

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

### Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 200 mg rukaparib.

### Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 250 mg rukaparib.

### Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 300 mg rukaparib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett.

### Rubraca 200 mg filmdragerad tablett

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

### Rubraca 250 mg filmdragerad tablett

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

### Rubraca 300 mg filmdragerad tablett

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

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Rubraca är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika.

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

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

### Dosering

Den rekommenderade dosen av Rubraca är 600 mg två gånger dagligen, vilket motsvarar en total dygnsdos på 1 200 mg.

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

### *Behandlingstid*

#### Första linjens underhållsbehandling av avancerad ovarialcancer:

Patienter kan fortsätta behandling tills sjukdomsprogress, oacceptabel toxicitet eller avslutande av 2 års behandling.

#### Underhållsbehandling av platinumkänslig recidiverande ovarialcancer:

Patienter kan fortsätta behandling tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

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

### *Missade doser*

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

### *Dosjusteringar för biverkningar*

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

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

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

**Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar**

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

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

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

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

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

### Administreringssätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Hematologisk toxicitet

Under behandling med rukaparib kan myelosuppression (anemi, neutropeni, trombocytopeni) observeras och symtomdebut ses vanligtvis efter 8 till 10 veckors behandling med rukaparib. Dessa

reaktioner kan hanteras med rutinbehandling och/eller, för svårare fall, med dosjustering. Analys av fullständig blodstatus rekommenderas innan behandling med Rubraca påbörjas och därefter en gång i månaden. Patienter ska inte påbörja behandling med Rubraca innan återhämtning från hematologiska toxiciteter orsakade av tidigare kemoterapi ( $\leq$  CTCAE grad 1) har skett.

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

#### Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi

Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi (MDS/AML), inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fick rukaparib. Behandlingstiden med rukaparib till patienter som utvecklade MDS/AML varade från < 2 månader till cirka 6 år.

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

#### Fotosensitivitet

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

#### Gastrointestinala toxiciteter

Gastrointestinala toxiciteter (illamående och kräkningar) har rapporterats ofta med rukaparib, men är generellt lågradiga (CTCAE grad 1 eller 2) och kan hanteras med dosminskning (se tabell 1) eller behandlingsavbrott. Antiemetika, såsom 5-HT<sub>3</sub>-antagonister, dexametason, aprepitant och fosaprepitant, kan användas för behandling av illamående/kräkningar och kan också övervägas för profylaktisk (dvs. förebyggande) användning innan behandling med Rubraca påbörjas. Det är viktigt att behandla detta proaktivt för att undvika långvariga eller svårare illamående/kräkningar som eventuellt kan leda till komplikationer som uttorkning eller sjukhusinläggning.

#### Tarmobstruktion

Fall av tarmobstruktion har rapporterats hos patienter med ovarialcancer som behandlats med rukaparib i kliniska studier; 3,5 % av patienter som behandlats med rukaparib upplevde en allvarlig händelse med tarmobstruktion, med ett dödligt resultat hos 1 rukaparib-behandlad patient (mindre än 0,1 %). Den underliggande sjukdomen kan ha betydelse för utvecklingen av tarmobstruktion hos patienter med ovarialcancer. Vid misstanke om tarmobstruktion ska en diagnostisk bedömning utföras omedelbart och patienten få lämplig behandling.

#### Embryofetal toxicity

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

## Graviditet /födelsekontroll

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

## Hjälpämnen

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekt av andra läkemedel på rukaparib

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

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

### Effekter av rukaparib på andra läkemedel

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

#### *CYP1A2-substrat*

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

#### *CYP2C9-substrat*

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

#### *CYP2C19-substrat*

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

#### *CYP3A-substrat*

Rukaparib gav en 1,13-faldig ökning av  $C_{max}$  för midazolam (90 % KI: 0,95 till 1,36) och en 1,38-faldig ökning av  $AUC_{inf}$  (90 % KI: 1,13 till 1,69). Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med läkemedel som är CYP3A-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, kinidin, sirolimus, takrolimus och terfenadin). Dosjusteringar kan övervägas om det är kliniskt indicerat baserat på observerade biverkningar.

#### *P-piller*

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

#### *BCRP-substrat*

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

#### *P-gp-substrat*

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

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

### Graviditet

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

### Amning

Det finns inte studier avseende utsöndringen av rukaparib i mjölk från djur. Det är okänt om

rukaparib/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Rubraca får inte användas under amning.

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

### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen för rukaparib baseras på data från 1 594 patienter i kliniska studier där ovarialcancer behandlats med rukaparib som monoterapi. Patienter exponerades för rukaparib i 7,4 månader i median.

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

Biverkningar av  $\geq$  grad 3 som förekom hos  $> 5$  % av patienterna var anemi (25 %), ALAT-stegringar (10 %), neutropeni (10 %), trötthet/asteni (9 %) och trombocytopeni (7 %). Den enda allvarliga biverkningen som förekom hos  $> 2$  % av patienter var anemi (5 %).

Biverkningar som oftast ledde till dosminskning eller utsättning var anemi (23 %), trötthet/asteni (15 %), illamående (14 %), trombocytopeni (14 %), neutropeni (10 %) och förhöjt ASAT/ALAT (10 %). Biverkningar som ledde till permanent utsättning förekom hos 15 % av patienter och de vanligast rapporterade var trombocytopeni, illamående, anemi och trötthet/asteni.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningar enligt MedDRA:s klassificering av organsystem med föredragna termer. Frekvenser av förekommande biverkningar definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).



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

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

<sup>a</sup> Frekvensen MDS/AML är baserad på en total patientpopulation om 3 025 som fått en dos peroralt rukaparib.

<sup>b</sup> Omfattar laboratorieresultat

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

<sup>d</sup> Omfattar tarmobstruktion, obstruktion i tjocktarmen och obstruktion i tunntarmen

<sup>e</sup> Omfattar trötthet, asteni och letargi

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Hematologisk toxicitet*

Hematologiska biverkningar med CTCAE av alla grader av anemi, trombocytopeni och neutropeni rapporterades hos 46 %, 26 % respektive 21 % av patienterna. Anemi och trombocytopeni ledde till att deltagande i studien avbröts för 2 % respektive 1 % av patienterna. Biverkningar av CTCAE grad 3 eller högre förekom hos 25 % (anemi), 10 % (neutropeni) och 7 % (trombocytopeni) av patienterna. Biverkningar från benmärgshämning grad 3 eller högre uppträdde i allmänhet senare under behandlingen (efter minst 2 månader). För riskbegränsning och behandling, se avsnitt 4.4.

### *Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi*

MDS/AML är allvarliga biverkningar som är mindre vanliga (0,5 %) hos patienter som står på behandling och under säkerhetsuppföljningen på 28 dagar, och vanliga (1,1 %) för alla patienter, inklusive under den långvariga säkerhetsuppföljningen (frekvens är beräknad baserat på den totala säkerhetspopulationen om 3 025 patienter exponerade för minst en dos av peroralt rukaparib i alla kliniska studier). I den placebokontrollerade fas 3-studien ARIEL3 och ATHENA-MONO var förekomsten av MDS/AML under behandling av patienter som fick rukaparib 1,6 % respektive 0,5 %. Även om inga fall rapporterades under behandling av patienter som fick placebo, har sex fall rapporterats hos placebobehandlade patienter under den långvariga säkerhetsuppföljningen. Alla patienter hade potentiella bidragande faktorer för att utveckla MDS/AML; i samtliga fall hade patienterna genomgått behandlingsregimer med platinuminnehållande cytostatika och/eller andra DNA-skadande ämnen. För riskbegränsning och behandling, se avsnitt 4.4.

### *Gastrointestinal toxicitet*

Kräkningar och illamående rapporterades hos 37 % respektive 68 % av patienterna, och var i allmänhet lågradiga (CTCAE grad 1 till 2). Buksmärta (kombinerade termer buksmärta, nedre buksmärta, övre buksmärta) rapporterades hos 39 % av patienterna behandlade med rukaparib, men var också mycket vanliga (34 %) hos placebopatienter, med största sannolikhet associerad med underliggande sjukdom. För riskbegränsning och behandling, se avsnitt 4.4.

### *Fotosensitivitet*

Fotosensitivitet rapporterades hos 10 % av patienterna som lågradiga hudreaktioner (CTCAE grad 1 eller 2), och 0,2 % av patienterna som  $\geq$  CTCAE-reaktion av grad 3. För riskbegränsning och hantering, se avsnitt 4.4.

### *Förhöjda aminotransferaser i serum (ASAT/ALAT)*

Biverkningar relaterade till förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) sågs hos 39 % (alla grader) och 10 % ( $\geq$  CTCAE-reaktion av grad 3) av patienterna. Dessa händelser uppkom inom de första veckornas behandling med rukaparib, var reversibla, och förknippades sällan med förhöjt bilirubin. Förhöjt ALAT observerades hos 37 % (alla grader) och 10 % ( $\geq$  CTCAE-reaktion av grad 3) av patienterna, förhöjt ASAT hos 33 % (alla grader) och 3 % ( $\geq$  CTCAE-reaktion av grad 3) och förhöjt ALAT och ASAT hos 31 % (alla grader) och 3 % ( $\geq$  CTCAE-reaktion av grad 3) av patienterna. Inga händelser uppfyllde kriterierna för Hys lag för läkemedelsinducerad leverskada. ASAT/ALAT-stegringarna kan behöva hanteras med behandlingsavbrott och/eller dosminskning enligt beskrivning i tabell 2 (se avsnitt 4.2). De flesta patienter kunde fortsätta med rukaparib med eller utan modifierad behandling utan återkomst av avvikande leverfunktionstester (LFT) av grad  $\geq$  3.

### *Förhöjt serumkreatinin*

Förhöjt serumkreatinin, huvudsakligen lätt till måttligt (CTCAE grad 1 eller 2), sågs hos 17 % av patienterna inom de första veckornas behandling med rukaparib; 0,6 % av patienter rapporterade en CTCAE-reaktion av grad 3. Ökade nivåer kreatinin vid behandling med rukaparib kan bero på hämning av de renala transportörerna MATE1 och MATE2-K (se avsnitt 4.5). Dessa öknings av serumkreatinin var kliniskt asymptomatiska.

### *Äldre*

Hos patienter  $\geq$  75 år var frekvenser högre av vissa biverkningar: förhöjt blodkreatinin (33 %), yrsel

(19 %), klåda (16 %) och minnesnedsättning (4 %) var högre än hos patienter < 75 år (16 %, 14 %, 11 % respektive 1 %).

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CLCr 30–59 ml/min) ökade frekvenserna av vissa biverkningar med svårighetsgrad 3 eller högre: anemi av (34 %), neutropeni (13 %), trombocytopeni (12 %), trötthet/asteni (12 %) och kombinerad ökning av ASAT/ALAT (12 %) var högre än hos patienter med normal njurfunktion (CLCr > 90 ml/min) (23 %, 8 %, 5 %, 7 % respektive 7 %).

#### Pediatrik population

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Andra cellgifter, ATC-kod: L01XK03

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

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

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

#### Klinisk effekt

##### *Första linjens underhållsbehandling av avancerad ovarialcancer*

Effekten av rukaparib undersöktes i ATHENA; en dubbelblind, multicenterstudie i fas 3 i vilken 538 patienter med avancerad ovarialcancer (EOC), tubarcancer (FTC) eller primär peritoneal cancer (PPC) som hade pågående respons på första linjens platinumbaserad cytostatika och kirurgi skrevs in i studien. Respons definierades som avsaknad av tecken på sjukdomsprogression eller genom stigande CA-125 (enligt riktlinjer från GCIG [Gynecological Cancer Intergroup]) när som helst under första linjens behandling; och antingen inga tecken på mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 vid komplett resektion efter kirurgi, eller en respons (fullständig eller partiell) vid mätbar sjukdom efter kirurgi och före cytostatikabehandling, eller en GCIG CA-125-respons vid icke-mätbar sjukdom i samma situation.

Alla patienter hade fått mellan 4 och 8 cykler av platinuminnehållande kombinationsbehandling (inberäknat  $\geq 4$  cykler av kombinationen platinum–taxan). Behandling med bevacizumab var tillåten under första linjens kemoterapi, men inte under underhållsbehandling med rukaparib. Alla patienter randomiserades inom 8 veckor efter den första dagen på den sista kemoterapicykeln. Patienter randomiserades (4:1) till att få rukaparib-tabletter 600 mg oralt två gånger dagligen (n=427) eller placebo (n=111). Behandling fortsatte tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet eller i upp till 2 år. Randomiseringen stratifierades utifrån sjukdomsstatus efter kemoterapi (resttumör jämfört med ingen resttumör), tidpunkten för kirurgi (primärkirurgi jämfört med intervallkirurgi [interval debulking]) samt biomarkörstatus. Biomarkörstatus fastställdes med ett test för HRD (homolog rekombinationsdefekt) där positiv biomarkörstatus var en tumör med HRD definierad som förekomst av skadlig *BRCA*-mutation i tumören [tBRCA] eller tBRCA av vildtyp (tBRCAwt)/hög genomisk förlust av heterozygositet (LOH<sup>high</sup>), och negativ biomarkörstatus var en tumör utan HRD, definierad som tBRCAwt/låg genomisk LOH (LOH<sup>low</sup>).

Det viktigaste effektmåttet var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (invPFS) bedömd enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1. Viktiga sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS) och objektiv svarsfrekvens (ORR) enligt RECIST version 1.1. Tester för invPFS, OS och ORR genomfördes hierarkiskt: först i HRD-gruppen och sedan i ITT-populationen. Ett ytterligare utfallsmått var tid från randomisering till andra progression eller död (PFS2).

Medianåldern för patienter som behandlades med rukaparib var 61 år (intervall: 30 till 83) och 62 år (intervall: 31 till 80) för patienter som fick placebo. Prestandastatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) var 0 hos 69 % av patienter som fick rukaparib och 68 % av patienter som fick placebo. Av de 538 patienter som randomiserats till rukaparib eller placebo hade 75 % sjukdom i FIGO stadium III, 25 % hade sjukdom i stadium IV och 16 % hade uppnått fullständig respons på den senaste platinuminnehållande behandlingsregimen. Av de 538 patienter som randomiserats till rukaparib eller placebo hade 78 % EOC, 13 % hade FTC och 9 % hade PPC. De flesta patienter (> 90 %) hade tumörer med serös histologi. I ITT-populationen, fick patienter i median 6 cykler av platinuminnehållande kombinationsbehandling och 17,8 % av patienter hade fått bevacizumab under första linjens kemoterapi. Primär debulking-kirurgi hade genomförts hos 48,1 % av patienter och 51,9 % av patienter hade genomgått neoadjuvant kemoterapi följt av intervallkirurgi.

Totalt hade 43 % HRD (21 % hade en skadlig tBRCA-mutation och 22 % hade tBRCA<sup>wt</sup>/LOH<sup>high</sup>), 44 % var HRD-negativa (tBRCA<sup>wt</sup>/LOH<sup>low</sup>) och 12 % hade okänd HRD-status.

I ATHENA demonstrerades en statistiskt signifikant förbättring i invPFS för patienter som randomiserats till rukaparib jämfört med placebo i HRD-gruppen och i ITT-populationen. Resultat för invPFS med och utan censurering för nya cancerläkemedel och missade besök var överensstämmande. Effektnät presenteras i table 4 och figur 1 och figur 2.

**Tabell 4. Effekteresultat – ATHENA (prövarbedömning)**

	<b>HRD-grupp<sup>a</sup></b>		<b>ITT-population<sup>b</sup></b>	
	<b>Rubraca (n=185)</b>	<b>Placebo (n=49)</b>	<b>Rubraca (n=427)</b>	<b>Placebo (n=111)</b>
<u>PFS<sup>c</sup>-händelser, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>Median PFS i månader (95 % KI)</u>	28,7 (23,0, NR)	11,3 (9,1; 22,1)	20,2 (15,2; 24,7)	9,2 (8,3; 12,2)
<u>Risikkvot (95 % KI)</u>	0,47 (0,31; 0,72)		0,52 (0,40; 0,68)	
<u>P-värde<sup>d</sup></u>	0,0005		< 0,0001	
<u>OS<sup>e</sup>-händelser, n (%)</u>	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
<u>Median OS i månader</u>	NR	NR	NR	46,2
<u>Risikkvot (95 % KI)</u>	0,84 (0,44; 1,58)		0,83 (0,58; 1,17)	
<u>P-värde<sup>d</sup></u>	0,5811		0,2804	

a Inkluderar alla patienter med en skadlig tBRCA-mutation (N=115) eller tBRCAwt/LOHhigh (N=119).

b Samtliga randomiserade patienter.

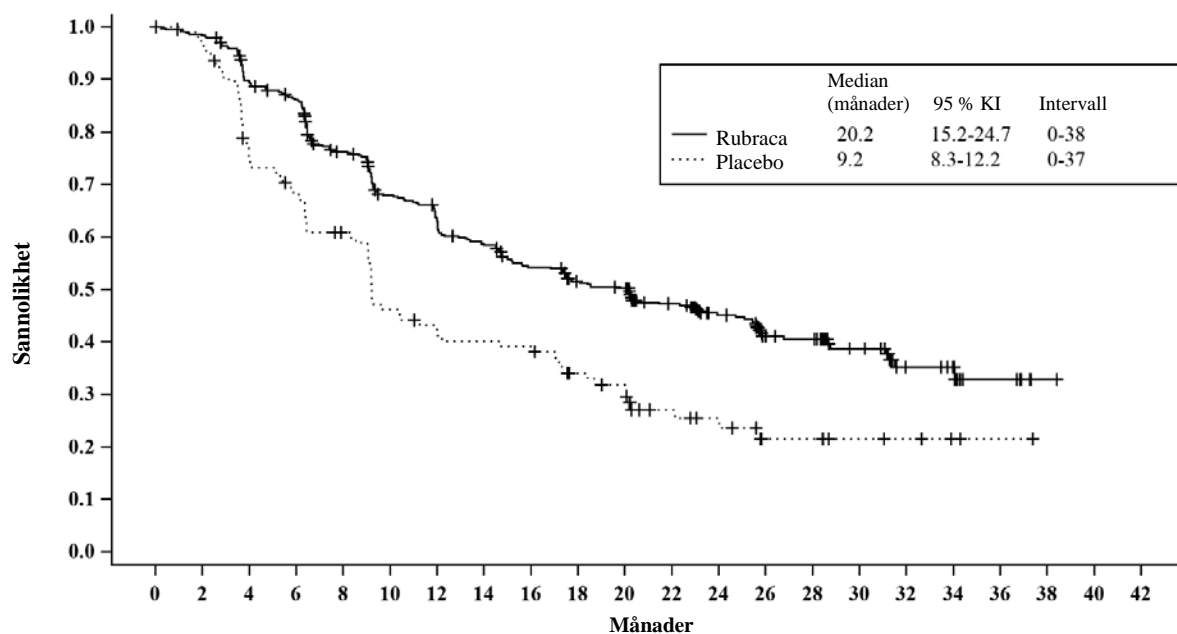
c Median uppföljningstid var 26 månader för både rukaparib- och placeboarmen.

d P-värde baserat på stratifierat logrank-test.

e Vid tidpunkten för den andra interimanalysen var OS-data inte klara (35 % av patienterna hade dött); mediantid för uppföljning var 37 månader för både rukaparib- och placeboarmen.

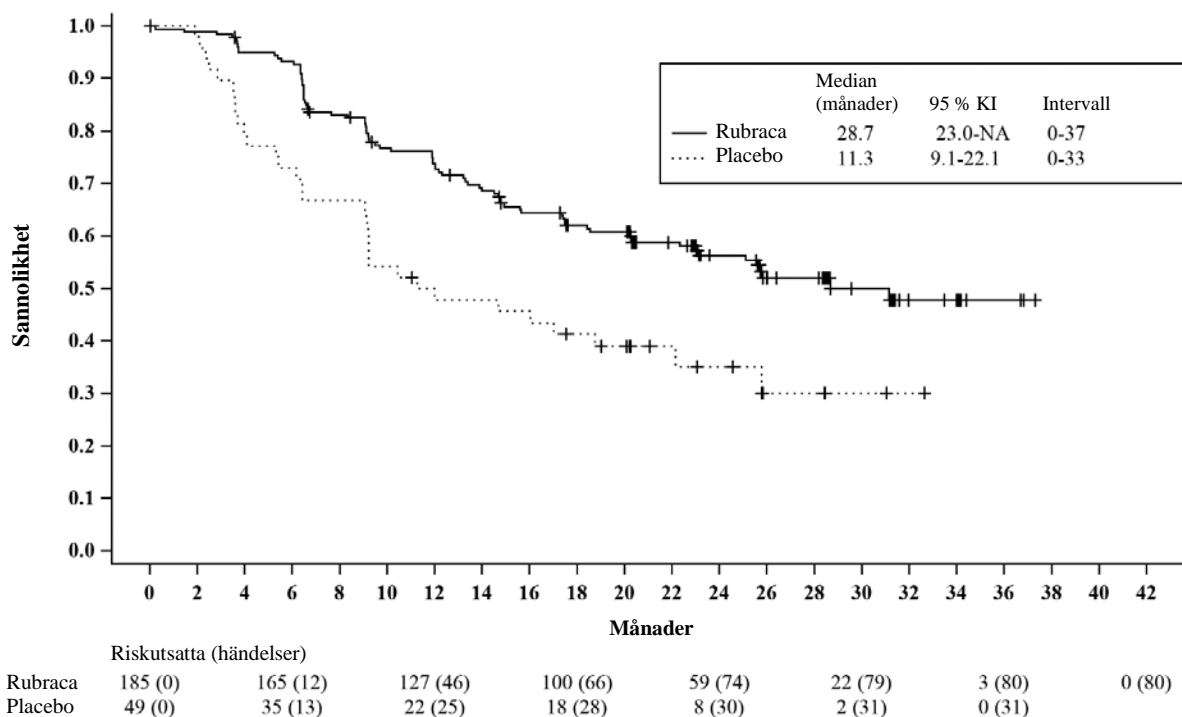
NR: Ej uppnått.

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



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

**Figur 2. Kaplan Meier-kurvor över prövarbedömd progressionsfri överlevnad i ATHENA: HRD-population**



### Subgruppsanalys (prövarbedömd PFS)

I HRD-populationen observerades en riskkvot på 0,40 (95 % KI [0,21; 0,75]) i subgruppen patienter med en tBRCA-mutation (n=115). I subgruppen med icke-tBRCA LOH<sup>high</sup> (n=119), en riskkvot på 0,58 (95 % KI [0,33; 1,01]). I den HRD-negativa subgruppen (n=238) observerades en riskkvot på 0,65 (95 % KI [0,45; 0,95]).

### Underhållsbehandling av recidiverande ovarialcancer

Effekten av rukaparib undersöktes i ARIEL3, en dubbelblind klinisk multicenterstudie i vilken 564 patienter med recidiverande EOC, FTC eller PPC som hade pågående respons på platinumbaserad cytostatika randomiserades (2:1) till behandling med Rubraca tabletter 600 mg peroralt två gånger dagligen (n=375) eller placebo (n=189). Behandling fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Alla patienter hade uppnått respons (fullständig eller partiell) på den senaste platinumbaserade cytostatikabehandlingen och deras cancerantigen 125 (CA-125) var under den övre normalgränsen (ULN). Patienter randomiserade inom 8 veckor efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling och ingen underhållsbehandling var tillåten. Patienterna kunde inte tidigare ha fått rukaparib eller annan PARP-hämmande behandling. Randomiseringen stratifierades utifrån bästa respons på den senaste platinumbaserade cytostatikabehandlingen (fullständig eller partiell), tid till sjukdomsprogression efter den näst senaste platinumbaserade cytostatikabehandlingen (6 till ≤ 12 månader respektive > 12 månader) samt biomarkörstatus för tumören (tBRCA, icke-BRCA defekt homolog rekombination [nbHRD] och negativ biomarkör).

Det primära effektmåttet var invPFS bedömd enligt RECIST, version 1.1 (v1.1). Bedömning av PFS av en blindad oberoende radiologisk granskning (blinded independent radiology review; IRR) var ett viktigt sekundärt effektmått. Sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS).

Genomsnittsåldern var 61 år (intervall: 36 till 85 år); de flesta av patienterna var vita (80 %); och alla hade prestandastatus 0 eller 1 enligt ECOG. Den primära tumören hos de flesta patienter var ovarialcancer; det flesta patienter (95 %) hade serös histologi och 4 % av patienterna rapporterade endometrioid histologi. Alla patienter hade genomgått minst två tidigare platinumbaserade

cytostatikabehandlingar (intervall: 2 till 6) och 28 % av patienterna hade fått minst tre tidigare platinumbaserade cytostatikabehandlingar. Sammanlagt 32 % av patienterna hade uppnått fullständig respons på den senaste behandlingen. Den progressionsfria tiden sedan den näst senaste platinumbehandlingen var 6-12 månader hos 39 % av patienterna och > 12 månader hos 61 %. Tidigare behandling med bevacizumab rapporterades hos 22 % av de patienter som fick rukaparib och 23 % av de patienter som fick placebo. Demografiska variabler, sjukdomskaraktäristiska vid baslinjen och tidigare behandlingshistoria var generellt väl balanserade mellan rukaparib- respektive placeboarmen.

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

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

Studien ARIEL3 uppfyllde det primära effektmåttet och visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienter som randomiserats till rukaparib jämfört med placebo hos ITT-populationen samt i HRD- och tBRCA-grupperna. IRR-bedömning för ITT-populationen stödde det primära resultatmåttet. PFS-resultaten sammanfattas i tabell 5 och figur 3.

**Tabell 5. ARIEL3 Effekresultat (sammanfattning av primärt objektiva utfall: PFS)**

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

a. Samtliga randomiserade patienter.

b. Tvåsidigt p-värde

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

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

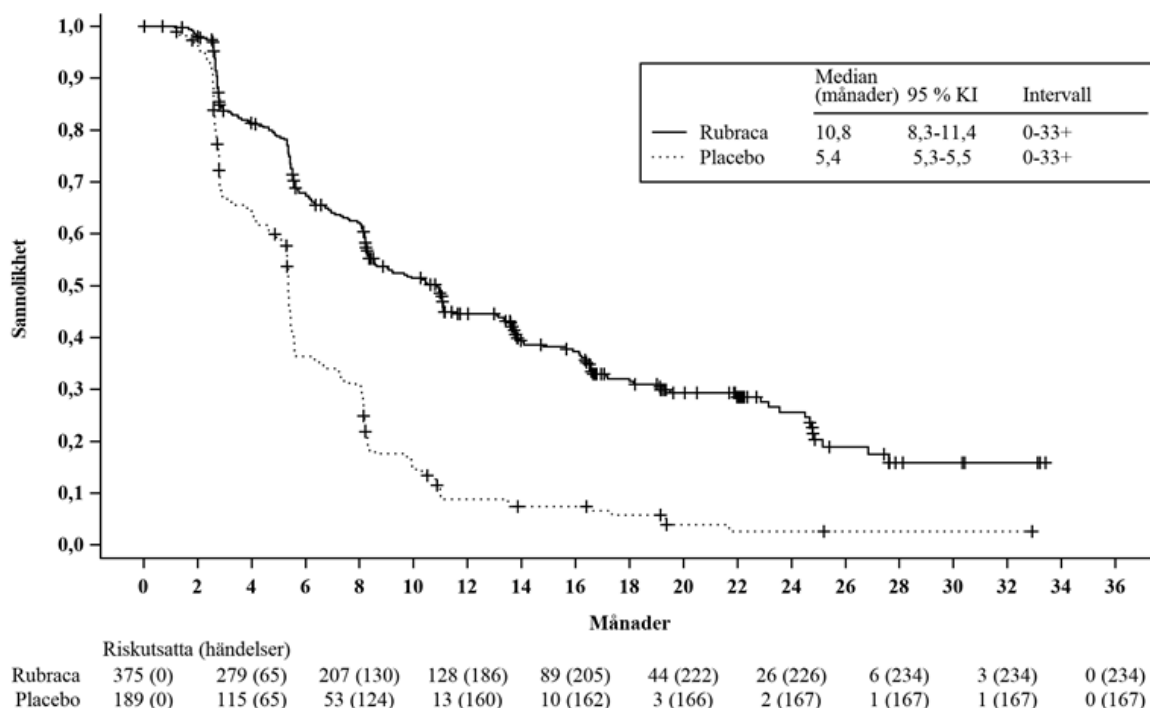
HR: Riskkvot. Ett värde <1 gynnar rucaparib.

NA: Ej uppnått

KI: Konfidensintervall



**Figur 3. Kaplan-Meier-kurvor över prövarbedömd progressionsfri överlevnad i ARIEL3: ITT-population**



Vid den slutliga OS-analysen (70 % mognad) var riskkvoten (HR) 1,00 (95 % KI: 0,81; 1,22; medianvärde: 36 månader för rukaparib jämfört med 43,2 månader för placebo) för ITT-populationen. För HRD- och tBRCA-subgrupperna var de rapporterade riskkvoterna 1,01 (95 % KI: 0,77; 1,32; medianvärde: 40,5 månader för rukaparib jämfört med 47,8 månader för placebo) respektive 0,83 (95 % KI: 0,58; 1,19; medianvärde: 45,9 månader för rukaparib jämfört med 47,8 månader för placebo). I en exploratorisk subgruppsanalys av patienter utan en tBRCA-mutation (icke-nästlade, icke-tBRCA-subpopulationer [LOH+, LOH-, LOH okänd]), var HR för OS 1,084 (95 % KI: 0,841; 1,396; medianvärde: 32,2 månader för rukaparib jämfört med 38,3 månader för placebo). Medianvärdet för överlevnadsuppföljning för samtliga patienter var 77 månader (6,4 år) med ett intervall på 2 dagar till 93 månader (7,6 år).

Vid tidpunkten för den slutliga analysen hade 89 % av patienterna i placeboarmen fått minst en efterföljande behandling, varav 46 % fick en PARP-hämmare. I rukaparibarmen hade 78 % av patienterna fått minst en efterföljande behandling.

#### Hjärtelektrofysiologi

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

#### Pediatrik population

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Exponering för rukaparib i plasma, mätt med  $C_{\max}$  och AUC, var ungefär dosproportionellt vid undersökta doser (40 till 500 mg dagligen, 240 till 840 mg två gånger dagligen). Jämvikt uppnåddes efter 1 veckas behandling. Efter upprepad behandling två gånger dagligen var ackumulering baserat på AUC 3,5 till 6,2 gånger högre.

### Absorption

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

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

### Eliminering

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

### Läkemedelsinteraktioner

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

*In vitro* gav rukaparib reversibel hämning av CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 och CYP3A och, i mindre

utsträckning, CYP2C8, CYP2D6 och UGT1A1. Rukaparib inducerade CYP1A2 och nedreglerade CYP2B6 och CYP3A4 i humana hepatocyter vid kliniskt relevanta exponeringar.

*In vitro* är rukaparib en kraftig hämmare av MATE1 och MATE2-K, en måttlig hämmare av OCT1 och en svag hämmare av OCT2. Vid kliniska exponeringar hämmade rukaparib inte BSEP (bile salt export pump), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 och OAT3. Hämmning av MRP4 från rukaparib kan inte helt uteslutas vid kliniska exponeringar. Ingen interaktion med MRP2 eller MRP3 observerades *in vitro* vid klinisk exponering för rukaparib. Svag bifasisk aktivering och hämmning av MRP2 och koncentrationsberoende hämmning av MRP3 observerades vid koncentrationer högre än observerat  $C_{max}$  för rukaparib i plasma. Den kliniska relevansen för MRP2- och MRP3-interaktion i tarmen är inte känd. *In vitro* är rukaparib en hämmare av transportproteinerna BCRP och P-gp. Ingen signifikant P-gp-hämmning observerades *in vivo* (avsnitt 4.5).

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

### Farmakokinetik i särskilda populationer

#### *Ålder, etnicitet och kroppsvikt*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Allmäntoxicitet

Resultaten från icke-kliniska toxikologiska studier utförda med peroralt rukaparib överensstämde i allmänhet med biverkningarna som observerats i kliniska studier. I toxicitetsstudier på upp till 3 månader på råttor och hundar var målorganen magtarmkanalen, det hematopoetiska systemet och det lymfopoetiska systemet. Dessa fynd konstaterades vid exponeringar under de som observerades hos

patienter vid rekommenderad dos, och var i stort sett reversibla inom 4 veckor efter utsättning av behandling. *In vitro* var  $IC_{50}$  för rukaparib mot genen hERG (human ether-à-go-go related gene) 22,6  $\mu$ M, vilket är cirka 13 gånger högre än  $C_{max}$  hos patienter vid den rekommenderade dosen.

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

### Karcinogenicitet

Studier avseende karcinogenicitet har inte utförts med rukaparib.

### Gentoxicitet

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

### Reproduktionseffekter

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Mikrokristallin cellulosa  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

#### Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter

#### *Tablettdragering*

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

#### Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter

#### *Tablettdragering*

Polyvinylalkohol (E1203)

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

#### Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter

##### *Tablettdragering*

Polyvinylalkohol (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 4000 (E1521)  
Talk (E553b)  
Gul järnoxid (E172)

#### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

#### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24 maj 2018  
Datum för den senaste förnyelsen: 4 mars 2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

### **• Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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



- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

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

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare undersöka effekten av rukabarib som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad (FIGO stadium III och IV) höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritoneal cancer som har pågående respons (fullständig eller partiell) efter avslutad första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in den slutliga analysen av OS för den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studien CO-338-087.	30 juni 2027

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

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

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter  
rukaparib

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

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 200 mg rukaparib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1250/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rubraca 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****BURKETIKETT****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rubraca 200 mg tabletter  
rukaparib

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

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 200 mg rukaparib.

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

60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Utg.dat.

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

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

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1250/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

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

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

Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter  
rukaparib

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

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 250 mg rukaparib.

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

60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

Utg.dat.

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



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

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1250/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rubraca 250 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rubraca 250 mg tabletter  
rukaparib

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

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 250 mg rukaparib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1250/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

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

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter  
rukaparib

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

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 300 mg rukaparib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1250/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rubraca 300 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rubraca 300 mg tabletter  
rukaparib

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

Varje tablett innehåller rukaparibkamsylat motsvarande 300 mg rukaparib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1250/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

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

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Rubraca 200 mg filmdragerade tabletter**

**Rubraca 250 mg filmdragerade tabletter**

**Rubraca 300 mg filmdragerade tabletter**

rukaparib

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

### **1. Vad Rubraca är och vad det används för**

#### **Vad Rubraca är och hur det fungerar**

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

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

#### **Vad Rubraca används för**

Rubraca används för att behandla en typ av cancer i äggstockarna. Det används som underhållsbehandling omedelbart efter en cellgiftsbehandling som gjort att tumören krympt.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Rubraca**

#### **Ta inte Rubraca:**

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

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

#### **Varningar och försiktighet**

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

#### **Blodprover**

Läkaren eller sjuksköterskan tar blodprov för att kontrollera antalet blodkroppar

- innan behandling med Rubraca

- varje månad under behandling med Rubraca.

Detta görs eftersom Rubraca kan orsaka låga blodvärden för:

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

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

### **Var försiktig i direkt solljus**

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

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

### **Symtom som du bör känna till**

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

### **Barn och ungdomar**

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

### **Andra läkemedel och Rubraca**

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

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

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

### **Graviditet, amning och fertilitet**

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

#### Graviditet

- Rubraca rekommenderas inte under graviditet, eftersom det kan skada ditt ofödda barn.

- För kvinnor som kan bli gravida rekommenderas ett graviditetstest innan behandling med Rubraca påbörjas.

#### Amning

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

#### Preventivmedel

- Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel:
  - under behandling med Rubraca och
  - i 6 månader efter den sista dosen Rubraca.Orsaken till detta är att rukaparib kan påverka det ofödda barnet.
- Tala med läkare eller apotekspersonal om den mest effektiva preventivmetoden.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

#### **Rubraca innehåller natrium**

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

### **3. Hur du tar Rubraca**

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

#### **Hur mycket läkemedel som ska tas**

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

#### **Så här tar du läkemedlet**

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

#### **Om du har tagit för stor mängd av Rubraca**

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

#### **Om du har glömt att ta Rubraca**

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

#### **Om du slutar att ta Rubraca**

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

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

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

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

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

Andra biverkningar omfattar:

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

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

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

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

#### **Rapportering av biverkningar**

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

## 5. Hur Rubraca ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rukaparib.

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

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

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

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

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

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

**Innehavare av godkännande för försäljning**

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österrike

**Tillverkare**

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

eller

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

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