

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Il -professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita

Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Rubraca 200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

Rubraca 300 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Rubraca 200 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita tonda u blu, 11 mm, imnaqqxa b' "C2".

Rubraca 250 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita b'forma ta' djamant u bajda, 11 × 15 mm, imnaqqxa b' "C25".

Rubraca 300 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ovali u safra, 8 × 16 mm, imnaqqxa b' "C3".

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rubraca huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat (FIGO Stadji III u IV) ta' grad għoli tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubi fallopjani, jew kanċer primarju tal-peritonew, li jkunu f'rispons (shiħ jew parżjali) wara t-testija tal-kimoterapija tal-ewwel għaż-za bbażata fuq il-platinu.

Rubraca huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubi fallopjani, jew kanċer primarju tal-peritonew ta' grad għoli, rikadut, sensittiv għall-platinu li jkunu f'rispons (sħiħ jew parzjali) għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum.

4.2 Pożoġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Rubraca għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti medicinali kontra l-kanċer.

Pożoġija

Id-doża rakkodata ta' Rubraca hija 600 mg meħuda darbtejn kuljum, ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 1 200 mg.

Il-pazjenti għandhom jibdew it-trattament ta' manteniment b'Rubraca mhux aktar tard minn 8 ġimħat wara li jtemmu d-doża finali tagħhom tal-kors li fih il-platinu.

Kemm idu jingħata t-trattament

Trattament ta' manteniment tal-ewwel għażla ta' kanċer tal-ovarji avvanzat:

Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-trattament sakemm isseħħ progressjoni tal-marda, tossiċità mhux acċettabbli jew jitlesta t-trattament ta' sentejn.

Trattament ta' manteniment ta' kanċer tal-ovarji rikadut sensittiv għall-platinu:

Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-trattament sakem isseħħ progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux acċettabbli.

Jekk pazjenta tirremetti wara li jittieħed Rubraca, il-pazjenta m'għandhiex terġa' tieħu d-doża u għandha tieħu d-doża skedata li jmiss.

Meta pazjenta tinsa tieħu doża

Jekk pazjenta tinsa tieħu doża, il-pazjenta għandha tkompli tieħu Rubraca bid-doża skedata li jkun imiss.

Aġġustamenti fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jiġu mmaniġġati permezz ta' interruzzjonijiet tad-doża u/jew it-naqqis fid-doża għal reazzjonijiet moderati sa severi (i.e. CTCAE Grad 3 jew 4) bħal newtropenija, anemija u tromboċitopenja.

Żidiet fit-transaminases tal-fwied (aspartate aminotransferase (AST) u/jew alanine aminotransferase (ALT)) iseħħu kmieni fit-trattament u generalment ikunu temporanji. Żidiet ta' Grad 1 sa 3 fl-AST/ALT jistgħu jiġu mmaniġġati mingħajr bidla fid-doża ta' rucaparib, jew b'modika fit-trattament (tnaqqis u/jew interruzzjoni tad-doża). Reazzjonijiet ta' Grad 4 jetiegħu modifika fit-trattament (ara Tabella 2).

Reazzjonijiet avversi moderati sa severi oħra li ma jkun ux-ematoloġi, bħal dardir u rimettar, jistgħu jiġi mmaniġġati permezz ta' interruzzjoni u/jew tnaqqis fid-doża, jekk ma jkun ux-ikkontrollati b'mod adegw permezz ta' mmaniġġjar sintomatiku adattat.

Tabella 1. Aġġustamenti rakkodata fid-doża

Tnaqqis fid-doża	Doża
Doża tal-bidu	600 mg darbtejn kuljum (żewġ pilloli ta' 300 mg darbtejn kuljum)
L-ewwel tnaqqis fid-doża	500 mg darbtejn kuljum (żewġ pilloli ta' 250 mg darbtejn kuljum)
It-tieni tnaqqis fid-doża	400 mg darbtejn kuljum (żewġ pilloli ta' 200 mg darbtejn kuljum)
It-tielet tnaqqis fid-doża	300 mg darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 300 mg darbtejn kuljum)

Tabella 2. Immaniggjar ta' Židiet fl-AST/ ALT li jidhru mit-Trattament

Grad ta' Žieda fl-AST/ALT	Immaniggjar
Grad 3 mingħajr sinjal oħra ta' disfunkzjoni tal-fwied	Immonitorja l-LFTs kull ġimgħa sakemm ikun hemm fejqa għal Grad ≤ 2 Kompli rucaparib diment li bilirubina tkun $< \text{ULN}$ u l-fosfatażi alkalina tkun $< 3 \times \text{ULN}$ Interrompi t-trattament jekk il-livelli ta' AST/ALT ma jonqsux fi żmien ġimaginej sa-Grad ≤ 2 , imbagħad kompli rucaparib bl-istess doža jew b'dooża mnaqqsa
Grad 4	Interrompi rucaparib sakemm il-valuri jirritornaw għal Grad ≤ 2 ; imbagħad kompli rucaparib bi tnaqqis fid-doža u mmonitorja l-LFTs kull ġimgħa għal 3 ġimħat

Popolazzjonijiet specjali

L-anzjani

Ebda aġġustament mhu rakkomandat fid-doža tal-bidu għall-pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2). Jista' jkun hemm xi sensitività akbar f'xi pazjenti anzjani (≥ 65 sena) għal avvenimenti avversi. Hemm *data* klinika limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doža tal-bidu mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għall-funzjoni tal-fwied u reazzjonijiet avversi. M'hemmx *data* klinika limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (jiġifieri, bilirubina totali > 3 darbiet l-ULN), u għalhekk rucaparib muwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doža tal-bidu mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx *data* klinika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr inqas minn 30 mL/min), u għalhekk rucaparib muwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi. Rucaparib jista' jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jekk il-benefiċċju potenzjali jegħleb ir-riskju. Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għall-funzjoni tal-kliewi u għal reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Rubraca fit-tfal jew fl-adolexxenti li jkollhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hem l-ebda data disponibbli

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rubraca hu għal użu orali u jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Id-doži għandhom jittieħdu madwar 12-il siegħha waħda mill-oħra. Ara sezzjoni 5.2.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġ (Ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet specjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossicietà ematologika

Matul it-trattament b'rucaparib, avvenimenti ta' majelosoppressjoni (anemija, newtropenija,

trombočitopenija) jistgħu jiġu osservati u tipikament jiġu osservati l-ewwel wara 8 sa 10 ġimġħat ta' trattament b'rucaparib. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jiġu mmaniġġjati bi trattament mediku ta' rutina u/jew aġġustament fid-doża għal każijiet aktar severi. Ittestjar tal-ghadd shiħ tad-demm qabel jibda t-trattament b'Rabraca, u kull xahar wara dan, hu rakkommandat. Il-pazjenti m'għandhomx jibdew it-trattament b'Rabraca sakemm ikunu rkupraw mit-tossiċitajiet ematoloġiċi kkawżat mill-kimoterapija preċedenti (\leq CTCAE ta' Grad 1).

Kura ta' appoġġ u linji gwida istituzzjonali għandhom jiġu implementati għall-immaniġġjar ta' ghadd baxx tad-demm għat-trattament tal-anemija u tan-newtropenija. Rubraca għandu jiġi interrott jew id-doża titnaqqas skont Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2), u l-ghadd ta' demm għandu jiġi mmonitorjat kull ġimġha sakemm iseħħi l-irkupru. Jekk il-livelli ma jkunux irkupraw sa CTCAE Grad 1 jew aħjar wara 4 ġimġħat, il-pazjenta għandha tiġi riferuta għand ematoloġista għal aktar investigazzjonijiet.

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta

Sindrome majelodisplastiku/lewkimja majelojde akuta (MDS/AML, Myelodysplastic syndrome/Acute myeloid leukaemia), inkluż każijiet b'rīzultat fatali, gew irrapportati f'pazjenti li rċivew rucaparib. It-tul tat-terapija b'rucaparib f'pazjenti li žviluppaw MDS/AML varja minn inqas minn xaharejn għal madwar 6 snin.

Jekk MDS/AML ikun issuspettat, il-pazjenta għandha tiġi riferuta għand ematoloġista għal aktar investigazzjonijiet, li jinkludu analizi tal-mudullun tal-ghadu u kampjunar tad-demm għaċ-ċitoġenika. Jekk, wara investigazzjoni għal tosseċiċità ematoloġika fit-tul, MDS/AML jiġi kkonfermat, waqqaf Rubraca.

Sensittività għad-dawl

Ġiet osservata sensittività għad-dawl f'pazjenti ttrattati b'rucaparib. Il-pazjenti għandhom jevitaw li jqattgħu il-ħin f'xemx diretta għax dawn jistgħu jinħarqu aktar faċiġment waqt it-trattament b'rucaparib. Meta jkunu barra, il-pazjenti għandhom jilbsu kappell u lbies protettiv, u jużaw sunscreen u lip balm bil-fattur ta' protezzjoni mix-xemx (SLP, sun protection factor) ta' 50 jew aktar.

Tosseċiċtajiet gastrointestinali

Tosseċiċtajiet gastrointestinali (dardir u rimettar) huma rrapportati ta' spiss b'rucaparib, huma generalment ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 jew 2) u jistgħu jiġu mmaniġġjati bi tnaqqis fid-doża (ara Tabella 1) jew l-interruzzjoni tad-doża. Antiemeti, bħal antagonisti ta' 5-HT3, dexamethasone, aprepitant u fosaprepitant jistgħu jintużaw bħala trattament għad-dardir/rimettar u jistgħu wkoll jiġu kkunsidrati għal użu profilattiku (i.e., preventiv) qabel jinbeda Rubraca. Huwa importanti li timmaniġġja dawn l-avvenimenti biex tevita avvenimenti fit-tul jew aktar severi ta' dardir/rimettar li għandhom il-potenzjal li jwasslu għal kumplikazzjonijiet bħal deidratazzjoni jew dħul fl-isptar.

Ostruzzjoni intestinali

Każijiet ta' ostruzzjoni intestinali gew osservati f'pazjenti bil-kanċer tal-ovarji ttrattati b'rucaparib fi provi kliniči; 3.5% tal-pazjenti ttrattati b'rucaparib esperjenzaw avvenimenti serju ta' ostruzzjoni intestinali, b'rīzultat fatali f'pazjent wieħed ittrattat b'rucaparib (inqas minn 0.1%). Il-marda sottostanti jista' jkollha rwol fl-iż-żvilupp ta' ostruzzjoni intestinali f'pazjenti b'kanċer tal-ovarji. F'każ ta' suspect ta' ostruzzjoni intestinali, għandha ssir evalwazzjoni dijanjostika fil-pront u l-pazjent għandu jiġi ttrattat b'mod xieraq.

Tosseċiċità embrijufetali

Rabraca jista' jikkawża hsara fil-fetu meta jingħata lil mara tqila abbaži tal-mekkaniżmu tal-azzjoni tiegħi u riżultati minn studji fuq animali. Fi studju tar-riproduzzjoni tal-annimali, l-ghoti ta' rucaparib lil firien tqal matul il-perjodu tal-organogenesi wassal għal tosseċiċità embrijufetali f'espōzizzjonijiet inferjuri għal dawk f'pazjenti li jircievu d-doża umana rakkomandata ta' 600 mg

darbejn kuljum (ara sezzjoni 5.3).

Tqala/kontraċezzjoni

Nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. Nisa li għandhom potenzjal riproduttiv għandhom jiġu mgħarrfa biex jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 6 xhur wara l-aħħar doža ta' Rubraca (ara sezzjoni 4.6). Huwa rrakkommandat li jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament f'nisa li għandhom potenzjal riproduttiv.

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment “mingħajr sodium”.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq rucaparib

L-enzimi responsabbli għall-metabolizmu ta' rucaparib ma gewx identifikati. Ibbażat fuq *data in vitro*, CYP2D6, u f' grad inqas CYP1A2 u CYP3A4, kienu kapaci jimmətropolizzaw rucaparib. Għalkemm il-metabolizmu tar-rucaparib *in vitro* mmedja permezz ta' CYP3A4 kien miexi bil-mod, ma tistax tiġi eskuża kontribuzzjoni sinifikanti ta' CYP3A4 *in vivo*. Għandha tingħata attenzjoni għall-użu konkomitanti ta' inibituri jew indutturi qawwija in ta' CYP3A4.

In vitro, rucaparib intwera li kien substrat ta' P-gp u BCRP. Jista' jkun hemm effett tal-inibituri ta' P-gp u BCRP fuq rucaparib PK. Għandha tingħata attenzjoni meta rucaparib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija in ta' P-gp.

L-effetti ta' rucaparib fuq prodotti mediċinali oħra

Fi studji dwar l-interazzjonijiet prodott mediċinali f'pazjenti bil-kancer, ġew evalwati l-effetti fl-istat stabbli ta' rucaparib f'doža ta' f'600 mg darbejn kuljum fuq CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP u P-gp b'doži orali waħidhom ta' sondi (probes) sensittivi (kaffeina, S-warfarin, omeprazole, midazolam, rosuvastatin u digoxin, rispettivament). L-effett ta' rucaparib fuq il-farmakokinetika tal-kontraċettiv orali kombinat (ethinylestradiol u levonorgestrel) kien evalwat ukoll. Id-data tissuġġerixxi li rucaparib hu inibitur moderat ta' CYP1A2, u inibitur ħafif ta' CYP2C9, CYP2C19, u CYP3A. Rucaparib jinibixxi wkoll marġinalment il-P-gp u jinibixxi b'mod dghajjef il-BCRP fl-imsaren.

Substrati ta' CYP1A2

Rucaparib ma wera l-ebda effett fuq is-C_{max} tal-kaffeina, filwaqt li żied moderatament l-AUC_{inf} tal-kaffeina bi 2.55 darbiet (90% CI: 2.12, 3.08). Meta jingħataw flimkien prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP1A2, partikularment mediċini li jkollhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż., tizanidine, theophylline), aġġustamenti fid-doža jistgħu jiġu kkunsidrati bbażati fuq monitoraġġ kliniku adattat.

Substrati ta' CYP2C9

Rucaparib żied is-C_{max} ta' S-warfarin b'1.05 darbiet (90% CI: 0.99 sa 1.12) u l-AUC_{0-96 h} b'1.49 darbiet (90% CI: 1.40 sa 1.58), rispettivament. Meta jingħataw flimkien prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP1A2 b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż., warfarin, phenytoin), aġġustamenti fid-doža jistgħu jiġu kkunsidrati, jekk ikunu indikati klinikament. Wieħed għandu juža l-kawtela u jikkunsidra monitoraġġ addizzjonal tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR, International Normalised Ratio) bl-ġħoti fl-istess hin ta' warfarin, u monitoraġġ terapewtiku tal-livell tal-mediċina ta' phenytoin, jekk jintuża fl-istess hin ma' rucaparib.

Substrati ta' CYP2C19

Rucaparib żied is-C_{max} ta' omeprazole b'1.09 darbiet (90% CI: 0.93 sa 1.27) u l-AUC_{inf} b'1.55 darbiet

(90% CI: 1.32 sa 1.83). Ir-riskju għal effett klinikament rilevanti ta' għoti fl-istess ħin ta' inibituri tal-pompa tal-protoni (proton pump inhibitors – PPIs) huwa żgħir probabbilment (ara sezzjoni 5.2). L-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat li hu meħtieg għal prodotti mediciinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' CYP2C19.

Substrati ta' CYP3A

Rucaparib žied is-C_{max} ta' midazolam b'1.13 darbiet (90% CI: 0.95 sa 1.36) u l-AUC_{inf} b'1.38 darbiet (90% CI: 1.13 sa 1.69). Il-kawtela hi rakkomandata meta jingħataw fl-istess ħin prodotti mediciinali li huma substrati ta' CYP3A b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, astemizole, cisapride, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine). Aġġustamenti fid-doża jistgħu jiġu kkunsidrat, jekk indikati klinikament ibbażati fuq reazzjonijiet avversi osservati.

Kontraċettivi orali

Rucaparib žied is-C_{max} ta' ethinylestradiol b'1.09 darbiet (90 % CI: 0.94 sa 1.27) u l-AUC_{last} b'1.43 darbiet (90 % CI: 1.15 sa 1.77). Rucaparib žied is-C_{max} ta' levonorgestrel b'1.19 darbiet (90 % CI: 1.00 sa 1.42) u l-AUC_{last} b'1.56 darbiet (90 % CI: 1.33 sa 1.83). L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal kontraċettivi orali mogħtija flimkien.

Substrati ta' BCRP

Rucaparib žied is-C_{max} ta' rosuvastatin b'1.29 darbiet (90 % CI: 1.07 sa 1.55) u l-AUC_{inf} b'1.35 darbiet (90 % CI: 1.17 sa 1.57). L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal prodotti mediciinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' BCRP.

Substrati ta' P-gp

Rucaparib ma wera l-ebda effett fuq is-C_{max} ta' digoxin, filwaqt li jiżdied marginalment l-AUC_{0-72 h} b'1.20 darbiet (90% CI: 1.12 sa 1.29). L-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat li hu meħtieg għal prodotti mediciinali mogħtija flimkien li huma substrati ta' P-gp.

L-interazzjoni ta' rucaparib ma' enzimi u trasportaturi oħra ġiet evalwata *in vitro*. Rucaparib hu inibitur dghajjef ta' CYP2C8, CYP2D6, u UGT1A1. Rucaparib irreogla 'l isfel CYP2B6 fl-epatoċiti umani f'esponenti klinikament rilevanti. Rucaparib hu inibitur potent i-MATE1 u MATE2-K, inibitur moderat ta' OCT1, u inibitur dghajjef ta' OCT2. Billi l-inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi tista' tnaqqas it-tnejħhiha ta' metformin mill-kliewi u tnaqqas l-assorbiment ta' metformin mill-fwied, għandu jkun kawtela meta metformin jingħata flimkien ma' rucaparib. Ir-rilevanza klinika tal-inibizzjoni UGT1A1 minn rucaparib mhixx ċara. Għandha tingħata attenzjoni meta rucaparib jingħata flimkien ma' substrati UGT1A1 (i.e. irinotecan) lil pazjenti b'UGT1A1*28 (metabolizzatur dghajjef) minħabba žieda potenzjali fl-espożizzjoni ta' SN-38 (il-metabolit attiv ta' irinotecan) u tosċiċitajiet assoċċjati.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex ma joħorġux tqal waqt li jkunu qed jirċievu rucaparib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 xhur wara l-ahħar doża ta' rucaparib (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx data jew hemm data limitata dwar l-użu ta' rucaparib f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni u data ta' qabel l-użu kliniku, rucaparib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Rubraca m'għandux jintuża matul it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieg it-trattament b'rucaparib. Huwa rrakkomandat li jsir test tat-tqal f'nisa li għandhom potenzjal riproduttiv.

Treddigh

M'hemmx studji fuq l-annimali dwar it-tneħħija ta' rucaparib fil-halib tas-sider. Mhux magħruf jekk rucaparib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Rubraca m'għandux jintuża waqt it-treddiġħ.

Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji minn rucaparib fi trabi mredda', it-treddiġħ huwa kontraindikat matul it-trattament b'Rabraca u għal ġimaginej wara d-doża finali (ara sezzjoni 4.3).

Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji minn rucaparib fi trabi mreddgħa, it-treddiġħ huwa kontraindikat waqt it-trattament b'Rabraca u għal ġimaginej wara d-doża finali (ara sezzjoni 4.3).

Fertility

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' rucaparib fuq il-fertility tal-bniedem. Abbaži tal-istudji fuq l-annimali, jista' jkun hemm impatt fuq il-fertility assoċjata mal-użu tar-rucaparib (ara sezzjoni 5.3). Barra minn dan, skont il-mekkaniżmu tal-azzjoni tiegħu, rucaparib jista' jkollu impatt fuq il-fertility tal-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Rabraca għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-kawtela hi rakkodata fis-sewqa jew thaddim ta' magni għall-pazjenti li jirrapportaw għejja, dardir, jew sturdament matul it-trattament b'Rabraca (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' rucaparib huwa bbażat fuq *data* minn 1 594 pazjent fil-provi kliniči f'kanċer tal-ovarji trattati b'monoterapija b'rucaparib. Il-pazjenti kienu esposti għal rucaparib għal medjan ta' 7.4 xhur.

Reazzjonijiet avversi li seħħew f'≥ 20% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib kienu dardir, għejja/astenija, rimettar, anemija, u ġiġi addominali, tibdil fis-sens tat-togħma, żidiet fl-ALT/żidiet fl-AST, tnaqqis fl-apptit, , dijarea, newtropenja u tromboċitopenja. Il-maġgoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu minn ħfief sa moderati (Grad 1 jew 2).

Reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 li seħħew f'> 5% tal-pazjenti kienu anemija (25%), żidiet fl-ALT (11%), newtropenja (10%), għejja/astenija (9%), u tromboċitopenja (7%). L-unika reazzjoni avversa li seħħet fi > 2% tal-pazjenti kienet anemija (5%).

Ir-reazzjonijiet avversi bl-aktar mod komuni li wasslu għal tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża kienu anemija (23%), għejja/astenija (15%), dardir (14%), tromboċitopenja (14%), newtropenja (10%) u żidiet fl-AST/ALT (10%). Reazzjonijiet avversi li wasslu ghall-twaqqif permanenti seħħew fi 15% tal-pazjenti, b'dawk irrapportati bl-aktar mod frekwenti jkunu tromboċitopenja, dardir, anemija, u għejja/astenija.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi elenkata mis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA (SOC, System Organ Class) fil-livell ta' terminu ippreferut. Il-frekwenzi tal-okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000), mhux magħruf

(ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3. Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA

	Reazzjonijiet avversi	
Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Frekwenza tal-gradi kollha ta' CTCAE	Frekwenza ta' CTCAE ta' grad 3 u ogħla
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux spċifikati (inkluži ċesti u polipi)	Komuni Sindrome majelodisplastiku / Lewkimja majelojde akuta ^a	Komuni Sindrome majelodisplastiku / Lewkimja majelojde akuta ^a
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni hafna Anemija ^b , Tromboċitopenija ^b , Newtropenija ^b , Lewkopenija ^b Komuni Limfopenija ^b Newtropenija bid-deni	Komuni hafna Anemija ^b , Newtropenija ^b Komuni Tromboċitopenija ^b , Newtropenija bid-deni, Lewkopenija ^b , Limfopenija ^b
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni Sensittività eċċessiva ^c	Mhux komuni Sensittività eċċessiva ^c
Disturbi fil-metaboliżmu u nnutriżzjoni	Komuni hafna Tnaqqis fl-aptit, Žieda tal-kreatinina fid-demm ^b , Iperkolesterolemija ^b , Komuni Deidratazzjoni	Komuni Tnaqqis fl-aptit, Deidratazzjoni, Iperkolesterolemija ^b , Mhux komuni Žieda tal-kreatinina fid-demm ^b
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna Tibdil fis-sens tat-togħma, Sturdament	Mhux komuni Tibdil fis-sens tat-togħma, Sturdament
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Komuni hafna Qtugħ ta' nifs	Mhux komuni Qtugħ ta' nifs
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna Dardir, Rimettar, Dijarea, Dispepsija, Uġiġħ addominali Komuni Ostruzzjoni intestinali ^d , Stomatite	Komuni Dardir, Rimettar, Dijarea, Uġiġħ addominali, Ostruzzjoni intestinali ^d Mhux komuni Dispepsija, Stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna Żieda falanine aminotransferase, Żieda faspartate aminotransferase Komuni Żieda fit-transaminases ^b	Komuni Żieda falanine aminotransferase, Żieda faspartate aminotransferase Mhux komuni Żieda fit-transaminases ^b
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna Reazzjoni tas-sensittività għad-dawl, Raxx Komuni Raxx makulo-papulari, Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar, Eritema	Mhux komuni Reazzjoni għal fotosensittività, Raxx, Raxx makulopapulari, Sindrome ta' eritrodisestesija palmar-plantar
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna Għeja ^e , Deni	Komuni Għeja ^e Mhux komuni Deni

- a Ir-rata ta' MDS/AML hi bbażata fuq il-popolazzjoni tal-pazjent generali totali ta' 3 025 li rċievew doża waħda ta' rucaparib orali.
- b Tinkludi r-riżultati tal-laboratorju
- c L-avvenimenti li ġew osservati bl-aktar mod komuni jinkludu sensittività eċċessiva, sensittività eċċessiva għall-mediċina u nefha/edema tal-wiċċ u l-ġħajnejn.
- d Tinkludi ostruzzjoni intestinali, ostruzzjoni tal-musrana l-kbira u ostruzzjoni tal-musrana ż-żgħira
- e Tinkludi għeja, astenija u letargija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tossiċità ematoloġika

Reazzjonijiet avversi ematoloġici tal-Gradi CTCAE kollha ta' anemija, tromboċitopenija u newtropenija, ġew irrapprtati fi 46%, 26% u 21% tal-pazjenti, rispettivament. L-anemija u t-tromboċitopenija wasslu għat-twaqqif f'2% u 1% tal-pazjenti, rispettivament. Reazzjonijiet avversi ta' CTCAE Grad 3 jew oħħla seħħew fi 25% (anemija), 10% (newtropenija) u 7% (tromboċitopenija) tal-pazjenti. Il-ħin tal-bidu għar-reazzjonijiet avversi ta' majelosoppressjoni ta' Grad 3 jew oħħla kien generalment aktar tard fit-trattament (wara xahrejn jew aktar). Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Sindrome majelodisplastiku/Lewkimja majelojde akuta

MDS/AML huma reazzjonijiet avversi serji li jseħħu b'mod mhux komuni (0.5%) f'pazjenti fuq it-trattament u matul il-perjodu ta' follow-up ta' 28 jum, u b'mod komuni (1.1%) għall-pazjenti kollha matul il-perjodu ta' follow-up fit-tul tas-sigurtà (ir-rata hi kkalkulata skont il-popolazzjoni totali tas-sigurtà ta' 3 025 pazjent esposti għal mill-inqas doža waħda ta' rucaparib orali fl-istudji kliniči kollha). Fl-istudji kollha ikkontrollati bil-plaċebo ta' Fażi 3 ARIEL3 u ATHENA-MONO, l-inċidenza ta' MDS/AML matul it-terapija f'pazjenti li rċievew rucaparib kienet ta' 1.6% u 0.5%, rispettivament. Għalkemm ma gie rrappurtat l-ebda każ matul it-terapija f'pazjenti li rċievew plaċebo, ġew irrapprtati sitt każijiet f'pazjenti ttrattati bi plaċebo matul il-perjodu ta' follow-up fit-tul tas-sigurtà. Il-pazjenti kollha kellhom fatturi potenzjali li jikkontribwixxu għall-iżvilupp ta' MDS/AML; fil-każijiet kollha, il-pazjenti kienu rċiev korsijiet ta' kimoterapija preċedenti li kien fihom il-platinum u/jew mediċini ohra li jagħmlu ħsara lid-DNA. Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Tossiċitajiet gastrointestinali

Rimettar u dardir ġew irrapprtati fi 37% u f'68% tal-pazjenti, rispettivament u generalment kienu ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 sa 2). Uġiġħ addominali (termini kombinati uġiġħ addominal, uġiġħ addominali fil-parti t'isfel, uġiġħ addominali fil-parti ta' fuq) ġie rrappurtat f'39% tal-pazjenti ttrattati b'rucaparib, iż-żda kien ukoll komuni ħafna (34 %) f'pazjenti tal-plaċebo, li aktarx kien assoċjat ma' marda sottostanti. Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Sensittività għad-dawl

Is-sensittività għad-dawl kienet irrapprtata f'10% tal-pazjenti bħala reazzjoni tal-ġilda ta' grad baxx (CTCAE Grad 1 jew 2) u minn 0.2% tal-pazjenti bħala reazzjoni ta' \geq CTCAE Grad 3. Għall-mitigazzjoni tar-riskju u mmaniġġjar, ara sezzjoni 4.4.

Żieda fis-serum aminotransferases (AST/ALT)

Avvenimenti relatati ma' żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) kienu osservati f'39% (il-gradi kollha) u 10 % (\geq CTCAE Grad 3) tal-pazjenti. Dawn l-avvenimenti seħħew fi żmien l-ewwel fit-ġimħat tat-trattament b'rucaparib, kienu riversibbli, u rari kienu assoċjati ma' żidiet fil-bilirubina. Żieda fl-ALT kienet osservata f'37% (il-gradi kollha) u 10% (\geq CTCAE Grad 3) tal-pazjenti, zieda fl-AST f'33% (il-gradi kollha) u 3% (\geq CTCAE Grad 3) tal-pazjenti. L-ebda avveniment ma ssodisfa l-kriterji ta' Hy's Law għal koriment fil-fwied indott mill-mediċina. Iż-żidiet fl-ALT/AST jistgħu jkunu meħtieġa li jiġu mmaniġġjati b'interruzzjoni fit-trattament u/jew tnaqqis fid-doža kif deskritti f'Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). Ħafna mill-pazjenti setgħu jkomplu rucaparib bi jew mingħajr modifika fit-trattament mingħajr rikorrenza ta' anomalitajiet LFT ta' Grade ≥ 3 .

Židiet tal-kreatinina fis-serum

Židiet fil-kreatinina fis-serum, predominantement minn ħfief sa moderati (CTCAE Grad 1 jew 2), kienu osservati fi 17% tal-pazjenti fi żmien l-ewwel ftit ġimġħat tat-trattament b'rucaparib. 0.6% tal-pazjenti rrappurtaw reazzjoni ta' CTCAE Grad 3. Iż-židiet tal-kreatinina bit-trattament ta' rucaparib jistgħu jkunu minħabba l-inibizzjoni tat-trasportaturi renali MATE1 u MATE2-K (ara sezzjoni 4.5). Dawn iż-židiet fil-kreatinina tas-serum kieno klinikament asintomatici.

Anzjani

F'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena, ždiedu l-frekwenzi ta' xi reazzjonijiet avversi: žieda fil-kreatinina fid-demm (33%), sturdament (19%), ħakk (16%), u indeboliment tal-memorja (4%) kieno ogħla milli f'pazjenti li kellhom < 75 sena (16%, 14%, 11% u 1%, rispettivament).

Pazjenti b'Indeboliment tal-Kliewi

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (CLcr ta' 30-59 mL/min), il-frekwenzi ta' xi reazzjonijiet avversi ta' severità ta' Grad 3 jew ogħla ždiedu: anemija (34%), newtropenija (13%), tromboċitopenija (12%), għeja/astenija (12%) u AST/ALT kombinati ždiedu (12%) kieno ogħla milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (CLcr > 90 mL/min) (23%, 8%, 5%, 7% u 7%, rispettivament).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar ebda studju biex jinvestiga l-farmakokinteika ta' rucaparib f'pazjenti pedjatriċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament spċificu fil-każ ta' doża eċċessiva ta' Rubraca, u s-sintomi ta' doża eċċessiva mhumiex stabiliti. F'każ ta' doża eċċessiva ssuspettata, it-tobba għandhom isegwu miżuri generali ta' appoġġ, u għandhom jittrattaw skont is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastici oħrajn, Kodiċi ATC: L01XK03

Mekkaniżmu ta' azzjoni ueffetti farmakodinamiċi

Rucaparib hu inibitur tal-enzimi poly(ADP-ribose) polymerase (PARP), li jinkludu PARP-1, PARP-2, u PARP-3, li għandhom rwol fit-tiswija tad-DNA. Studji *in vitro* wrew li čitotissiċċità indotta minn rucaparib tinvolvi l-inibizzjoni tal-attività enzimatika ta' PARP u l-intrapolament tal-kumplessi PARP-DNA, li jirriżulta f'żieda fil-ħsara lid-DNA, apoptoži, u l-mewt taċ-ċelluli.

Intwera li Rucaparib għandu attivitā kontra tumur *in vitro* u *in vivo* f'ravez ta'ċelluli b'mutazzjoni ta' BRCA permezz ta' mekkaniżmu magħruf bħala letalitā sintetika, li fih it-telf ta' żewġ passaġġi ta' tiswija tad-DNA hu meħtieġ għall-mewt taċ-ċelluli. Ġiet osservata žieda fiċ-ċitotissiċċità indotta minn rucaparib u fl-attività kontra t-tumur f'linji ta' ċcelluli tat-tumur b'defiċjenza f'BRCA1/2 u f'geni oħra ta' tiswija tad-DNA. Rucaparib intwera li jnaqqas it-tkabbir tat-tumur f'mudelli xenograft tal-ġurdien tal-kanċer tal-bniedem bi jew mingħajr defiċjenzi f'BRCA.

Effikaċċja klinika

Trattament ta' manteniment tal-ewwel għażla ta' kancер tal-ovarji avvanzat

L-effikaċċja ta' rucaparib ġiet evalwata f'ATHENA, prova ta' Fażi 3 multiċentrika u double-blind li fiha ġew irreggistrati 538 pazjent b'kancер avvanzat tal-ovarji (EOC), tat-tubi fallopjani (FTC), jew kancер primarju tal-peritoneal (PPC) li kienu f'rispons ghall-kimoterapija tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinu u l-kirurgija. Ir-rispons kien definit bhala l-ebda evidenza ta' progressjoni tal-marda radjologikament jew permezz ta' żieda fi CA-125 (skont il-linji gwida tal-Intergroup tal-Kancér Ĝinekologiku (GCIG, Gynecological Cancer Intergroup)) fi kwalunkwe ħin matul it-trattament tal-ewwel għażla; u jew l-ebda evidenza ta' marda li tista' titkejjel minn RECIST v1.1, jekk ikun hemm tneħħija shiħa wara l-kirurgija, jew rispons (shiħ jew parżjali) jekk il-marda li setgħet titkejjel kienet preżenti wara l-kirurgija u qabel il-kimoterapija, jew rispons ta' CA-125 skont GCIG jekk il-marda li ma tistax titkejjel kienet preżenti fl-istess sitwazzjoni.

Il-pazjenti kollha kienu rċivew 4 sa 8 čikli ta' trattament bi platinu-doublet (inkluži ≥ 4 čikli ta' kombinazzjoni ta' platinu/taxane). It-trattament b'bevacizumab kien permess matul il-kimoterapija tal-ewwel għażla, iż-żda mhux matul it-trattament ta' manteniment b'rucaparib. Il-pazjenti kollha ntgħażlu b'mod każwali fi żmien 8 ġimħat mill-ewwel jum tal-aħħar čiklu ta' kimoterapija.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (4.1) biex jirċievu jew pilloli ta' rucaparib 600 mg oralment darbtejn kuljum (n=427) jew placebo (n=111). It-trattament kompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tħalliżi mhux aċċettabbli jew sa sentejn. L-ġħażla każwali kienet stratifikata skont l-istatus tal-marda wara l-kimoterapija (marda residwa vs. marda mhux residwa), iż-żmien tal-kirurgija (kirurgija primarja vs kirurgija sekondarja bejn il-korsijiet tal-kimoterapija), u status tal-bijomarkatur. L-istatus tal-bijomarkatur kien determinat bl-użu tat-test tad-defiċjenza tar-rikombinazzjoni omologa (HRD, homologous recombination deficiency) fejn bijomarkatur-pozittiv kien tumur b'HRD definit skont il-preżenza ta' mutazzjoni BRCA (tBRCA) ta' tumur b'effett ta' hsara jew wild type ta' tBRCA (tBRCAwt)/telfien ġenomiku għoli ta' eterożigożit (LOH^{high}), u bijomarkatur-negattiv kien tumur mingħajr HRD, definit minn tBRCAwt/LOH baxx ġenomiku (LOH^{low}).

Ir-riżultat magħġuri tal-effikaċċja kien sopravivenza mingħajr progressjoni kif evalwata mill-investigatur (invPFS, investigator-assessed progression-free survival) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) verżjoni 1.1. Il-punti finali tal-effikaċċja sekondarja ewlenin kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS, overall survival) u rrata ta' rispons oggettiv (ORR, objective response rate) skont RECIST verżjoni 1.1. L-ittestjar ta' invPFS, OS u ORR twettaq b'mod ġerarkiku: l-ewwel fil-Grupp tal-HRD, imbagħad fil-popolazzjoni ITT. Iż-żmien mill-ġħażla każwali sat-tieni progressjoni jew mewt (PFS2), kien kejl ta' riżultat addizzjonali.

L-età medjana tal-pazjenti trtratti b'rucaparib kienet ta' 61 sena (medda: 30 sa 83) u 62 sena (medda: 31 sa 80) fost pazjenti fuq il-placebo. L-istatus tal-prestazzjoni skont il-Grupp tal-Onkologija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) kien 0 f'69% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib u 68% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-placebo. Mill-538 pazjent magħżula b'mod każwali għal rucaparib jew placebo, 75% kellhom marda tal-Istadiju III FIGO u 25% kellhom marda tal-Istadiju IV, u 16% kienu f'rispons shiħ għall-kors ibbażat fuq il-platinu l-aktar riċenti. Mill-538 pazjent magħżula b'mod każwali għal rucaparib jew placebo, 78% kellhom EOC, 13% kellhom FTC u 9% kellhom PPC, il-maġġoranza tal-pazjenti ($> 90\%$) kellhom tumuri b'istologija seruża. Fil-popolazzjoni ITT, il-pazjenti rċivew medjan ta' 6 čikli ta' kimoterapija bil-platinu-doublet u 17.8% tal-pazjenti kienu rċivew bevacizumab matul il-kimoterapija tal-ewwel għażla. Il-kirurgija primarja bejn il-korsijiet tal-kimoterapija twettqet f'48.1% tal-pazjenti, u 51.9% tal-pazjenti għaddew minn kimoterapija neo-adjuvant segwita minn kurugija bejn il-korsijiet tal-kimoterapija.

B'mod globali, 43% kellhom HRD (21% kellhom mutazzjoni ta' tBRCA b'effetti ta' hsara u 22% kellhom tBRCA^{wt} / LOH^{high}), 44% kienu negattivi għal HRD (tBRCA^{wt} / LOH^{low}), u 12% kellhom status ta' HRD mhux magħruf.

ATHENA were titjib statistikament sinifikanti f'invPFS għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal

rucaparib meta mqabbel ma' plaċebo fil-Grupp tal-HRD u fil-Popolazzjoni ITT. Ir-riżultati għal invPFS bi jew mingħajr ċensura għal trattament kontra l-kancer ġdid u żjarat maqbūza kienu konsistenti. Ir-riżultati tal-effikaċċja huma pprezentati f'Tabella 4 u Figuri 1 u Figuri 2.

Tabella 4. Ir-Riżultati tal-Effikaċja – ATHENA (Evalwazzjoni tal-Investigatur)

	Grupp tal-HRD ^a		Popolazzjoni ITT ^b	
	Rubraca (n = 185)	Plaċebo (n = 49)	Rubraca (n = 427)	Plaċebo (n = 111)
Avvenimenti PFS ^c , n (%)	80 (43.2)	31 (63.3)	230 (53.9)	78 (70.3)
PFS medjan f'xhur (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)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.47 (0.31, 0.72)		0.52 (0.40, 0.68)	
valur- <i>P</i> ^d	0.0005		< 0.0001	
Avvenimenti OS ^e , n (%)	46 (24.9)	12 (24.5)	144 (33.7)	42 (37.8)
OS medjan f'xhur	NR	NR	NR	46.2
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.84 (0.44, 1.58)		0.83 (0.58, 1.17)	
valur- <i>P</i> ^d	0.5811		0.2804	

a Jinkludi l-pazjenti kollha b'mutazzjoni ta' tBRCA b'effetti ta' hsara (N=115) jew tBRCAwt / LOH^{high} (N=119).

b Il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali.

Iż-żmien ta' segwitu medjan kien ta' 26 xahar kemm ghall-fergha ta' rucaparib u kemm għal tal-pläċebo.

Il-valur p' huwa bbażat fuq it-test logrank stratifikat.

Fiż-żmien meta saret it-tieni analīži interim, id-data OS ma kinxix matura (35% tal-pazjenti kienu mietu);

NR: Mhux Miksub.

NR: Mhux Miksub.

Figura 1. Kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni f'ATHENA kif Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni ITT

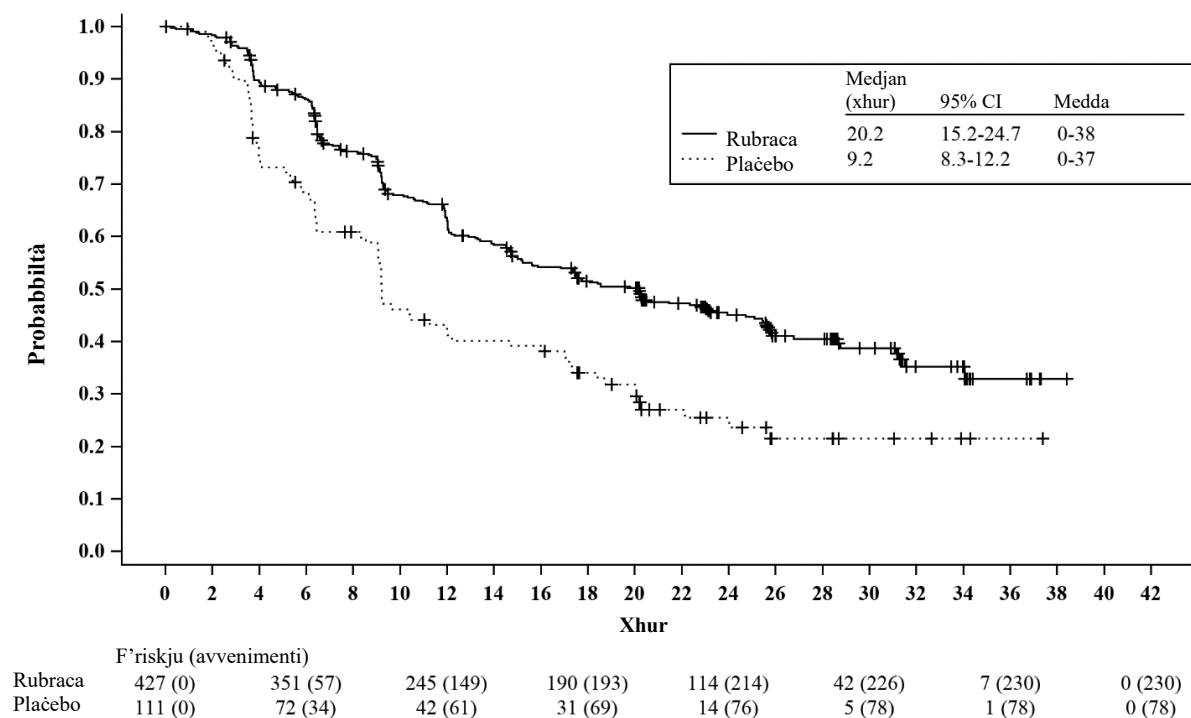
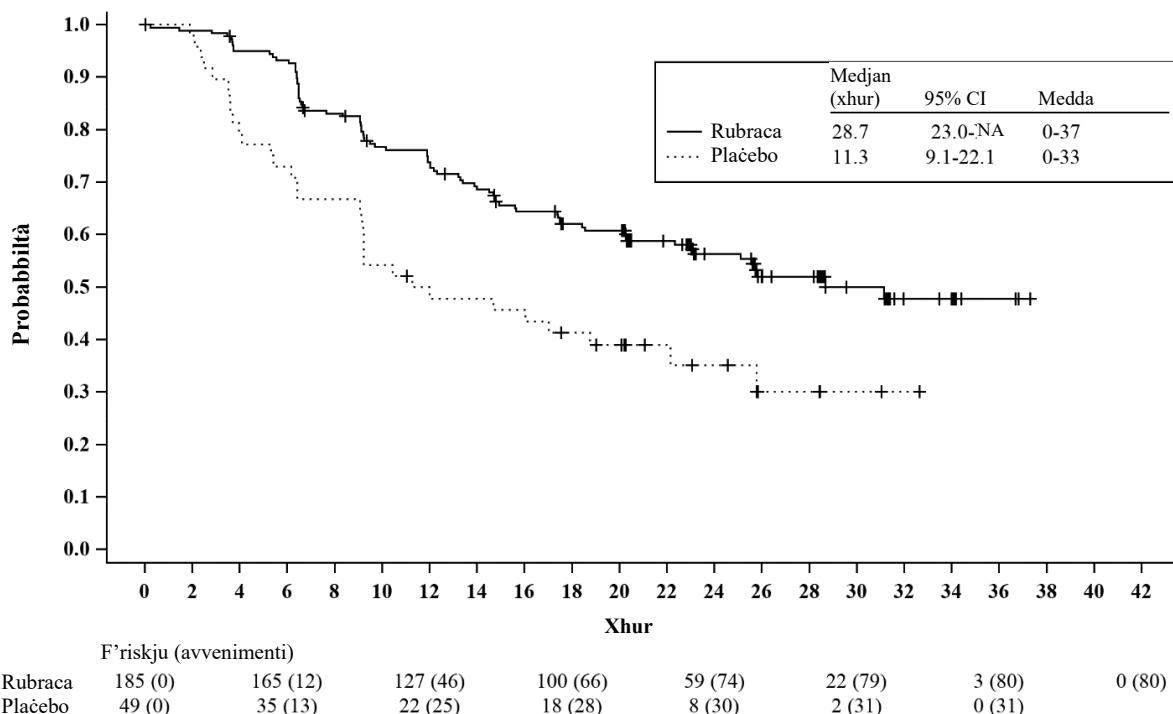


Figura 2. Kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni f'ATHENA kif Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni tal-HRD



Analizi ta' sottogruppi (evalwazzjoni ta' investigatur tal-PFS)

Fi ħdan il-popolazzjoni tal-HRD, ġie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.40 (95% CI [0.21, 0.75]) fis-sottogrupp ta' pazjenti b'mutazzjoni ta' tBRCA (n=115). Fit-sottogrupp ta' non-tBRCA LOH^{high} (n=119), ġie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.58 (95% CI [0.33, 1.01]). Fis-sottogrupp negattiv għal HRD (n=238), ġie osservat proporzjon ta' periklu ta' 0.65 (95% CI [0.45, 0.95]).

Kura ta' manteniment ta' kanċer tal-ovarji rikorrenti

L-effikaċja ta' rucaparib ġiet investigata f'ARIEL3, prova klinika double-blind, multiċentrika li fiha 564 pazjent b'EOC, FTC jew PPC rikorrenti li kienu f'rispons għal kimoterapija bbażata fuq il-platinum ġew randomizzati (2:1) biex jirċievu Rubraca pilloli 600 mg mill-ħalq darbtejn kuljum (n=375) jew plaċebo (n=189). It-trattament kompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Il-pazjenti kollha kienu kisbu respons (shiħ jew parżjali) għall-kimoterapija l-aktar riċenti tagħhom ibbażata fuq il-platinum u l-antiġen 125 tal-kanċer (CA-125) tagħhom kien taħt il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN). Il-pazjenti ġew randomizzati fi żmien 8 ġimġħat minn meta temmew il-kimoterapija li fiha l-platinu u ma ġie permess l-ebda trattament ta' manteniment ta' intervent. Il-pazjenti ma setgħux jirċievu rucaparib jew terapija preċedenti oħra b'inhibitur PARP. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata mill-ahjar respons għall-ahħar terapija bil-platinum (shiħ jew parżjali), żmien għall-progressjoni wara t-terapija ta' qabel tal-ahħar bil-platinum, (6 sa ≤ 12-il xahar u > 12-il xahar), u status tal-bijomarkatur tat-tumur (tBRCA, defiċjenza ta' rikombinazzjoni omologa mhux BRCA [nbHRD] u negattiv għall-bijomarkatur).

Ir-riżultat primarju tal-effikaċja kien invPFS kif evalwata RECIST verżjoni 1.1 (v1.1). Il-PFS kif evalwata minn reviżjoni ta' radjologija indipendentni blinded (IRR) kienet ir-riżultat tal-effikaċja sekondarja ewlenija. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS, *overall survival*).

L-età medja kienet 61 sena (medda: 36 sa 85 sena); hafna mill-pazjenti kien Bojod (80%); u kollha kellhom stat tal-prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1. It-tumur primarju f'ħafna mill-pazjenti kien ovariku (84%); hafna mill-pazjenti (95%) kellhom istologija seruža u 4 % tal-pazjenti rrappurtaw istologija endometrijojda. Il-pazjenti kollha kienu rċievew tal-inqas żewġ kimoterapiji preċedenti

bbażati fuq il-platinum (medda: 2 sa 6) u 28% tal-pazjenti kienu rċivew tal-inqas tliet kimoterapiji preċedenti bbażati fuq il-platinum. Total ta' 32 % tal-pazjenti kienu f'rispons shih (CR) għall-aktar terapija riċenti tagħhom. L-intervall mingħajr progressjoni għal terapija bil-platinum ta' qabel tal-ahħar kien 6-12-il xahar f'39 % tal-pazjenti u >12-il xahar f'61 %. Terapija b'bevacizumab preċedenti giet irrapportata għal 22 % tal-pazjenti li rċivew rucaparib u 23 % tal-pazejnti li rċivew il-plaċebo. Id-demografici, il-karatteristici tal-marda fil-linjal bażi, u storja ta' trattament preċedenti kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-partijiet ta' rucaparib u plaċebo.

L-ebda pazjent ma rċieva trattament preċedenti b'inhibitur PARP. B'dan il-mod, l-effikaċja ta' Rubraca fil-pazjenti li rċivew trattament preċedenti b'inhibitur PARP fl-ambjent tal-manteniment, ma ġietx investigata u ma tistax tiġi estrapolata mid-data disponibbli.

Il-kampjuni tat-tessut tat-tumur ghall-pazjenti kollha (N=564) gew ittestjati centralment sabiex jiġi ddeterminat status pozittiv għal HRD (kif definita mill-preżenza ta' mutazzjoni ta' BRCA tat-tumur [tBRCA] deleterjuża jew telf ġenomiku għoli ta' eterožigożità). Il-kampjuni tad-demm għal 94 % (186/196) għal pazjenti tBRCA gew evalwati permezz ta' test tal-BRCA fil-linjal ġerminali tad-demm (gBRCA) centrali. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, 70 % (130/186) tal-pazjenti tBRCA kellhom mutazzjoni gBRCA u 30 % (56/186) kellhom mutazzjoni BRCA somatika.

L-istudju ARIEL3 laħaq il-punt finali primarju tiegħu u wera titjib statistikament sinifikanti fl-invPFS għal pazjenti randomizzati għal rucaparib meta mqabbel ma' plaċebo fil-popolazzjoni ITT u fil-gruppi HRD u tBRCA. L-evalwazzjoni tal-IRR għall-popolazzjoni ITT appogġġat l-end-point primarju. Ir-riżultati tal-PFS huma miġbura fil-qosor f'Tabbera 5 u Figura 3.

Tabbera 5. ARIEL3 Riżultati tal-Effikaċja (Sommarju tar-Riżultat Oġgettiv Primarju: PFS)

Parametru	Evalwazzjoni mill-Investigatur		IRR	
	Rucaparib	Plaċebo	Rucaparib	Plaċebo
Il-popolazzjoni ITT^a				
Pazjenti, n	375	189	375	189
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	234 (62%)	167 (88%)	165 (44%)	133 (70%)
PFS, medjana f'xhur (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)	
valur p ^b	< 0.0001		< 0.0001	
Grupp HRD^c				
Pazjenti, n	236	118	236	118
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	134 (57%)	101 (86%)	90 (38%)	74 (63%)
PFS, medjana f'xhur (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)	
valur p ^b	< 0.0001		< 0.0001	
Grupp tBRCA^d				
Pazjenti, n	130	66	130	66
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	67 (52%)	56 (85%)	42 (32%)	42 (64%)
PFS, medjana f'xhur (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)	
valur p ^b	< 0.0001		< 0.0001	
Grupp mhux BRCA LOH+				
Pazjenti, n	106	52	106	52
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	67 (63%)	45 (87%)	48 (45%)	32 (62%)
PFS, medjana f'xhur (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)	
valur p ^b	< 0.0001	0.0135	
Grupp mhux BRCA LOH-			
Pazjenti, n	107	54	107
Avvenimenti ta' PFS, n (%)	81 (73%)	50 (93%)	63 (59%)
PFS, medjana f'xhur (95% CI)	6.7 (5.4, 9.1)	5.4 (5.3, 7.4)	8.2 (5.6, 10.1)
HR (95% CI)	0.58 (0.40, 0.85)	0.47 (0.31, 0.71)	
valur p ^b	0.0049	0.0003	

a Il-pazjenti randomizzati kollha.

b Valur p miż-żewġ nahat

c HRD tinkludi l-pazjenti kollha b'mutazzjoni BRCA fil-linja ġerminali deleterjuža jew somatika jew mhux tBRCA b'telf ġenomiku għoli ta' eterožigożit, kif iddeterminat mill-assaqgħ tal-prova klinika (CTA).

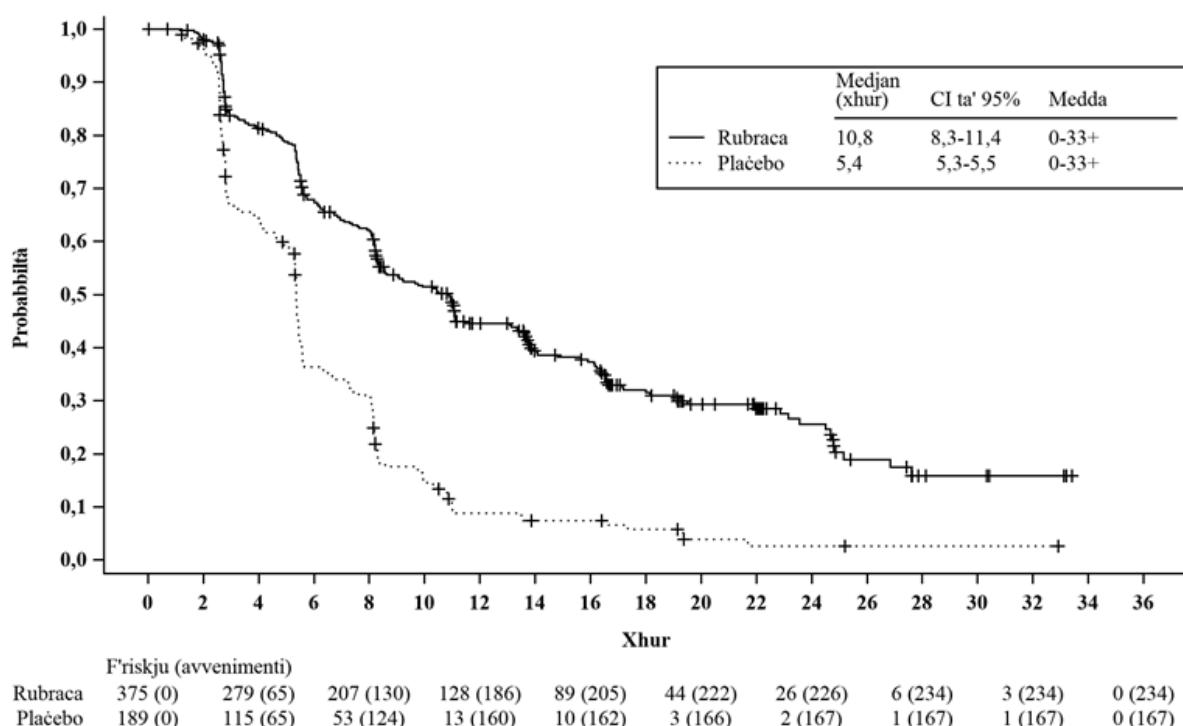
d tBRCA tinkludi l-pazjenti kollha b'mutazzjoni BRCA fil-linja ġerminali deleterjuža jew somatika, kif iddeterminat mis-CTA.

HR: Proporjon ta' periklu. Valur <1 jiffavorixxi rucaparib.

NA: Mhux Miksub

CI: Intervall ta' kufidenza

Figura 3. Kurvi ta' Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni f'ARIEL3 kif Evalwata mill-Investigatur: Popolazzjoni ITT



Fl-analizi finali tal-OS (maturità ta' 70%) il-Proporzjon ta' Periklu (HR, *Hazard Ratio*) kien ta' 1.00 (CI ta' 95%: 0.81, 1.22; medjan 36 xahar għal rucaparib vs 43.2 xhur għall-plaċebo) għall-popolazzjoni ITT. Għas-sottogruppi HRD u tBRCA l-HRs irrappurtati kienu ta' 1.01 (CI ta' 95%: 0.77, 1.32; medjan 40.5 xhur għal rucaparib vs 47.8 xhur għall-plaċebo) u 0.83 (CI ta' 95%: 0.58, 1.19; medjan 45.9 xhur għal rucaparib vs 47.8 xhur għall-plaċebo), rispettivament. F'analizi esploratorja ta' sottogrupp ta' pazjenti mingħajr mutazzjoni tBRCA (sottopolazzjonijiet mhux imdaħħla, mhux tBRCA [LOH+, LOH-, LOH mhux magħruf]), l-HR għall-OS kien ta' 1.084 (CI ta' 95%: 0.841, 1.396; medjan 32.2 xhur għal rucaparib vs 38.3 xhur għall-plaċebo). Is-segwitu medjan tas-sopravivenza għall-pazjenti kollha kien ta' 77 xahar (6.4 snin) b'medda ta' jumejn sa 93 xahar (7.6 snin).

Fiż-żmien tal-analiżi finali, 89% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kienu rċevew mill-inqas trattament sussegwenti wieħed, li minnhom 46% irċevew inibitur ta' PARP. Fil-grupp ta' ručaparib, 78% tal-pazjenti kienu rċevew mill-inqas trattament sussegwenti wieħed.

Elettrofizjologija kardijaku

L-analiżi tal-prolongazzjoni tal-konċentrazzjoni-QTcF saret bl-użu ta' *data* minn 54 pazjent b'tumur solidu li nghataw doži kontinwi ta' ručaparib li varjaw minn 40 mg darba kuljum għal 840 mg darbtejn kuljum (1.4 darbiet tad-doža rakkomandata approvata). F' C_{max} fi stat fiss medju pprevedut wara 600 mg ručaparib darbtejn kuljum, iż-żieda proġettata tal-QTcF mil-linja baži kienet ta' 11.5 msec CI: 8.77 sa 14.2 msec. Għaldaqstant, ir-riskju għal żieda klinikament sinifikanti fil-QTcF mil-linja baži (i.e. > 20 msec) huwa baxx.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzja Ewropea ghall-Medicini irrinunzzjat ghall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Rabraca f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tal-ovarji (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponenti ta' ručaparib fil-plažma, kif imkejla mis- C_{max} u l-AUC, kienu bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doža f'doži evalwati (40 sa 500 mg kuljum, 240-840 mg darbtejn kuljum). L-istat fiss inkiseb wara ġimħa ta' dožaġġ. Wara doži ripetuti darbtejn kuljum, l-akkumulazzjoni bbażata fuq l-AUC varjat minn 3.5 sa 6.2 darbiet.

Assorbiment

F'pazjenti bil-kanċer wara li hadu ručaparib 600 mg darbtejn kuljum, il-medja tas- C_{max} kienet 1940 ng/mL u l-AUC_{0-12h} kien 16900 h·ng/mL b' T_{max} ta' 1.9 sīgħat. Il-medja tal-bijodisponibilità orali assoluta wara doža orali waħda ta' 12 sa 120 mg ta' ručaparib kienet 36%. Il-bijodisponibilità orali assoluta f'doža ta' 600 mg ma ġietx stabilita. F'pazjenti bil-kanċer wara ikla b'ammont għoli ta' xaham, is- C_{max} żidet b'20%, l-AUC_{0-24h} żidet bi 38%, u t- T_{max} kien ittardjat bi 2.5 sīgħat, meta mqabbla ma' dožaġġ li nghata f'kundizzjonijiet ta' sawm. L-effett tal-ikel fuq il-PK ma kienx ikkunsidrat klinikament sinifikanti. Rubraca jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Distribuzzjoni

It-twaħħil *in vitro* mal-proteini ta' ručaparib hu 70.2% fil-plažma umana f'livelli ta' konċentrazzjoni terapewtiċi. Ručaparib tqassam preferenzjalment liċ-ċelluli tad-demm ħomor bi proporzjon ta' konċentrazzjoni demm-plažma ta' 1.83. F'pazjenti bil-kanċer, ručaparib kelli volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss ta' 113 L sa 262 L wara doža waħda għol-vini ta' 12 mg sa 40 mg ta' ručaparib.

Bijotrasformazzjoni

In vitro, ručaparib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP2D6, u fi grad inqas minn CYP1A2, u CYP3A4. F'analizi ta' PK tal-popolazzjoni ma ġiet osservata l-ebda differenza PK klinikament rilevanti fost pazjenti b'fenotipi differenti ta' CYP2D6 (inkluži metabolizzaturi dghajfa, n=9; metabolizzaturi medji, n=71; metabolizzaturi normali, n=76; u metabolizzaturi ultrarapidi, n=4) jew pazjenti b'fenotipi differenti ta' CYP1A2 (inkluži metabolizzaturi normali, n=28; iperindutturi, n=136). Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minħabba r-rappreżentazzjoni limitata ta' xi fenotipi tas-sottograpp.

Wara l-ghoti ta' doža orali waħda ta' [¹⁴C]-ručaparib lil pazjenti b'tumuri solidi, ručaparib mhux mibdul ammonta għal 64.0 % tar-radjuattività fil-plažma. L-ossidazzjoni, in-N-demethylation, in-N-methylation, il-glukoronidazzjoni, u n-N-formylation kienu l-passaġġi metabolici maġġuri għal ručaparib. L-aktar metabolit abbundanti kien M324, prodott ta' demainazzjoni ossidattiva ta'

rucaparib, li ammonta għal 18.6 % tar-radjuattività fil-plažma. *In vitro*, M324 kien tal-inqas 30 darba inqas qawwi minn rucaparib kontra PARP-1, PARP-2, u PARP-3. Metaboliti minuri oħra ammontaw għal 13.8 % tar-radjuattività fil-plažma. Rucaparib ammonta għal 44.9 % u 94.9 % tar-radjuattività fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament, filwaqt li M324 ammonta għal 50.0 % u 5.1 % tar-radjuattività fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament.

Eliminazzjoni

It-tnejħħija varjat minn 13.9 sa 18.4 L/siegħa, wara doża waħda ġol-vini ta' rucaparib 12 mg sa 40 mg. Wara l-ghoti ta' doża orali waħda ta' [¹⁴C]-rucaparib 600 mg lill-pazjenti, l-irkupru medju globali tar-radjuattività kien 89.3 %, bi rkupru medju ta' 71.9 % fl-ippurgar u 17.4 % fl-awrina b'288 siegħa wara d-doża. Disghin fil-mija tal-irkupru fl-ippurgar osservat inkiseb fi żmien 168 siegħa wara d-doża. Il-medja tal-half-life ($t_{1/2}$) ta' rucaparib kienet 25.9 sigħat.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediciinali

In vitro, intwera li rucaparib hu substrat ta' P-gp u BCRP, iżda mhux substrat tat-trasportaturi tal-assorbiment renali OAT1, OAT3, u OCT2, jew trasportaturi epatiċi OAPT1B1 u OATP1B3. L-effett tal-inhibituri ta' P-gp u BCRP fuq il-PK rucaparib ma jistax jiġi eskuż.

In vitro, rucaparib inibixxa b'mod riversibbli lil CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, u CYP3A, u fi grad inqas lil CYP2C8, CYP2D6, u UGT1A1. Rucaparib induċa lil CYP1A2 u rregola 'l isfel CYP2B6 u CYP3A4 fl-epatoċċi umani f'esponenti klinikament rilevanti.

In vitro, rucaparib hu inibitur potent i ta' MATE1 u MATE2-K, inibitur moderat ta' OCT1, u inibitur dgħajnejf ta' OCT2. F'esponenti kliniči, rucaparib ma jinibixx il-bile salt export pump (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3. Jista' jkun hemm inibizzjoni ta' MRP4 minn rucaparib fl-espożizzjonijiet kliniči. Ma ġiet osservata l-ebda interazzjoni ma' MRP2 jew MRP3 *in vitro* fl-esponent kliniku ta' rucaparib, madankollu, attivazzjoni u inibizzjoni bifażiċi ħief ta' MRP2 u inibizzjoni dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' MRP3, ġew osservati f'konċentrazzjoni ogħla mis-C_{max} ta' rucaparib fil-plažma. Ir-rilevanza klinika ta' interazzjoni ma' MRP2 u MRP3 fl-imsaren mhijiex magħrufa. *In vitro*, rucaparib hu inibitur tat-trasportaturi tal-effluss BCRP u P-gp. Ma ġiet osservata l-ebda inibizzjoni sinifikanti ta' P-gp *in vivo* (sezzjoni 4.5).

L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni ssuġġeriet li l-użu konkomitanti ta' PPIs x'aktarx li ma jkollhiex impatt klinikament sinifikanti fuq il-PK tar-rucaparib. Wieħed ma jistax jagħmel konklużjoni skjetta fir-rigward tal-effett tal-ghoti flimkien ta' rucaparib u PPIs minħabba li l-livell tad-doża u l-ħin tal-ghoti ma ġewx iddokumentati fid-dettall għall-PPIs.

Farmakokinetika f'popolazzjoniċċi specifici

Età, razza, u piż tal-ġisem

Ibbażat fuq analiżi PK tal-popolazzjoni, ma ġew identifikati l-ebda relazzjoniċċi klinikament sinifikanti bejn l-esponent imbassar fl-istat fiss u l-età, ir-razza, u l-piż tal-ġisem tal-pazjent. Il-pazjenti inkużi fl-istudju dwar il-PK tal-popolazzjoni kellhom minn 21 sa 86 sena (58% kellhom < 65 sena, 31% kellhom 65-74 sena, u 11% kellhom > 75 sena), 82% kienu Kawkasi, u kellhom piżiġiet tal-ġisem bejn 41 u 171 kg (73% kellhom piż tal-ġisem ta' > 60 kg).

Indeboliment tal-fwied

Twettqet analiżi PK popolazzjoni biex tevalwa l-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq it-tnejħħija ta' rucaparib f'pazjenti li kienu qed jirċievu rucaparib 600 mg darbtejn kuljum. Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament importanti bejn 34 pazjent b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali ≤ ULN u AST > ULN jew bilirubina totali ta' > 1.0 sa 1.5 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST) u 337 pazjent b'funzjoni normali tal-fwied. Fi studju li evalwa l-farmakokinetika ta' rucaparib f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, il-pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (N=8, kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kancer - Grupp ta' Hidma tad-Disfunkzjoni tal-Organi; bilirubina totali > 1.5 - ≤ 3 darbiet l-ULN) kellhom 45 % AUC ogħla ta' rucaparib wara doża waħda ta' 600 mg meta mqabbel

ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (N=8). Is-C_{max} jew it-T_{max} kieni simili bejn il-gruppi. M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji formal iċċar rucaparib f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Twettqet analiżi PK popolazzjoni biex tevalwa l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq it-tnejhiha ta' rucaparib f'pazjenti li kieni qed jircieva rucaparib 600 mg darbejn kuljum. Pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (N=149; CLcr bejn 60 u 89 mL/min, kif stmat bil-metodu Cockcroft-Gault) u dawk b'indeboliment moderat tal-kliewi (N=76; CLcr bejn 30 u 59 mL/min), urew bejn wieħed u ieħor AUC ogħla b'15% u 33% fl-istat fiss, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (N=147; CLcr akbar minn jew ugħali għal 90 mL/min). Il-karatteristiċi farmakokinetici ta' rucaparib f'pazjenti b'CLcr ta' inqas minn 30 mL/min jew pazjenti fuq id-dijalisi mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikologija generali

Ir-riżultati fl-istudji tossikologiċi mhux kliniči mwettqa b'rucaparib orali kieni generalment konsistenti mal-avvenimenti avversi osservati fl-istudji kliniči. Fi studji dwar toksiċità minn doži ripetuti li damu sa 3 xhur fil-firien u l-klieb, l-organi fil-mira kieni s-sistemi gastrointestinali, ematopojetici, u limfopojetiċi. Dawn ir-riżultati seħħew f'esponenti taħt dawk osservati f'pazjenti ttrattati bid-doża rakkomandata, u kieni generalment riversibbli fi żmien 4 ġimħat mit-twaqqif tad-dożaġġ. *In vitro*, l-IC₅₀ tar-rucaparib kontra l-ġenu ether-à-go-go (hERG) kien 22.6 μM, li huwa madwar 13-il-darba ogħla mis- C_{max} f'pazjenti bid-doża rakkomandata.

L-ghoti fil-vini tar-rucaparib fil-firien u l-klieb ikkawżaw effetti kardijaki b' C_{max} għoli (5.4 sal 7.3 darbiet ogħla milli pazjenti), iżda mhux C_{max} iktar baxx (1.3 sa 3.8 darbiet ogħla minn pazjenti). Ma gie osservat l-ebda effett kardijaku bid-dożaġġ orali tar-rucaparib fi studji tat-tossikologija b'doża ripetuta b' C_{max} tar-rucaparib paragħabbi ma' dak osservat fil-pazjenti. Għalkemm ma gie osservat l-ebda effett kardijaku wara d-dożaġġ orali, abbażi tar-riżultati fl-istudji fil-vini u l-marġnijiet tas-sigurtà, l-effetti kardijaki fil-pazjenti ma jistgħux jiġu eskluzi meta r-rucaparib jingħata mill-ħalq.

Karċinoġenicità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeneċità b'rucaparib.

Genotossiċità

Rucaparib ma kienx mutaġeniku f'assagiġ ta' mutazzjoni batterjologika invers (Ames). Rucaparib induċa aberrazzjonijiet kromożomali strutturali fl-assagiġ tal-aberrazzjoni kromożomali tal-limfoċiti umani *in vitro*.

Tossikologija riproduttiva

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijufetali fil-firien, rucaparib kien assoċjat ma' telf wara l-impjantazzjoni f'esponenti ta' madwar 0.04 darbiet tal-AUC fil-bniedem fid-doża rakkomandata.

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'rucaparib. Ma gie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa fi studji ġenerali tossikologiċi li damu 3 xhur fil-firien u fil-klieb f'esponenti ta' 0.09 sa 0.3 darbiet tal-AUC uman fid-doża rakkomandata. Jista' jkun hemm riskju potenzjali bbażat fuq il-marġni tas-sigurtà osservat. Barra minn dan, skont il-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, rucaparib jista' jkollu l-potenzjal li jindebbolixxi l-fertilità fil-bniedmin.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Rubraca 200 mg, 250 mg and 300 mg pilloli miksijsa b'rita

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Sodium starch glycolate (Tip A)
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Rubraca 200 mg pilloli miksijsa b'rita

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Brilliant Blue FCF aluminium lake (E133)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

Rubraca 250 mg pilloli miksijsa b'rita

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)

Rubraca 300 mg pilloli miksijsa b'rita

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000 (E151)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun tal-HDPE, b'għeluq b'sigill tal-induzzjoni tal-polypropylene (PP), li fih 60 pillola. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitbolu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 Mejju, 2018
Data tal-ahħar tiġid: 04 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Àgenzija Ewropea ghall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJET JEW RESTRIZZJONIJET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL- TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJET JEW RESTRIZZJONIJET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-hruġ tal-lott

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
County Louth
A91 P9KD
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintla haq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
PAES: Sabiex tīgi evalwata aktar l-effikaċja ta' monoterapija b'rucaparib fit-trattament ta' manteniment ta' pazjenti adulti b'kancer avvanzat (FIGO Stadij III u IV) ta' grad għoli tal-epitelju tal-ovarji, tat-tubi fallopjani, jew kanċer primarju tal-peritonew, li qeqħdin f'rispons (shiħ jew parżjali) wara t-tlestija ta' kimoterapija tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinu, l-MAH għandu jissottometti l-analiżi finali tal-OS tal-istudju CO-338-087 tal-faži 3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollat bil-plačebo.	30 ta' Ġunju 2027

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Rubraca 200 mg pilloli miksijsa b'rita
Rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksijsa b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rubraca 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Rubraca 200 mg pilloli
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/17/1250/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSEFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Rubraca 250 mg pilloli miksija b'rita
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola mikсija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/17/1250/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rubraca 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Rubraca 250 mg pilloli
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/17/1250/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Rubraca 300 mg pilloli miksijsa b'rita
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

60 pillola miksijsa b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/17/1250/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSEFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rubraca 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Rubraca 300 mg pilloli
rucaparib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

60 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Vjenna
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/17/1250/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSEFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Rubraca 200 mg pilloli mikṣija b'rita
Rubraca 250 mg pilloli mikṣija b'rita
Rubraca 300 mg pilloli mikṣija b'rita
rucaparib**

Dan il-prodott mediciinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediciċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrab.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediciċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjalji ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar, lill-ispiżar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rubraca u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Rubraca
3. Kif għandek tieħu Rubraca
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Rubraca
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rubraca u għalxiex jintuża

X'inhu Rubraca u kif jaħdem

Rubraca fih is-sustanza attiva rucaparib. Rubraca hija mediciċina kontra l-kanċer, magħrufa wkoll bħala ‘inhibitur ta’ PARP (poly adenosine diphosphate-ribose polymerase)’.

Pazjenti b'bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġeni msejħa BRCA (ġene tal-kanċer tas-sider) huma f'riskju li jiżviluppaw numru ta’ tipi ta’ kanċer. Rubraca jimblokka enzima li ssewwi d-DNA bil-ħsara fiċ-ċelluli tal-kanċer, li jwassal ghall-qedra tagħhom.

Għalxiex jintuża Rubraca

Rubraca jintuża biex jittratta tip ta’ kanċer tal-ovarji. Jintuża bħala terapija ta’ manteniment immedjatamente wara kors ta’ kimoterapija li jkun wassal biex jiċċien it-tumur.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Rubraca

Tiħux Rubraca jekk

- jekk inti allergiku għal rucaparib jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediciċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk qed treddha’

Jekk m'intix certa, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tieħu Rubraca.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel jew waqt li tkun qed tieħu Rubraca.

Testijiet tad-demm

It-tabib jew l-infermiera tiegħek jagħmlu testijiet tad-demm biex jiċċekkjaw l-ghadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek:

- qabel it-trattament bir-Rubraca
- kull xahar wara t-trattament bir-Rubraca

Dan minħabba li Rubraca jista' jikkawża ghadd tad-demm baxx ta':

- ċelluli tad-demm ħomor, ċelluli tad-demm bojod u plejtlits. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni. Is-sinjal u sintomi ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demm jinkludu deni, infezzjoni, tbengil jew ħruġ ta' demm.
- għadd baxx ta' ċelluli tad-demm jista' jkun sinjal ta' problema serja tal-mudullun - bħal 'sindromu majelodisplastiku' (MDS, myelodysplastic syndrome) jew 'lewkimja majelojde akuta' (AML, acute myeloid leukaemia). It-tabib tiegħek jista' jittestja l-mudullun tiegħek biex jiċċekkja jekk hemmx xi problemi.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħmel testijiet ta' kull ġimġha, jekk ikollok għadd baxx ta' ċelluli tad-demm għal żmien twil. Hu jista' jwaqqaf it-trattament b'Rubraca sakemm l-ghadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek jitjieb.

Oqghod attenta f'xemx diretta

Inti tista' tinharaq aktar faċilment matul it-trattament b'Rubraca. Dan ifisser li inti:

- M'għandekx toqghod f'xemx diretta u lanqas m'għandek tuża sunbeds waqt li tkun qed tieħu Rubraca
- Trid tilbes ġwejjeg li jgħattulek rasek, dirghajk u riġlejk
- Trid tuża sunscreen u lip balm b'fattur għoli ta' protezzjoni kontra x-xemx (SPF, sun protection factor) ta' 50 jew oħla.

Sintomi li għandek tkun konxja tagħhom

Kellem lit-tabib tiegħek jekk thossok imdardra, tkun irremettejt jew jekk kellek id-dijarea jew ugħiġi addominali. Dawn jistgħu jkunu sinjal u sintomi li Rubraca jkun qed jaffettwa l-istonku jew l-imsaren tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tfal taħt l-età ta' 18-il sena m'għandhomx jingħataw Rubraca. Din il-mediċina ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Rubraca

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ġad-dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan hu għaliex Rubraca jista' jaffettwa l-mod li bih xi mediċini oħra jaħdmu. Ukoll, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Rubraca.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċini antikoagulanti, li jgħinu lid-demm jiċċirkola b'mod ħieles - bħal warfarin
- mediċini kontra l-acċessjonijiet, li jintużaw biex jittrattaw l-acċessjonijiet (puplesji) u epilessija - bħal phenytoin
- mediċini biex ibaxxu l-livelli ta' kolesterol fid-demm - bħal rosuvastatin
- mediċini għat-trattament ta' problemi fl-istonku - bħal cisapride, omeprazole
- mediċini li jrażżu s-sistema immuni - bħal ciclosporin, sirolimus jew tacrolimus
- mediċini biex jittrattaw emigranji u wġiġi ta' ras - bħal dihydroergotamine jew ergotamine
- mediċini biex jittrattaw l-ugħiġi - bħal alfentanil jew fentanyl
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw moviment mhux ikkontrollat jew disturbi mentali - bħal pimozide

- medicini biex ibaxxu l-livelli taz-zokkor fid-demm u jittrattaw id-dijabete - bħal metformin
- medicini biex jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb - bħal digoxin jew quinidine
- medicini biex jittrattaw reazzjonijiet allergiči - bħal astemizole jew terfenadine
- medicini li jintużaw biex jikkawżaw ħedla jew ngħas - bħal midazolam
- medicini li jintużaw biex jirrilassaw il-muskoli - bħal tizanidine
- medicini li jintużaw biex jittrattaw l-ażżma - bħal theophylline

Tqala, treddiġ u kontraċezzjoni

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, saqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-medicina.

Tqala

- Rubraca mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala. Dan għaliex jista' jagħmel īxsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek.
- Għal nisa li jistgħu joħorġu tqal, huwa rrakkomandat test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament b'Rubraca.

Treddiġ

- Treddax matul it-trattament b'Rubraca, u għal ġimagħtejn wara li tieħu l-aħħar doža. Dan għaliex mhux magħruf jekk rucaparib jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontaċezzjoni effettiva:
 - waqt it-trattament b'Rubraca u
 - għal 6 xhur wara li jieħdu l-aħħar doža ta' Rubraca.
 Dan minħabba li rucaparib jista' jaffettwa t-tarbija mhux imwielda.
- Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek dwar l-aktar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni.

Sewqan u thaddim ta' magni

Rubraca jista' jaffettwa l-kapaċită tiegħek li ssuq jew tuża l-għoddha jew magni. Oqgħod attenta jekk thossox ghajjiena jew thossox imdardra.

Rubraca fih is-sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hi essenzjalment “mingħajr sodium”.

3. Kif għandek tieħu Rubraca

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eż-żarru t-tarbijs, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikkollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

- Id-doža rakkomandata normali hi ta' 600 mg darbtejn kuljum. Dan ifisser li inti se tieħu total ta' 1 200 mg kuljum. Jekk għandek certi effetti sekondarji t-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doža aktar baxxa, jew iwaqqaf it-trattament temporanjament.
- Rubraca hu disponibbli bħala pilloli jew ta' 200 mg, 250 mg jew ta' 300 mg.

Kif għandek tieħu din il-medicina

- Hu l-pilloli fil-ġħodu u darba fil-ġħaxija, madwar 12-il siegħa bejniethom.
- Tista' tieħu l-pilloli mal-ikel jew mingħajr ikel.
- Jekk tirremetti wara li tieħu Rubraca, tiħux doža oħra. Hu d-doža li jkun imiss fil-ħin normali.

Jekk tieħu Rubraca aktar milli suppost

Jekk tieħu aktar pilloli milli suppost, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament. Jista' jkollok bżonn ta' trattament mediku.

Jekk tinsa tieħu Rubraca

- Jekk tinsa tieħu doža, aqbeż id-doža li tkun insejt tieħu. Imbagħad ġu d-doža li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.
- M'għandek tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Rubraca

- Hu importanti li tkompli tieħu Rubraca kuljum – sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għalihi.
- Tiqafx tieħu l-medicina mingħajr mal-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin – jista' jkollok bżonn ta' kura medika urġenti:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- qtugħi ta' nifs, thossox ghajjen, ikollok ġilda pallida, jew taħbit tal-qalb mgħaġġel - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demm ħomor (anemija)
- ħruġ ta' demm jew tbengil għal perjodu itwal mis-soltu jekk tweġġa' lilek innifsek - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' plejtilis fid-demm (tromboċitopenja)
- deni jew infelżzjoni – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod (newtropenja)

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- thossox imdardar
- thossox ghajjen
- tirremetti
- uġiġi fl-istonku
- tibdil fil-mod kif ittiegħem l-ikel
- testijiet tad-demm anormali - żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied
- telf ta' aptit
- dijarea
- testijiet tad-demm anormali - żieda fil-livelli tal-kreatinina fid-demm
- diffikultà fit-teħid tan-nifs
- thossox sturdut
- ħruq mix-xemx
- ħruq ta' stonku
- livelli għoljin ta' kolesterol
- raxx
- ulċeri fil-ħalq

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10):

- deidratazzjoni

- ħakk
- reazzjoni allerġika (eż. nefha tal-wiċċ u l-ghajnejn)
- ħmura, nefha, u wǵigħ fuq il-pali tal-idejn u, jew fil-qiegħ tas-saqajn
- irrqaja' ḥomor fuq il-ġilda
- imblukkar fil-musrana jew problema serja tal-mudullun, bħal “sindrome majelodisplastiku” (MDS) jew “lewkimja majelojde akuta” (AML) (ara sezzjoni 2)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar, lill-ispiżar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediciċina.

5. Kif taħżeen Rubraca

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreperi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediciċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqqi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għaddekk tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rubraca

- Is-sustanza attiva hi rucaparib.

Rubraca 200 mg pilloli mikṣija b'rita: Kull pillola mikṣija b'rita fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' rucaparib.

Rubraca 250 mg pilloli mikṣija b'rita: Kull pillola mikṣija b'rita fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 250 mg ta' rucaparib.

Rubraca 300 mg pilloli mikṣija b'rita: Kull pillola mikṣija b'rita fiha rucaparib camsylate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' rucaparib.

- L-ingredjenti l-oħra huma:
 - Kontenut tal-pillola: Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Type A), colloidal anhydrous silica and magnesium stearate
 - Kisja tal-pillola:
 - Rubraca 200 mg pilloli mikṣija b'rita
Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), brilliant blue FCF aluminium lake (E133) u indigo carmine aluminium lake (E132).
 - Rubraca 250 mg pilloli mikṣija b'rita
Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), u talc (E553b).

- Rubraca 300 mg pilloli miksijsa b'rita
Polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), u iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Rubraca u l-kontenut tal-pakkett

Il-qawwiet differenti tal-pilloli Rubraca għandhom forom u marki differenti:

- Rubraca 200 mg pilloli miksijsa b'rita huma blu, tondi, pilloli miksijsa b'rita, b' "C2" immarkata fuq naħha waħda.
- Rubraca 250 mg pilloli miksijsa b'rita huma bojod, b'forma ta' djamant, pilloli miksijsa b'rita, b' "C25" immarkata fuq naħha waħda.
- Rubraca 300 mg pilloli miksijsa b'rita huma sofor, ovali, pilloli miksijsa b'rita, b' "C3" immarkata fuq naħha waħda.

Rubraca hu fornut fi fliexken tal-plastik. Kull flixkun fih 60 pillola miksijsa b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Vjenna

L-Awstrija

Manifattur

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

jew

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
County Louth
A91 P9KD
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>