	14 (76)	5 (78)	1 (78)	0 (78)

Mynd 2. Kaplan-Meier ferlar varðandi lifun án versnunar sjúkdóms í ATHENA samkvæmt mati rannsóknaraðila: HRD þýði



	Í áhættu (tilvik)							
Rubraca	185 (0)	165 (12)	127 (46)	100 (66)	59 (74)	22 (79)	3 (80)	0 (80)
Lyfleysa	49 (0)	35 (13)	22 (25)	18 (28)	8 (30)	2 (31)	0 (31)	

Greiningar á undirhópum (lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila)

Hjá HRD þýðinu kom fram áhættuhlutfall sem nam 0,40 (95% CI [0,21; 0,75]) hjá undirhópi

sjúklinga með tBRCA stökkbreytingu (n = 115). Í undirhópi sjúklinga án tBRCA með LOH^{hátt} (n = 119) kom fram áhættuhlutfall sem nam 0,58 (95% CI [0,33; 1,01]). Í undirhópi HRD-neikvæðra sjúklinga (n = 238) kom fram áhættuhlutfall sem nam 0,65 (95% CI [0,45; 0,95]).

Viðhaldsmeðferð vegna endurtekens krabbameins í eggjastokkum

Verkun rucaparíbs var rannsökuð í ARIEL3, tvíblindri, fjölsetra klínískri rannsókn þar sem 564 sjúklingum með endurkomið þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið í lífhimnu sem höfðu sýnt fulla svörun eða svörun að hluta til við krabbameinslyfjameðferð sem byggð var á platínulyfi var slembiraðað (2:1) til að fá Rubraca töflur með 600 mg til inntöku tvisvar á dag (n=375) eða lyfleysu (n=189). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Allir sjúklingarnir höfðu sýnt svörun (fulla eða að hluta til) við síðustu krabbameinslyfjameðferð sem byggð var á platínulyfi og voru með krabbameinsmótefnavaka 125 (CA-125) undir eðlilegum efri mörkum (ULN). Sjúklingum var slembiraðað innan 8 vikna eftir að krabbameinslyfjameðferð með platínulyfi lauk og notkun annarrar viðhaldsmeðferðar var ekki leyfð. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið rucaparíð eða meðferð með öðrum PARP hemli áður. Slembiröðunin var lagskipt eftir bestu svörun við síðustu platínumeðferð (full eða að hluta til), tíma fram að versnun eftir næstsíðustu meðferð með platínulyfi (6 til ≤ 12 mánuðir og > 12 mánuðir) og lífmerkjum hvað varðar æxli (tBRCA, skert samstæð endurröðun önnur en BRCA [nbHRD] og neikvæð lífmerki).

Aðal verkunarniðurstaðan var invPFS, en hún var metin samkvæmt RECIST, útgáfu 1.1 (v1.1). Lífun án versunar sjúkdóms samkvæmt óháðu blinduðu mati geislafræðinga (IRR) var mikilvæg aukaleg verkunarniðurstaða. Aukaendapunktur verkunar voru meðal annars heildarlífun (OS).

Meðalaldur var 61 ár (á bilinu 36 til 85 ára); flestir sjúklingarnir voru af hvítum kynstofni (80%) og allir voru með ECOG færnistöðu sem nam 0 eða 1. Frumæxlið var að finna í eggjastokkum hjá flestum sjúklingum (84%); flestir sjúklingar (95%) voru með vefjafræðileg einkenni í háluhimnum og greint var frá vefjafræðilegum einkennum hjá 4% sjúklinga. Allir sjúklingar höfðu fengið a.m.k. tvær krabbameinslyfjameðferðir byggðar á platínulyfi áður (á bilinu 2 til 6) og 28% sjúklinga höfðu fengið a.m.k. þrjár krabbameinslyfjameðferðir byggðar á platínulyfi áður. Alls sýndu 32% sjúklinga fulla svörun (CR) við síðustu meðferð. Tímabilið án versunar fram að næstsíðustu meðferð með platínulyfi var 6-12 mánuðir hjá 39% sjúklinga og > 12 mánuðir hjá 61%. 22% sjúklinga sem fengu rucaparíð höfðu áður fengið meðferð með bevacizumabi og það sama átti við um 23% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Lýðfræðiupplýsingar, sjúkdómseinkenni í upphafi og fyrri meðferðarsaga voru almennt með svipuðu sniði í rucaparíð-armi og lyfleysuarmi.

Enginn sjúklinganna hafði áður fengið meðferð með PARP-hemli. Verkun Rubraca hefur ekki verið rannsökuð við viðhaldsmeðferð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með PARP-hemli og ekki er hægt að segja til um hana byggt á fyrirliggjandi upplýsingum.

Vefjasýni úr æxlum hjá öllum sjúklingum (N=564) voru prófuð til þess að ákvarða jákvæða stöðu HRD (skilgreind sem skaðleg stökkbreyting BRCA í æxli [tBRCA] eða mjög skert arfblendni erfðamengis). Blóðsýni úr 94% (186/196) sjúklinga með tBRCA voru metin með blóðrannsókn á BRCA í kímlínu (gBRCA). Byggt á þeim niðurstöðum voru 70% (130/186) tBRCA sjúklinganna með gBRCA-stökkbreytingu og 30% (56/186) voru með líkamlega BRCA-stökkbreytingu.

ARIEL3 rannsóknin náði aðalendapunkti sínum og sýndi fram á tölfræðilega marktæka yfirburði hvað varðar lífun án versunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila (invPFS) hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá rucaparíð samanborið við lyfleysu hjá meðferðarþýðinu og hvað varðar skerta samstæða endurröðun hjá tBRCA-undirhópunum. Mat á hlutfallstíðni nýgengis var í samræmi við aðal endapunkta hjá meðferðarþýðinu. Niðurstöður fyrir lífun án versunar sjúkdóms eru teknar saman í töflu 5 og á mynd 3.

Tafla 5. Verkunarniðurstöður úr ARIEL3 (samantekt á markmiðabundinni aðalniðurstöðu (primary objective outcome): Lifun án versnunar sjúkdóms

Breyta	Mat rannsóknaraðila		Mat á hlutfallstíðni nýgengis	
	Rucaparíð	Lyfleysa	Rucaparíð	Lyfleysa
Meðferðarþýði^a				
Sjúklingar, n	375	189	375	189
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (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-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
HRD hópur^c				
Sjúklingar, n	236	118	236	118
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (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-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
tBRCA hópur^d				
Sjúklingar, n	130	66	130	66
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (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-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Hópur með minnkaða jákvæða arfblandni (LOH+) án BRCA				
Sjúklingar, n	106	52	106	52
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (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-gildi ^b	< 0,0001		0,0135	
Hópur með minnkaða neikvæða arfblandni (LOH-) án BRCA				
Sjúklingar, n	107	54	107	54
Tilfelli lifunar án versnunar, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)	46 (85%)
Lifun án versnunar, miðgildi í mánuðum (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-gildi ^b	0,0049		0,0003	

a Allir slembiraðaðir sjúklingar.

b Tvíhliða p-gildi

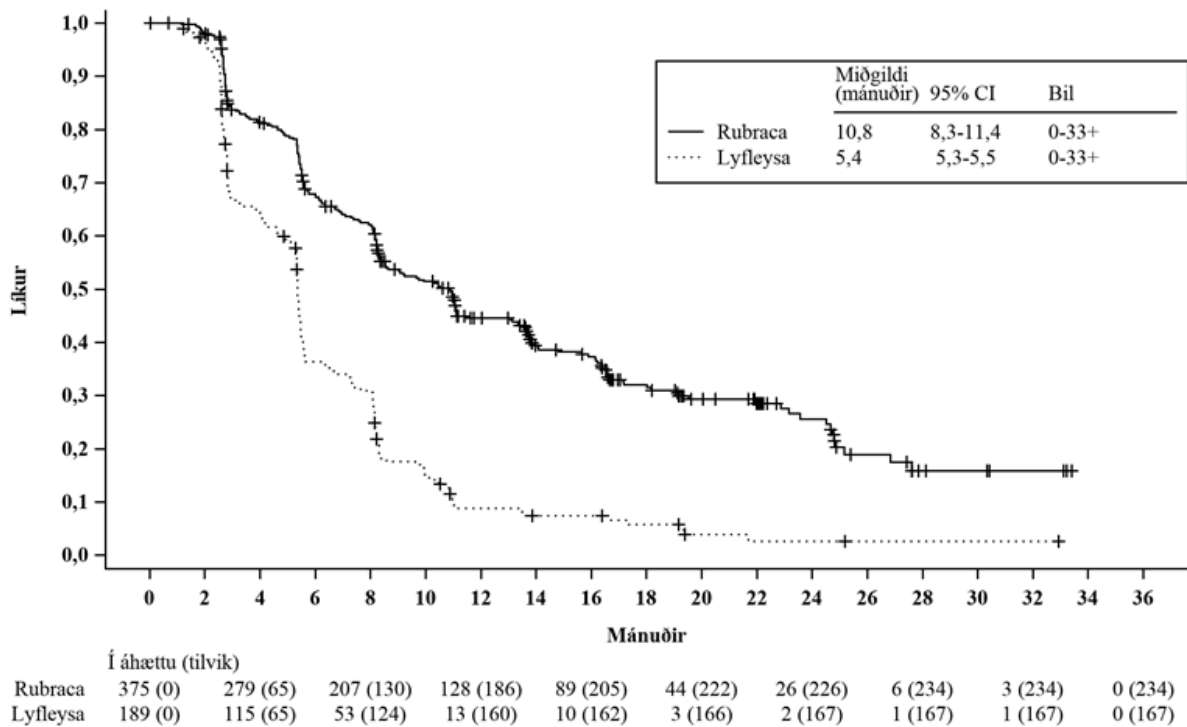
c HRD felur í sér alla sjúklinga með skaðlega kímlínu, líkamlega BRCA-stökkbreytingu eða stökkbreytingu sem er ekki tBRCA með mjög skerta arfblandni erfðamengis samkvæmt klíniska rannsóknarprófinu.

d tBRCA felur í sér alla sjúklinga með skaðlega kímlínu eða líkamlega BRCA-stökkbreytingu samkvæmt klíniska rannsóknarprófinu.

HR: Áhættuhlutfall. Gildi <1 eru rucaparíði í vil.

NA: Náðist ekki
 CI: Öryggisbil

Mynd 3. Kaplan-Meier ferlar varðandi lifun án versnunar sjúkdóms í ARIEL 3 samkvæmt mati rannsóknaraðila: Meðferðarþýði



Við lokagreiningu á heildarlifun (70% upplýsinga tilbúna (maturity)) var áhættuhlutfallið (HR) 1,00 (95% CI: 0,81; 1,22; miðgildi 36 mánuðir fyrir rucaparíð samanborið við 43,2 mánuði fyrir lyfleysu) fyrir meðferðarþýðið (ITT). Fyrir HRD og tBRCA undirhópna var tilkynnt áhættuhlutfall 1,01 (95% CI: 0,77; 1,32; miðgildi 40,5 mánuðir fyrir rucaparíð samanborið við 47,8 mánuði fyrir lyfleysu) og 0,83 (95% CI: 0,58; 1,19; miðgildi 45,9 mánuðir fyrir rucaparíð samanborið við 47,8 mánuði fyrir lyfleysu), í sömu röð. Í könnunargreiningum á undirhópi sjúklinga án tBRCA stökkbreytingar (ekki stigskiptum, undirþýði án tBRCA [LOH+, LOH-, LOH óþekkt]), var áhættuhlutfallið fyrir heildarlifun 1,084 (95% CI: 0,841; 1,396; miðgildi 32,2 mánuðir fyrir rucaparíð samanborið við 38,3 mánuði fyrir lyfleysu). Miðgildi lifunar við eftirfylgni hjá öllum sjúklingum var 77 mánuðir (6,4 ár), á bilinu 2 dagar til 93 mánuðir (7,6 ár).

Við lokagreininguna höfðu 89% sjúklinga í lyfleysuhópnum fengið að minnsta kosti eina síðari meðferð, þar af fengu 46% PARP-hemil. Í rucaparíð hópnum höfðu 78% sjúklinga fengið að minnsta kosti eina síðari meðferð.

Raflífeðlisfræði hjartans

Gerð var greining á lengingu QTcF eftir þéttni með gögnum frá 54 sjúklingum með föst æxli sem fengu áframhaldandi skammta af rucaparíð sem voru frá 40 mg einu sinni á dag til 840 mg tvisvar á dag (1,4 falt af ráðlögðum leyfilegum skammti). Við áætlað miðgildi C_{max} við jafnvægi eftir 600 mg af rucaparíð tvisvar á dag, var spáð QTcF lenging frá grunnildi 11,5 msek. (90% CI: 8,77 til 14,2 msek.). Því er áhættan fyrir klínískt marktæka QTcF lengingu miðað við grunnildi (þ.e. > 20 msek.) lítil.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að birta niðurstöður rannsókna á Rubraca í undirhópum sjúklinga sem eru börn með krabbamein í eggjastokkum (sjá kafla 4.2 fyrir upplýsingar um notkun fyrir börn).

5.2 Lyfjahlvörð

Útsetning rucaparíbs í plasma, eins og það er mælt með C_{max} og AUC, var u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð á ákvörðuðum skömmtum (40 til 500 mg daglega, 240 til 840 mg tvisvar á dag). Jafnvægi náðist eftir eina viku í meðferð. Eftir endurtekna gjöf tvisvar á dag, var uppsöfnunin, byggð á AUC frá 3,5 til 6,2 föld.

Frásög

Hjá sjúklingum með krabbamein, eftir rucaparíð 600 mg tvisvar á dag, var C_{max} að meðaltali 1940 ng/ml við jafnvægi og AUC_{0-12h} var 16900 klst.·ng/ml með T_{max} eftir 1,9 klukkustund. Meðalnýting eftir inntöku eins skammts af 12 til 120 mg af rucaparíði var 36%. Nýting fyrir 600 mg hefur ekki verið ákvörðuð. Hjá sjúklingum með krabbamein, jókst C_{max} um 20%, $AUC_{0-24klst}$ um 38% og T_{max} seinkaði um 2,5 klukkustund, í kjölfar fituríkrar máltíðar samanborið við fastandi aðstæður. Áhrif fæðu á lyfjahlvörð voru ekki talin klínískt marktæk. Rucaparíð má gefa með eða án fæðu.

Dreifing

In vitro próteinbinding Rucaparíð er 70,2% í mannplasma við meðferðarþéttu. Rucaparíð bindst frekar rauðum blóðkornum með blóð/plasma-þéttihlutfallið 1,83. Hjá sjúklingum með krabbamein var dreifingarrúmmál rucaparíbs við jafnvægi 113 l til 262 l eftir stakan skammt í bláæð af 12 mg til 40 mg af rucaparíði.

Umbrot

Í *in vitro* umbrotnar rucaparíð aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 og að minna marki fyrir tilstilli CYP1A2 og CYP3A4. Í lyfjahlvörðgreiningu hjá sjúklingahópi kom enginn klínískt marktækur munur á lyfjahlvörðum fram meðal sjúklinga með mismunandi CYP2D6 svipgerðir (þ.m.t. slaka umbrjóta, n=9; millistigsumbrjóta, n=71; eðlilega umbrjóta, n=76; og öflugum umbrjóta, n=4) eða sjúklinga með aðrar CYP1A2 svipgerðir (þ.m.t. eðlilega umbrjóta, n=28, ofurörvar (hyperinducers) n=136). Niðurstöðurnar ættu að túlka með varúð vegna takmarkaðrar framsetningar sumra arfgerðaundirhópa.

Eftir að stakur skammtur af [¹⁴C]-rucaparíði til inntöku var gefinn sjúklingum með föst æxli samsvaraði óbreytt rucaparíð 64,0% geislavirkninnar í blóðvökva. Oxun, N-afmetýlun, N-metýlun, glúkúróníðun og N-formýlerun voru meginumbrotaferli rucaparíbs. Það umbrotsefni sem kom fram í mestu magni var M324 sem verður til úr rucaparíði við amínósviptingu með oxun og það samsvaraði 18,6% geislavirkninnar í blóðvökva. M324 hafði a.m.k. 30-falt minni virkni *in vitro* en rucaparíð gegn PARP-1, PARP-2 og PARP-3. Önnur minniháttar umbrotsefni samsvöruðu 13,8% geislavirkninnar í blóðvökva. Rucaparíð samsvaraði 44,9% geislavirkni í þvagi og 94,9% í hægðum; M324 samsvaraði 50,0% geislavirkni í þvagi og 5,1% í hægðum.

Brotthvarf

Úthreinsun var frá 13,9 til 18,4 l/klst. eftir stakan skammt af rucaparíði 12 mg til 40 mg í bláæð. Eftir að sjúklingum var gefinn stakur skammtur til inntöku með 600 mg af [¹⁴C]-rucaparíði skiluðu 89,3% af heildargeislavirkninni sér að meðaltali, og þar af skiluðu 71,9% sér að meðaltali í hægðum og 17,4% í þvagi 288 klst. eftir skömmtun. Nútíu prósent af þeim hluta sem kom fram í hægðum komu fram innan 168 klst. eftir skömmtun. Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) rucaparíbs var 25,9 klst.

Milliverkanir við lyf

Í *in vivo* var sýnt fram á að rucaparíð væri hvarfefni P-gp og BCRP en ekki hvarfefni nýrnaferja OAT1, OAT3 og OCT2, eða lifraferja OAPT1B1 og OATP1B3. Ekki er hægt að útiloka áhrif P-gp og BCRP hemla á lyfjahlvörð rucaparíbs.

Í *in vitro* hamlaði rucaparíð afturkræft CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, og CYP3A og að minna marki

CYP2C8, CYP2D6 og UGT1A1. Rucaparíb örvaði CYP1A2 og hægði á CYP2B6 og CYP3A4 í lifrarfrumum manna við meðferðarútssetningu.

Í *in vitro* er Rucaparíb öflugur MATE1 og MATE2-K hemill, miðlungs OCT1 hemill, og veikur OCT2 hemill. Við klíníska útssetningu hamlaði rucaparíb ekki gallsalts útflutningsdælu (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 og OAT3. Ekki er hægt að útiloka að fullu hemlun rucaparíbs á MRP4 við klíníska útssetningu. Engar milliverkanir við MRP2 eða MRP3 komu fram *in vitro* við klíníska útssetningu fyrir rucaparíb. Hins vegar sást væg tvíþætta virkjun og hömlun á MKP2 og þéttiháð hömlun á MRP3 sást við þéttni sem var hærri en C_{max} rucaparíbs í plasma. Klínísk þýðing MRP2 og MRP3 í þörmum er ekki þekkt. Í *in vitro* hamlar rucaparíb BCRP og P-gp útflæðisferjur. Engin marktæk P-gp hömlun sást *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Greiningar á lyfjahvörfum benda til að ólíklegt sé að samhliða notkun prótónpumpuhemla hafi marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf rucaparíbs. Ekki er hægt að leggja fram ákveðna niðurstöðu varðandi áhrif samhliða notkunar á rucaparíb og prótónpumpuhemla vegna þess að skammtastærð og tími lyfjagjafar hefur ekki verið skráð í smáatriðum fyrir prótónpumpuhemla.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kynþáttur og líkamsþyngd

Eftir lyfjahvarfagreiningu fundust engin marktæk tengsl milli áætlaðrar útsettingar við jafnvægi og aldurs, kynþáttar eða líkamsþyngdar sjúklings. Sjúklingar sem voru hluti af þýðinu í lyfjahvarfarannsókninni voru á aldrinum 21 og 86 ára (58% < 65 ára, 31% 65-74 ára og 11% > 75 ára), 82% voru hvítir og líkamsþyngd var milli 41 og 171 kg (73% voru með líkamsþyngd > 60 kg).

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining lyfjahvarfa var gerð til að meta áhrif skertrar lifrarstarfsemi á úthreinsun rucaparíbs hjá sjúklingum sem fengu rucaparíb 600 mg tvisvar á dag. Engin klínískur mikilvægur mismunur kom fram hjá 34 sjúklingum sem voru með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildar bílírúbín ≤ en eðlileg efri mörk [ULN] og AST > ULN eða heildar bílírúbín > 1,0 til 1,5 sinnum ULN og hvaða gildi AST sem er) og 337 sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Í rannsókn þar sem mat var lagt á lyfjahvörf rucaparíbs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi voru sjúklingar með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (N=8, viðmið samkvæmt National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group; heildargallrauði > 1,5 - ≤ 3 sinnum ULN) með 45% herra AUC-gildi fyrir rucaparíb eftir stakan 600 mg skammt samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (N=8). Gildi C_{max} eða T_{max} voru svipuð hjá báðum hópunum. Engin gögn eru til um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir á rucaparíb hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa verið gerðar. Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð til að meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á úthreinsun rucaparíbs hjá sjúklingum sem fengu rucaparíb 600 mg tvisvar á dag. Sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi (N=149; CLcr milli 60 og 89 ml/mín. metið samkvæmt Cockcroft-Gault aðferðinni) og sjúklingar með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (N=76; CLcr milli 30 og 59 ml/mín.) sýndu u.þ.b. 15% til 33% herra AUC við jafnvægi, talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (N=147; CLcr herra eða jafnt 90 ml/mín.). Lyfjahvörf rucaparíbs hjá sjúklingum með CLcr minna en 30 ml/mín. eða hjá sjúklingum í blóðskilun eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Niðurstöður óklínískra rannsókna á eiturverkunum rucaparíbs til inntöku voru yfirleitt sambærilegar þeim aukaverkunum sem komu upp í klínísku rannsóknunum. Í rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að þrjá mánuði hjá rottum og hundum voru marklíffærin, meltingar-, blóðmyndandi- og sogæða kerfin. Þessar niðurstöður komu fram við útssetningu sem var minni en sú

sem kemur fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með ráðlögðum skömmtum og voru að mestu gengnar til baka á 4 vikum eftir að hætt var skammtgjöf. *In vitro*, var IC₅₀ rucaparíbs á móti hinu „ether-à-go-go“-skylda geni (hERG) manna 22,6 µM, sem er u.þ.b. 13 sinnum hærra en C_{max} hjá sjúklingum sem fá ráðlagða skammta.

Bláæðargjöf rucaparíbs í rottu og hundi kölluðu fram áhrif á hjarta við hátt C_{max} (5,4 til 7,3 falt hærra en hjá sjúklingum), en ekki við lægra C_{max} (1,3 til 3,8 falt hærra en sjúklingum). Engin áhrif fundust á hjarta með inngjöf rucaparíbs í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta við C_{max} rucaparíbs sem var sambærilegt við það sem fram kom í sjúklingum. Þó svo að engin áhrif á hjarta hafi komið fram í kjölfar inntöku skammta er vegna niðurstaðna úr rannsóknum á gjöf lyfsins í bláæð ekki hægt að útiloka áhrif á hjarta þegar rucaparíð er gefið til inntöku.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar fyrir rucaparíð.

Eiturverkanir á erfðafni

Rucaparíð var ekki stökkbreytandi í Ames prófi (afturvirkar stökkbreytingar í bakteríum). Rucaparíð örvaði frávik í byggingu litninga í *in vitro* mannaeitilfrumu litningafráviksprófi.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum orsakaði rucaparíð fósturvísadauða eftir hreiðrun við útsetningu um það bil 0,04 sinnum af AUC manna við ráðlagðan skammt.

Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar með rucaparíð. Engin áhrif á frjósemi karlkyns né kvenkyns rotta eða hunda komu fram í 3 mánaða rannsókn á almennum eiturverkunum við útsetningu sem var á milli 0,09 og 0,3 sinnum AUC manna við ráðlagðan skammt. Ekki er hægt að útiloka mögulega áhættu miðað við öryggismörkin. Að auki getur rucaparíð mögulega haft skaðleg áhrif á frjósemi, miðað við verkunarhátt þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríum sterkja glýkólat (Tegund A)
Vatnsfrí kísilkvoða, kísill
Magnesíumsterat

Rubraca 200 mg filmhúðaðar töflur

Töfluhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Macrogól 4000 (E1521)
Talkúm (E553b)
Brilliant Blue FCF, Aluminium Lake (E133)
Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)

Rubraca 250 mg filmhúðaðar töflur

Töfluhúð

Pólývínýl alkóhól (E1203)

Títandíoxíð (E171)

Macrogól 4000 (E1521)

Talkúm (E553b)

Rubraca 300 mg filmhúðaðar töflur

Töfluhúð

Pólývínýl alkóhól(E1203)

Títandíoxíð (E171)

Macrogól 4000 (E1521)

Talkúm (E553b)

Járnoxíð gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas, með pólýprópýlen (PP) innsigliðu loki, inniheldur 60 töflur. Sérhver askja inniheldureitt glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Vín

Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1250/001

EU/1/17/1250/002

EU/1/17/1250/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. maí 2018.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES):</p> <p>Til að rannsaka frekar verkun rucaparíð staklyfsmeðferðar við viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið (FIGO stig III og IV), þekjuvefskrabbamein í eggjastokkum, eggjaleiðurum eða frumkomið krabbamein í lífhimnu af háu stigi sem hafa sýnt svörun (fulla svörun eða hlutasvörun) að lokinni fyrstavals krabbameinslyfjameðferð sem byggð er á platínulyfi, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokagreiningu á heildarlifun í 3. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu, CO-338-087.</p>	<p>30. júní 2027</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 200 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vín
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rubraca 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rubraca 200 mg töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 200 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vín
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 250 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vín
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1250/002

13. LOTUNÚMÉR

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rubraca 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rubraca 250 mg töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 250 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vín
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 300 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vín
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1250/003

13. LOTUNÚMÉR

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Rubraca 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKING Á GLASI

1. HEITI LYFS

Rubraca 300 mg töflur
rucaparíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur rucaparíb kamsýlatíð sem samsvarar 300 mg af rucaparíb.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vín
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1250/003

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur

rucaparíb

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rubraca og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rubraca
3. Hvernig nota á Rubraca
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rubraca
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rubraca og við hverju það er notað

Upplýsingar um hvað Rubraca er og hvernig það virkar

Þetta lyf inniheldur virka efnið rucaparíb. Rubraca er krabbameinslyf einnig þekkt sem „PARP (fjöl adenósín dífosfat-ríbósa pólýmerasa) hemill”.

Sjúklingar með breytingar (stökkbreytingar) í genum sem kölluð eru BRCA eiga í hættu að þróa með sér margar tegundir krabbameins. Rubraca hindrar ensím sem gerir við skemmt DNA í krabbameinsfrumum, sem veldur dauða þeirra.

Við hverju Rubraca er notað

Rubraca er notað til að meðhöndla ákveðna tegund krabbameins í eggjastokkum. Lyfið er notað sem viðhaldsmeðferð strax að lokinni krabbameinslyfjalotu sem hefur haft æxlisminnkandi áhrif.

2. Áður en byrjað er að nota Rubraca

Ekki má nota Rubraca

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rucaparíbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með barn á brjósti

Ef þú ert ekki viss, láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita áður en þú tekur Rubraca.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rubraca er notað.

Blóðprufur

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu taka blóðprufur til að gera blóðkornatalningu:

- áður en meðferð með Rubraca hefst
- í hverjum mánuði sem meðferð með Rubraca stendur yfir

Þetta er vegna þess að Rubraca getur valdið lágrri talningu á:

- rauðum blóðfrumum, hvítum blóðfrumum, blóðflögum. Sjá kafla 4 fyrir frekar upplýsingar. Merki og einkenni blóðkornafæðar eru meðal annars hiti, sýkingar, marblettir og blæðingar.
- blóðkornafæð getur verið merki um alvarlegan beinmergssjúkdóm - svo sem „mergmisvöxt“ (MDS) eða „bráða hvítblæði“ (AML). Vera má að lækurinn geri próf til að skoða hvort beinmergurinn sé eðlilegur.

Lækurinn mun líka gera vikuleg próf, ef þú ert með lágt blóðkornatal yfir lengri tími. Vera má að hætta þurfi meðferð með Rubraca þangað til blóðkornatal hefur aukist.

Varúð skal höfð í beinu sólskinu

Þú gætir sólbrunnið auðveldar meðan á meðferð með Rubraca stendur. Þetta þýðir að þú ættir að:

- varast beint sólarljós og ekki nota sólbekki á meðan þú tekur Rubraca
- klæðast fatnaði sem hylur handleggji, höfuð og fætur
- nota sólarvörn og varasalva með sólarvörn með SPF 50 eða meira.

Einkenni sem þú ættir að þekkja

Talaðu við lækni ef þú ert með ógleði, hefur verið með ógleði (uppköst) eða ef þú hefur verið með niðurgang eða kviðverki. Þetta eru merki og einkenni þess að Rubraca hafi áhrif á magann eða þarmana.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa börnum yngri en 18 ára Rubraca. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Rubraca

Látið lækurinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Rubraca getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Rubraca.

Láttu lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita, einkanlega ef þú notar eftirfarandi lyf:

- blóðþynnandi lyf sem hjálpa blóðrennsli, svo sem warfarín
- krampalyf sem notuð eru til að meðhöndla krampa (flog) og flogaveiki - svo sem phenýtóín
- kólesterólslækkandi lyf - svo sem rosuvastatín
- lyf við magavandamálum - svo sem cisapríd, omeprazol
- lyf sem bæla ofnæmiskerfið - svo sem cyclóspórín, sírólímus eða tacrólímus
- lyf við mígreni eða höfuðverk - svo sem díhýdróergótamín eða ergótamín
- lyf til meðferðar við miklum sársauka - svo sem alfentaníl eða fentanýl
- lyf við ósjálfráðum hreyfingum eða geðrænum sjúkdómum - svo sem pímozíd
- blóðsykurslækkandi lyf eða lyf sem eru notuð til að meðhöndla sykursýki - svo sem metformín
- lyf til að meðhöndla ójafnan hjartslátt - svo sem dígóxín eða quinidín
- ofnæmislyf - svo sem astemízól eða terfandín
- lyf sem notuð eru til að valda syfju eða svefnhöfgi - svo sem midazolam
- vöðvaslakandi lyf - svo sem tízanidín
- astmalyf - svo sem theóphýllín

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

- Ekki er mælt með að taka Rubraca meðan á meðgöngu stendur Þetta er vegna þess að það gæti haft skaðleg áhrif á hið ófædda barn.
- Mælt er með að framkvæmt sé þungunarpróf á konum á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Brjóstagjöf

- Það má alls ekki gefa brjóst meðan á meðferð með Rubraca stendur og í tvær vikur eftir að síðasti skammtur er tekinn. Þetta er af því að ekki er vitað hvort rucaparíð skiljist út í brjóstamjólki.

Getnaðarvarnir

- Konur sem geta orðið barnshafandi verða að nota örugga getnaðarvörn (verju):
 - á meðan meðferð með Rubraca stendur og
 - í 6 mánuði eftir að hafa tekið seinasta skammtinn af Rubraca.Þetta er vegna þess rucaparíð getur haft áhrif á ófætt barnið.
- Talaðu við lækni eða lyfjafræðing um bestu getnaðarvörnina.

Akstur og notkun véla

Rubraca getur haft áhrif á getu þína til að aka eða nota verkfæri eða vélar. Vertu varkár ef þú ert þreytt eða finnur fyrir ógleði.

Rubraca inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Rubraca

Notið lyfið alltaf eins og lækjinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hafa sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækjnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

- Venjulegur ráðlagður skammtur er 600 mg tvisvar á dag. Þetta þýðir 1.200 mg heildarskammt á dag. Ef þú hefur tilteknar aukaverkanir getur lækjinn mælt með lækkuðum skammti eða stöðvað tímabundið meðferðina.
- Rubraca fæst í 200 mg, 250 mg eða 300 mg töflum.

Að taka lyfið

- Taktu lyfið einu sinni að morgni og einu sinni að kvöldi, með u.þ.b. 12 klst. millibili.
- Þú getur tekið töflurnar með eða án matar.
- Ef þú kastar upp (æfir) eftir að hafa tekið Rubraca inn, skaltu ekki taka annan skammt. Taktu næsta skammtinn á hefðbundnum tíma.

Ef tekinn er stærri skammtur Rubraca en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en þú ættir, skaltu láta lækjinn þinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita. Þú gætir þurft lækniástoð.

Ef gleymist að taka Rubraca

- Ef þú gleymir að taka skammt skaltu sleppa þeim skammti. Taktu síðan næsta skammt á hefðbundnum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem hefur gleymst að taka.

Ef hætt er að taka Rubraca

- Mikilvægt er að taka Rubraca á hverjum degi - eins lengi og lækjinn ávísar því fyrir þig.
- Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða við lækjinn fyrst.

Leitið til lækjisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum. Þú gætir þurft bráða læknismeðferð:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mæði, þreyta, fól húð, hraður hjartsláttur - þetta getur verið merki um rauðblóðkornafæð (blóðleysi)
- marblettir eða blæðingar vara lengur en venjulega þegar þú meiðir þig - þetta getur verið merki um lágt magn af blóðflögum (blóðflagnafæð)
- hiti eða sýking - þetta getur verið merki um lágt magn af hvítblóðkornum (daufkyrningafæð)

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði
- þreytutilfinning
- uppköst
- magaverkir
- breytingar á bragðskyni
- óeðlilegar blóðprufur - aukning lifrarensíma samkvæmt blóðprufu
- lystarleysi
- niðurgangur
- óeðlilegar blóðprufur - hækkun á kreatínínigildum í blóði
- öndunarerfiðleikar
- svimi
- sólarbruni
- brjóstsviði
- hátt kólesterol
- útbrot

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vessapurrd
- kláði
- ofnæmisviðbrögð (t.d. þroti í andliti og augum)
- roði, bólga og sársauki í lófum og/eða iljum
- rauðir blettir á húð
- teppa í maga eða þörmum
- alvarlegur beinmergssjúkdómur svo sem „mergmisvöxtur“ (MDS) eða „bráðahvítblæði“ (AML) (sjá kafla 2)
- sár í munni

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rubraca

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rubraca inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rucaparíb.

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur: Sérhver filmuhúðuð tafla inniheldur rucaparíb kamsýlat sem samsvarar 200 mg af rucaparíbi,

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur: Sérhver filmuhúðuð tafla inniheldur rucaparíb kamsýlat sem samsvarar 250 mg af rucaparíbi,

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur: Sérhver filmuhúðuð tafla inniheldur rucaparíb kamsýlat sem samsvarar 300 mg af rucaparíbi.

- Önnur innihaldsefni eru:

- Innihald töflu: Örkristallaður, sellulósi, natríum sterkja glýkólat (Tegund A), vatnsfrí kísilkvoða, kísill og magnesíumsterat.

- Töfluhúðun:

Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur:

Polývínýl alkóhól (E1203), títaníum díoxíð (E171), macrogól 4000 (E1521), talkúm (E553b), brilliant blue FCF aluminium lake, og indigo carmine aluminium lake (E132).

Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur:

Polývínýl alkóhól, (E1203), títaníum díoxíð (E171), macrogól 4000 og talkúm (E553b).

Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur,

Polývínýl alkóhól (E1203), títaníum díoxíð (E171), macrogól 4000 (E1521) og talkúm (E553b) og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rubraca og pakkningastærðir

- Rubraca 200 mg filmuhúðaðar töflur eru bláar, hringlaga, filmuhúðaðar töflur með „C2” merktu á einni hliðinni.
- Rubraca 250 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, demantslaga, filmuhúðaðar töflur með „C25” merktu á einni hliðinni.
- Rubraca 300 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með „C3” merktu á einni hliðinni.

Rubraca kemur í plastglasi. Hvert glas inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vín
Austurríki

Framleiðandi

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>