

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rubraca 200 mg Filmtabletten  
 Rubraca 250 mg Filmtabletten  
 Rubraca 300 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Rubraca 200 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 200 mg Rucaparib.

### Rubraca 250 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 250 mg Rucaparib.

### Rubraca 300 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Rucaparib-(+)-camsilat, entsprechend 300 mg Rucaparib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

### Rubraca 200 mg Filmtablette

Blaue, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 11 mm und der Prägung „C2“.

### Rubraca 250 mg Filmtablette

Weißer, diamantförmige Filmtablette, 11 x 15 mm, mit der Prägung „C25“.

### Rubraca 300 mg Filmtablette

Gelbe, ovale Filmtablette, 8 x 16 mm, mit der Prägung „C3“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Rubraca wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

Rubraca ist indiziert als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidivierendem, *high-grade* epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rubraca sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung erfahren ist.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Rubraca ist die Einnahme von 600 mg zweimal täglich, was einer Gesamttagesdosis von 1 200 mg entspricht.

#### Behandlungsdauer

#### Erstlinienerhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms:

Die Patientinnen können die Behandlung fortsetzen bis zum Einsetzen einer Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Abschluss der 2-jährigen Behandlung.

#### Erstlinienerhaltungstherapie des platinempfindlichen, rezidivierten Ovarialkarzinoms:

Die Patientinnen können die Behandlung fortsetzen bis zum Einsetzen einer Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität.

Die Patientinnen sollten die Erhaltungstherapie mit Rubraca nicht später als 8 Wochen nach Anwendung der letzten Dosis des platinhaltigen Therapieregimes beginnen.

Wenn eine Patientin nach der Einnahme von Rubraca erbricht, sollte die Patientin die Dosis nicht erneut einnehmen, sondern die nächste planmäßige Dosis einnehmen.

#### Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Patientin die nächste planmäßige Dosis Rubraca einnehmen.

#### Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen (d. h. 3. oder 4. Grades CTCAE), wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie, können mit Dosisunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen behandelt werden.

Erhöhte Lebertransaminasewerte (Aspartat-Aminotransferase [AST] und/oder Alanin-Aminotransferase [ALT]) treten frühzeitig während der Behandlung auf und klingen meist wieder ab. Erhöhte AST/ALT-Werte 1. bis 3. Grades können ohne Änderung der Rucaparib-Dosis oder mit einer Behandlungsmodifikation (Dosisunterbrechung und/oder -reduktion) behandelt werden. Nebenwirkungen 4. Grades erfordern eine Behandlungsmodifikation (siehe Tabelle 2).

Andere mittelschwere bis schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen können mit Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen behandelt werden, sofern sie mit einer entsprechenden symptomatischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert sind.

Siehe Tabelle 1 und 2

#### Besondere Patientinnengruppen

#### Ältere Patientinnen

Bei älteren Patientinnen (≥ 65 Jahre) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Eine höhere Empfindlichkeit einiger älterer Patientinnen (≥ 65 Jahre) gegenüber unerwünschten Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. Klinische Daten zu Patientinnen im Alter von 75 Jahren oder darüber liegen nur in begrenztem Maße vor.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung müssen sorgfältig hinsichtlich Leberfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden. Klinische Daten zu Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (d. h. Gesamtbilirubin > 3-facher oberer Normalwert (ULN)) liegen nicht vor. Daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Daten zu Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr weniger als 30 ml/min) vor, daher wird Rucaparib nicht für die Anwendung bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Rucaparib darf bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung müssen gewissenhaft hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden.

**Tabelle 1. Empfohlene Dosisanpassungen**

Dosisreduktion	Dosis
Anfangsdosis	600 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 300 mg)
Erste Dosisreduktion	500 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 250 mg)
Zweite Dosisreduktion	400 mg zweimal täglich (zweimal täglich zwei Tabletten à 200 mg)
Dritte Dosisreduktion	300 mg zweimal täglich (zweimal täglich eine Tablette à 300 mg)

**Tabelle 2. Behandlung therapiebedingter AST/ALT-Erhöhungen**

Grad der AST/ALT-Erhöhung	Behandlung
Grad 3 ohne sonstige Zeichen einer Leberfunktionsstörung	Wöchentliche Überwachung der Leberfunktionswerte bis zu einem Rückgang auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Rucaparib fortsetzen, wenn Bilirubin < ULN und alkalische Phosphatase < 3-fache ULN ist. Behandlung unterbrechen, wenn die AST/ALT-Werte nicht innerhalb von 2 Wochen auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind, anschließend die Behandlung mit Rucaparib mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis wieder aufnehmen.
Grad 4	Behandlung mit Rucaparib unterbrechen, bis die Werte auf Grad ≤ 2 zurückgegangen sind; anschließend die Behandlung mit reduzierter Rucaparib-Dosis wieder aufnehmen und wöchentliche Leberfunktionstests über 3 Wochen durchführen

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

## Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rubraca bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

## Art der Anwendung

Rubraca ist zum Einnehmen und kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosen sollten mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden. Siehe Abschnitt 5.2.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Hämatologische Toxizität

Während der Behandlung mit Rucaparib werden möglicherweise Myelosuppressionsereignisse (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie) beobachtet. Diese werden meist erstmals nach 8 bis 10 Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet. Diese Nebenwirkungen können mit einer routinemäßigen medizinischen Behandlung und/oder in schwereren Fällen mit Dosisanpassung behandelt werden. Die Erstellung eines großen Blutbildes vor Beginn der Behandlung mit Rubraca und danach monatlich ist ratsam. Die Behandlung mit Rubraca darf erst begonnen werden, wenn die Patientinnen sich von den hämatologischen Toxizitäten infolge einer vorherigen Chemotherapie ( $\leq 1$ . Grades CTCAE) erholt haben.

Es sollten unterstützende Therapiemaßnahmen sowie institutionelle Richtlinien zur Behandlung niedriger Blutzellzahlen bei Anämie und Neutropenie zur Anwendung kommen. Rubraca sollte abgesetzt bzw. die Dosis sollte gemäß Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) reduziert und das Blutbild wöchentlich bis zum Abklingen überwacht werden. Wenn sich die Werte nach 4 Wochen nicht bis auf Grad 1 CTCAE oder besser gebessert haben, sollte die Patientin für weitere Untersuchungen an einen Hämatologen überwiesen werden.

### Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie (MDS/AML), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patientinnen berichtet, die mit Rucaparib behandelt wurden. Die Dauer der Therapie mit Rucaparib bei Patientinnen, die ein MDS bzw. eine AML entwickelt haben, reichte von < 2 Monaten bis ungefähr 6 Jahre.

Bei Verdacht auf MDS/AML sollte die Patientin für weitere Untersuchungen wie Knochenmarkuntersuchung und Blutuntersuchung zur Zytogenetik an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn sich die MDS/AML-Diagnose nach der Untersuchung auf anhaltende hämatologische Toxizität bestätigt, muss Rubraca abgesetzt werden.

### Lichtempfindlichkeit

Bei Patientinnen, die mit Rucaparib behandelt wurden, wurde Lichtempfindlichkeit be-

obachtet. Patientinnen sollten den Aufenthalt in direktem Sonnenlicht vermeiden, da sie während der Behandlung mit Rucaparib leichter einen Sonnenbrand bekommen. Beim Aufenthalt im Freien sollten Patientinnen eine Kopfbedeckung und schützende Kleidung tragen sowie Sonnenschutzmittel und Lippenbalsam mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) von mindestens 50 anwenden.

### Gastrointestinale Toxizitäten

Gastrointestinale Toxizitäten (Übelkeit und Erbrechen) werden mit Rucaparib häufig berichtet. Sie weisen meist einen geringen Grad (1. oder 2. Grad CTCAE) auf und können mit Dosisreduktionen (siehe Tabelle 1) oder Dosisunterbrechungen behandelt werden. Antiemetika wie 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, Dexamethason, Aprepitant und Fosaprepitant können zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen angewendet werden und auch vor Beginn der Behandlung mit Rubraca zur prophylaktischen (d.h. vorbeugenden) Behandlung in Betracht gezogen werden. Eine proaktive Behandlung dieser Ereignisse ist wichtig, um längere oder schwerwiegendere Episoden von Übelkeit/Erbrechen zu vermeiden, da diese potenziell zu Komplikationen wie Dehydrierung oder Krankenhaus-einweisungen führen können.

### Intestinale Obstruktion

In klinischen Studien wurden bei mit Rucaparib behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom Fälle von intestinaler Obstruktion beobachtet. Bei 3,5 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen trat ein schwerwiegendes Ereignis einer intestinalen Obstruktion auf, bei 1 Rucaparib-Patientin (weniger als 0,1 %) mit tödlichem Ausgang. Die zugrunde liegende Erkrankung kann bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine Rolle bei der Entstehung einer intestinalen Obstruktion spielen. Bei Verdacht auf eine intestinale Obstruktion muss eine sofortige diagnostische Abklärung sowie eine adäquate Behandlung der Patientin erfolgen.

### Embryofetale Toxizität

Rubraca kann bei Gabe an eine schwangere Frau, basierend auf seinem Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierstudien, fetale Schäden verursachen. In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten führte die Gabe von Rucaparib während des Zeitraums der Organogenese bei Expositionen unterhalb der empfohlenen humantherapeutischen Dosis von 600 mg zwei Mal täglich zu einer embryofetalen Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

### Schwangerschaft/Kontrazeption

Schwangere Frauen sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Dauer der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca wirksame Kontrazeptiva anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Rucaparib

Es wurden keine Enzyme identifiziert, die für die Verstoffwechslung von Rucaparib verantwortlich sind. *In-vitro*-Daten zeigten, dass CYP2D6 und in etwas geringerem Ausmaß CYP1A2 und CYP3A4 Rucaparib metabolisieren können. Obwohl die durch CYP3A4 vermittelte Verstoffwechslung von Rucaparib *in vitro* langsam war, kann ein signifikanter Beitrag von CYP3A4 *in vivo* nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren ist Vorsicht geboten.

*In vitro* wurde gezeigt, dass Rucaparib ein Substrat von P-gp und BCRP ist. Eine Wirkung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf die Rucaparib-PK kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Rucaparib gleichzeitig mit Arzneimitteln, die starke P-gp-Inhibitoren sind, gegeben wird, ist Vorsicht geboten.

### Wirkungen von Rucaparib auf andere Arzneimittel

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Krebspatienten wurden die Wirkungen von Steady-State-Rucaparib in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP und P-gp mit oralen Einzeldosen empfindlicher Substrate (Koffein, S-Warfarin, Omeprazol, Midazolam, Rosuvastatin bzw. Digoxin) beurteilt. Außerdem wurde die Wirkung von Rucaparib auf die Pharmakokinetik eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) evaluiert. Die Daten deuten darauf hin, dass Rucaparib ein moderater Inhibitor von CYP1A2 und ein schwacher Inhibitor von CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A ist. Rucaparib hemmt zudem marginal P-gp im Darm, außerdem bewirkt es eine schwache Hemmung von BCRP im Darm.

### CYP1A2-Substrate

Rucaparib zeigte keine Wirkung auf den  $C_{max}$ -Wert von Koffein, während ein moderater Anstieg des  $AUC_{inf}$ -Werts von Koffein auf das 2,55-Fache beobachtet wurde (90 %-KI: 2,12, 3,08). Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden, insbesondere Arzneimitteln, die einen engen therapeutischen Index haben (z.B. Tizanidin, Theophyllin), können basierend auf entsprechender klinischer Überwachung Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

### CYP2C9-Substrate

Rucaparib erhöhte den  $C_{max}$ -Wert von S-Warfarin auf das 1,05-Fache (90 %-KI: 0,99 bis 1,12) bzw. den  $AUC_{0-96h}$ -Wert auf das 1,49-Fache (90 %-KI: 1,40 bis 1,58). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die CYP2C9-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind (z.B. Warfarin, Phenytoin), können bei klinischer Indikation Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden. Vorsicht ist geboten und bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin muss eine zusätzliche Überwachung der International Normalised Ratio (INR) in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rucaparib ist eine Überwachung des thera-

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

peutischen Arzneimittelspiegels von Phenytoin in Betracht zu ziehen.

## CYP2C19-Substrate

Rucaparib erhöhte den  $C_{max}$ -Wert von Omeprazol auf das 1,09-Fache (90 %-KI: 0,93 bis 1,27) und den  $AUC_{inf}$ -Wert auf das 1,55-Fache (90 %-KI: 1,32 bis 1,83). Das Risiko eines klinisch relevanten Effekts einer Begleitbehandlung mit Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) ist wahrscheinlich gering (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die CYP2C19-Substrate sind, wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet.

## CYP3A-Substrate

Rucaparib erhöhte den  $C_{max}$ -Wert von Midazolam auf das 1,13-Fache (90 %-KI: 0,95 bis 1,36) und den  $AUC_{inf}$ -Wert auf das 1,38-Fache (90 %-KI: 1,13 bis 1,69). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind (z. B. Alfentanil, Astemizol, Cisaprid, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin). Bei klinischer Indikation können je nach beobachteten Nebenwirkungen Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

## Orale Kontrazeptiva

Rucaparib erhöhte die  $C_{max}$  von Ethinylestradiol um das 1,09-Fache (90 %-KI: 0,94 bis 1,27) und die  $AUC_{last}$  um das 1,43-Fache (90 %-KI: 1,15 bis 1,77). Rucaparib erhöhte die  $C_{max}$  von Levonorgestrel um das 1,19-Fache (90 %-KI: 1,00 bis 1,42) und die  $AUC_{last}$  um das 1,56-Fache (90 %-KI: 1,33 bis 1,83). Bei gleichzeitig angewendeten oralen Kontrazeptiva wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

## BCRP-Substrate

Rucaparib erhöhte die  $C_{max}$  von Rosuvastatin um das 1,29-Fache (90 %-KI: 1,07 bis 1,55) und die  $AUC_{inf}$  um das 1,35-Fache (90 %-KI: 1,17 bis 1,57). Bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, bei denen es sich um BCRP-Substrate handelt, wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

## P-gp-Substrate

Rucaparib zeigte keine Wirkung auf den  $C_{max}$ -Wert von Digoxin, während ein marginaler Anstieg des  $AUC_{0-72h}$ -Werts auf das 1,20-Fache beobachtet wurde (90 %-KI: 1,12 bis 1,29). Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die P-gp-Substrate sind, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Wechselwirkungen von Rucaparib mit anderen Enzymen und Transportern wurden *in vitro* beurteilt. Rucaparib ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8, CYP2D6 und UGT1A1. Rucaparib regulierte bei klinisch relevanten Expositionen CYP2B6 in menschlichen Hepatozyten herunter. Rucaparib ist ein potenter Inhibitor von MATE1 und MATE2-K, ein moderater Inhibitor von OCT1 und ein schwacher Inhibitor von OCT2. Da die Inhibition dieser Transporter die Ausscheidung von Metformin über die Nieren reduzieren und die Aufnahme von Metformin über die Leber verringern könnte, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metformin mit Rucaparib Vorsicht geboten. Die klinische Relevanz einer UGT1A1-Inhibition durch

Rucaparib ist nicht geklärt. Wenn Rucaparib bei Patienten mit UGT1A1\*28 (schlechte Metabolisierer) gleichzeitig mit UGT1A1-Substraten (d. h. Irinotecan) angewendet wird, ist aufgrund einer möglichen Erhöhung der Exposition von SN-38 (dem aktiven Metaboliten von Irinotecan) und damit verbundenen Toxizitäten Vorsicht geboten.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, dass während der Anwendung von Rucaparib eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, während der Behandlung und bis 6 Monate nach der letzten Einnahme von Rubraca eine effektive Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

### Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Rucaparib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus und auf präklinischen Daten kann Rucaparib bei der Anwendung bei schwangeren Frauen den Fötus schädigen. Rubraca sollte während der Schwangerschaft grundsätzlich nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Rucaparib. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen.

### Stillzeit

Es gibt keine tierexperimentellen Studien zum Übergang von Rucaparib in die Muttermilch. Es ist nicht bekannt, ob Rucaparib bzw. dessen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Rubraca darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen von Rucaparib bei gestillten Säuglingen ist das Stillen während der Behandlung mit Rubraca und 2 Wochen lang nach der letzten Einnahme kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Rucaparib auf die menschliche Fertilität vor. Basierend auf Tierstudien kann eine Beeinflussung der Fertilität in durch die Anwendung von Rucaparib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3). Diese Schädigung könnte durch den Wirkmechanismus von Rucaparib bedingt sein.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rubraca hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Patientinnen, die während der Behandlung mit Rubraca über Müdigkeit, Übelkeit oder Schwindel berichten, ist anzuraten, beim Führen eines

Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8) vorsichtig zu sein.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Rucaparib basiert auf Daten von 1 594 Patientinnen, die an klinischen Studien für die Behandlung eines Ovarialkarzinoms mit Rucaparib als Monotherapie teilnahmen. Die Patientinnen erhielten Rucaparib über einen medianen Zeitraum von 7,4 Monaten.

Nebenwirkungen, die bei  $\geq 20\%$  der mit Rucaparib behandelten Patientinnen auftraten, waren Übelkeit, Müdigkeit/Asthenie, Erbrechen, Anämie, Schmerzen des Abdomens, Dysgeusie, erhöhte ALT-Werte, erhöhte AST-Werte, verminderter Appetit, Diarrhoe, Neutropenie und Thrombozytopenie. Die Nebenwirkungen waren mehrheitlich leicht bis mittelschwer (1. oder 2. Grades).

Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3, die bei  $> 5\%$  der Patientinnen auftraten, waren Anämie (25 %), erhöhte ALT-Werte (10 %), Neutropenie (10 %), Müdigkeit/Asthenie (10 %) und Thrombozytopenie (7 %). Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die bei  $> 2\%$  der Patientinnen auftrat, war Anämie (5 %).

Nebenwirkungen, die am häufigsten zu Dosisreduktionen oder -unterbrechungen führten, waren Anämie (23 %), Müdigkeit/Asthenie (15 %), Übelkeit (14 %), Thrombozytopenie (14 %), Neutropenie (10 %) und erhöhte ALT/AST-Werte (10 %). Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen führten, traten bei 15 % der Patientinnen auf, wobei die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen Thrombozytopenie, Übelkeit, Anämie und Müdigkeit/Asthenie waren.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) auf der Ebene des bevorzugten Begriffes aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ), sehr selten ( $< 1/10 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Hämatologische Toxizität

Hämatologische Nebenwirkungen aller CTCAE-Grade von Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie wurden bei 46 %, 26 % bzw. 21 % der Patientinnen berichtet. Anämie und Thrombozytopenie führten bei 2 % bzw. 1 % der Patientinnen zum Absetzen. Nebenwirkungen 3. Grades oder höher CTCAE traten bei 25 % (Anämie), 10 % (Neutropenie) und 7 % (Thrombozytopenie) der Patientinnen auf. Nebenwirkungen einer Myelosuppression 3. Grades oder höher traten meist später im Verlauf der Behandlung ein (nach 2 oder mehr Monaten). Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

Tabelle 3. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse

	Nebenwirkungen	Nebenwirkungen
MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit bei CTCAE 3. Grades oder und höher
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>Häufig</b> Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie <sup>a</sup>	<b>Häufig</b> Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>Sehr häufig</b> Anämie <sup>b</sup> , Thrombozytopenie <sup>b</sup> , Neutropenie <sup>b</sup> , Leukopenie <sup>b</sup> <b>Häufig</b> Lymphopenie <sup>b</sup> , febrile Neutropenie	<b>Sehr häufig</b> Anämie <sup>b</sup> , Neutropenie <sup>b</sup> <b>Häufig</b> Thrombozytopenie <sup>b</sup> , febrile Neutropenie, Leukopenie <sup>b</sup> , Lymphopenie <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>Häufig</b> Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>c</sup>	<b>Gelegentlich</b> Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>c</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>Sehr häufig</b> Verminderter Appetit, erhöhtes Kreatinin im Blut <sup>b</sup> , Hypercholesterinämie <sup>b</sup> <b>Häufig</b> Dehydratation	<b>Häufig</b> Verminderter Appetit, Dehydratation, Hypercholesterinämie <sup>b</sup> <b>Gelegentlich</b> Erhöhtes Kreatinin im Blut <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>Sehr häufig</b> Dysgeusie, Schwindel	<b>Gelegentlich</b> Dysgeusie, Schwindel
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>Sehr häufig</b> Dyspnoe	<b>Gelegentlich</b> Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>Sehr häufig</b> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Schmerzen des Abdomens <b>Häufig</b> Intestinale Obstruktion <sup>d</sup> , Stomatitis	<b>Häufig</b> Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen des Abdomens, intestinale Obstruktion <sup>d</sup> <b>Gelegentlich</b> Dyspepsie, Stomatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>Sehr häufig</b> Erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase <b>Häufig</b> Erhöhte Transaminasen <sup>b</sup>	<b>Häufig</b> Erhöhte Alanin-Aminotransferase/erhöhte Aspartat-Aminotransferase <b>Gelegentlich</b> Erhöhte Transaminasen <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>Sehr häufig</b> Lichtempfindlichkeitsreaktion, Ausschlag <b>Häufig</b> Makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Erythem	<b>Gelegentlich</b> Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>Sehr häufig</b> Müdigkeit <sup>e</sup> , Fieber	<b>Häufig</b> Müdigkeit <sup>e</sup> <b>Gelegentlich</b> Fieber

a MDS/AML-Rate basierend auf der gesamten Patientenpopulation von 3 025 Patientinnen, die eine Dosis Rucaparib oral angewendet haben.

b Umfasst Laborbefunde

c Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Überempfindlichkeitsreaktionen, Arzneimittelüberempfindlichkeit und Schwellungen/Ödeme im Gesicht und Augenbereich.

d Umfasst intestinale Obstruktion, Dickdarmobstruktion und Dünndarmobstruktion

e Umfasst Müdigkeit, Asthenie und Lethargie

### Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die gelegentlich (0,5 %) bei Patientinnen unter Behandlung und während der 28-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung auftreten, sowie gelegentlich (1,1 %) bei allen Patientinnen, einschließlich während der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung (die Berechnung der Rate beruht auf der Sicherheitsgesamtpopulation von 3 025 Patientinnen, die in allen klinischen Studien mindestens eine Dosis orales Rucaparib erhalten haben). In den Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien ARIEL3 und ATHENA-MONO betrug die Inzidenz von MDS/AML während der Therapie der mit Rucaparib behandelten Patientinnen 1,6 % bzw. 0,5 %. Obwohl keine Fälle während der Therapie bei Placebo-behandelten Patientinnen be-

obachtet wurden, wurde über 6 Fälle bei Placebo-behandelten Patientinnen während der Langzeit-Sicherheitsbeobachtung berichtet. Alle Patientinnen wiesen Faktoren auf, die potenziell die Entwicklung von MDS/AML begünstigen. In allen Fällen hatten die Patientinnen zuvor platinhaltige Chemotherapie erhalten. Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

### Gastrointestinale Toxizitäten

Erbrechen und Übelkeit wurden jeweils bei 37 % und 68 % der Patientinnen berichtet und waren meist von geringem Grad (1. bis 2. Grades CTCAE). Schmerzen des Abdomens (als kombinierter Begriff für Schmerzen des Abdomens, Schmerzen des unteren Abdomens, Schmerzen des oberen Abdo-

mens) wurden bei 39 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen, trat aber auch sehr häufig (34 %) bei Placebo-behandelten Patientinnen auf, höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Erkrankung. Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

### Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit wurde bei 10 % der Patientinnen als Hautreaktion geringen Grades berichtet (1. oder 2. Grades CTCAE) und von 0,2 % der Patientinnen als CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Für Informationen zur Risikosenkung und zur Behandlung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4.

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

## Aminotransferase-Anstiege im Serum (AST/ALT)

Auf erhöhte Aminotransferase (ALT)- oder Aspartataminotransferase (AST)-Werte zurückzuführende Ereignisse wurden bei 39 % (alle Schweregrade) und 10 % (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der Patientinnen beobachtet. Diese Ereignisse traten innerhalb der ersten Wochen der Behandlung mit Rucaparib auf, waren reversibel und gingen nur selten mit Bilirubinanstiegen einher. Erhöhte ALT-Werte wurden bei 37 % (alle Schweregrade) und 10 % ( $\geq$  CTCAE-Grad 3) der Patientinnen; erhöhte AST-Werte bei 33 % (alle Schweregrade) und 3 % ( $\geq$  CTCAE-Grad 3) beobachtet. Erhöhte ALT- und AST-Werte traten bei 31 % (alle Schweregrade) und 3 % ( $\geq$  CTCAE-Grad 3) der Patientinnen auf. Keines dieser Ereignisse erfüllte die Kriterien von Hy's Gesetz für eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung. AST/ALT-Anstiege müssen gegebenenfalls durch Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen behandelt werden, wie in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Patientinnen konnten die Behandlung mit Rucaparib mit oder ohne Behandlungsmodifikationen fortsetzen, ohne dass es zu einem Wiederauftreten abnormer Leberfunktionswerte vom Schweregrad  $\geq 3$  kam.

## Erhöhte Kreatininwerte im Serum:

Serumkreatinin-Anstiege, vorwiegend leicht bis mittelschwer (1. oder 2. Grades CTCAE), wurden bei 17 % der Patientinnen innerhalb der ersten Wochen der Behandlung mit Rucaparib beobachtet; 0,6 % der Patientinnen berichteten eine Reaktion 3. Grades CTCAE. Anstiege des Serumkreatinins unter der Rucaparib-Behandlung sind eventuell auf die Inhibition der renalen Transporter MATE1 und MATE2-K zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.5). Diese Anstiege des Serumkreatinins waren klinisch asymptomatisch.

## Ältere Patienten

Bei Patientinnen  $\geq 75$  Jahre nahmen die Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen zu: erhöhte Kreatininwerte im Blut (33 %), Schwindel (19 %), Pruritus (16 %) und Gedächtnisstörungen (4 %) waren häufiger als bei Patientinnen  $< 75$  Jahren (16 %, 14 %, 11 % bzw. 1 %).

## Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 30–59 ml/min) erhöhte sich die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher. Anämie (34 %), Neutropenie (13 %), Thrombozytopenie (12 %), Müdigkeit/Astenie (12 %) und gleichzeitig erhöhte AST/ALT-Werte (12 %) waren häufiger als bei Patientinnen mit normaler Nierenfunktion (CLcr  $> 90$  ml/min) (23 %, 8 %, 5 %, 7 % bzw. 7 %).

## Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Untersuchungen der Pharmakokinetik von Rucaparib bei pädiatrischen Patientinnen durchgeführt.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

### Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

### Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung von Rubraca, und Symptome einer Überdosierung sind nicht geklärt. Bei einem Verdacht auf Überdosis sollten Ärzte allgemeine unterstützende Maßnahmen durchführen und die Symptome behandeln.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Wirkstoffe, ATC-Code: L01XK03

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Rucaparib ist ein Inhibitor von Poly(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Enzymen, einschließlich PARP-1, PARP-2 und PARP-3, die bei der DNA-Reparatur eine Rolle spielen. *In vitro* durchgeführte Studien haben gezeigt, dass eine durch Rucaparib induzierte Zytotoxizität die Inhibition der enzymatischen Aktivität von PARP und die Bildung von PARP-DNA-Komplexen mit sich bringt, was zu vermehrten DNA-Schäden, zur Apoptose und zum Zelltod führt.

Für Rucaparib wurde *in vitro* und *in vivo* eine Antitumoraktivität in BRCA-mutierten Zelllinien nachgewiesen, und zwar über einen Mechanismus, der synthetische Letalität genannt wird und bei dem für den Zelltod der Verlust von zwei DNA-Reparatur-Signalwegen erforderlich ist. Eine erhöhte Rucaparib-induzierte Zytotoxizität sowie Anti-Tumor-Aktivität wurde in Tumorzelllinien mit Defizienzen von BRCA1/2 und anderen DNA-Reparaturgenen festgestellt. Rucaparib konnte bei Maus-Xenograft-Modellen von Humankarzinomen sowohl mit als auch ohne BRCA-Defizienzen das Tumorstadium nachweislich reduzieren.

#### Klinische Wirksamkeit

##### Erstlinienerhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde in ATHENA untersucht, einer doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie, an der 538 Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstock- (EOC), Eileiter- (FTC) oder primärem Peritonealkarzinom (PPC) teilnahmen, die nach einer platinhaltigen Erstlinienchemo-

therapie und Operation in Remission waren. Als Remission wurde definiert, dass zu keinem Zeitpunkt während der Erstlinienbehandlung radiologisch oder durch einen Anstieg des CA-125-Wertes (gemäß den Leitlinien der Gynecological Cancer Intergroup [GCIIG]) ein Fortschreiten der Erkrankung nachgewiesen werden konnte. Außerdem gab es entweder keine Anzeichen für eine messbare Erkrankung nach RECIST v1.1 nach der Operation, wenn eine vollständige Resektion erfolgte, oder eine (vollständige oder partielle) Remission, wenn nach der Operation und vor der Chemotherapie eine messbare Erkrankung vorlag, oder eine Remission basierend auf CA-125 nach GCIIG, wenn in derselben Situation eine nicht messbare Erkrankung vorlag.

Alle Patientinnen hatten zwischen 4 und 8 Zyklen einer platinbasierten Doublet-Behandlung erhalten (einschließlich  $\geq 4$  Zyklen einer Platin/Taxan-Kombination). Eine Bevacizumab-Behandlung war während der Erstlinien-Chemotherapie erlaubt, nicht aber während der Rucaparib-Erhaltungstherapie. Alle Patientinnen wurden innerhalb von 8 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Chemotherapiezyklus randomisiert.

Die Patientinnen wurden im Verhältnis 4:1 randomisiert und erhielten entweder Rucaparib-Tabletten in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich ( $n = 427$ ) oder Placebo ( $n = 111$ ). Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu 2 Jahre lang fortgesetzt. Die Randomisierung erfolgte nach dem Krankheitsstatus nach der Chemotherapie (Resterkrankung vs. keine Rest-erkrankung), dem Zeitpunkt der Operation (Primäroperation vs. Intervall-Debulking) und dem Biomarkerstatus. Der Biomarkerstatus wurde anhand des HRD-Tests (Homologous Recombination Deficiency) bestimmt, wobei als Biomarker-positiv ein Tumor mit HRD war, definiert durch das Vorhandensein einer pathogenen aus Tumorgewebe nachgewiesenen BRCA-Mutation (tBRCA) oder eines tBRCA-Wildtyps (tBRCAwt) / hohen genomischen Verlusts der Heterozygotie (LOH<sup>high</sup>), und Biomarker-negativ ein Tumor ohne HRD war, definiert durch tBRCAwt / niedriger genomischer LOH (LOH<sup>low</sup>).

Der wichtigste Wirksamkeitsendpunkt war das durch den Prüfarzt bewertete progressionsfreie Überleben (invPFS), das nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), Version 1.1, bewertet wurde. Zu den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkten zählten das Gesamtüberleben (OS) und die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß RECIST Version 1.1. InvPFS, OS und ORR wurden hierarchisch getestet: zunächst in der HRD-Gruppe, anschließend in der ITT-Population. Die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder zum Tod (PFS2) war ein zusätzliches Ergebnismaß.

Das Durchschnittsalter der mit Rucaparib behandelten Patientinnen betrug 61 Jahre (Spanne: 30 bis 83) und 62 Jahre (Spanne: 31 bis 80) bei den mit Placebo behandelten Patientinnen. Der Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lag bei 0 bei 69 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen und bei 68 % der

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

Patientinnen, die Placebo erhielten. Von den 538 Patientinnen, die randomisiert Rucaparib oder Placebo zugewiesen wurden, waren 75 % im FIGO-Stadium III und 25 % im Stadium IV erkrankt, und 16 % waren in vollständiger Remission nach ihrer letzten platinhaltigen Behandlung. Von den 538 Patientinnen, die randomisiert Rucaparib oder Placebo zugewiesen wurden, hatten 78 % EOC, 13 % FTC und 9 % PPC; die meisten Patientinnen (> 90 %) hatten Tumore mit seröser Histologie. In der ITT-Population hatten die Patientinnen im Median 6 Zyklen einer platinhaltigen Doublet-Chemotherapie erhalten, und 17,8 % der Patientinnen hatten während der Erstlinien-Chemotherapie Bevacizumab erhalten. Eine primäre Debulking-Operation war bei 48,1 % der Patientinnen durchgeführt worden, und 51,9 % der Patientinnen hatten sich einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer Intervall-Debulking-Operation unterzogen.

Insgesamt hatten 43 % eine HRD (21 % hatten eine pathogene tBRCA-Mutation und 22 % hatten tBRCAwt / LOH<sup>high</sup>), 44 % waren HRD-negativ (tBRCAwt / LOH<sup>low</sup>) und bei 12 % war der HRD-Status unbekannt.

ATHENA zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des invPFS für Patientinnen, die Rucaparib zugewiesen wurden, im Vergleich zu Placebo in der HRD-Gruppe und in der ITT-Population. Die Ergebnisse für invPFS mit und ohne Einbeziehung neuer Krebstherapien und verpasster Besuche waren konsistent. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 und den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 und Abbildung 2 auf Seite 7

### Subgruppenanalyse (PFS nach Prüfarztbewertung)

Innerhalb der HRD-Population wurde ein Hazard Ratio von 0,40 (95 %-KI [0,21; 0,75]) unter der Subgruppe an Patientinnen mit einer tBRCA-Mutation (n = 115) beobachtet. In der Subgruppe mit tBRCA/LOH<sup>high</sup> (n = 119) wurde ein Hazard Ratio von 0,58 (95 %-KI [0,33; 1,01]) beobachtet. In der HRD-negativen Subgruppe (n = 238) wurde ein Hazard Ratio von 0,65 (95 %-KI [0,45; 0,95]) beobachtet.

### Erhaltungstherapie

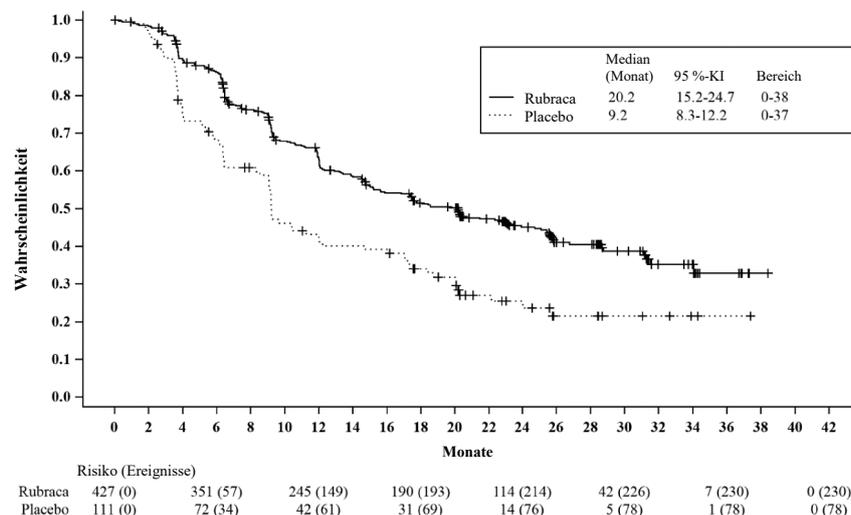
Die Wirksamkeit von Rucaparib wurde im Rahmen von ARIEL3 untersucht, einer doppelblinden, multizentrischen klinischen Studie, bei der 564 Patientinnen mit rezidivierendem EOC, FTC oder PPC, die auf platinbasierte Chemotherapie angesprochen hatten, im Verhältnis 2:1 randomisiert wurden. Die Patientinnen erhielten entweder zweimal täglich oral Rubraca 600 mg-Tabletten (n = 375) oder Placebo (n = 189). Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis entweder eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität eintrat. Bei allen Patientinnen war ein Ansprechen (vollständig oder partiell) auf ihre letzte platinbasierte Chemotherapie verzeichnet worden und das Cancer-Antigen 125 (CA-125) lag unter dem oberen Normalwert (ULN). Die Patientinnen wurden innerhalb von 8 Wochen nach Abschluss der platinbasierten Chemotherapie randomisiert, eine zwischenzeitliche Erhal-

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse – ATHENA (Prüfarztbewertung)

	HRD-Gruppe <sup>a</sup>		ITT-Population <sup>b</sup>	
	Rubraca (n = 185)	Placebo (n = 49)	Rubraca (n = 427)	Placebo (n = 111)
PFS <sup>c</sup> -Ereignisse, n (%)	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
PFS-Median in Monaten (95 %-KI)	28,7 (23,0; nicht erreicht)	11,3 (9,1; 22,1)	20,2 (15,2; 24,7)	9,2 (8,3; 12,2)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,47 (0,31; 0,72)		0,52 (0,40; 0,68)	
p-Wert <sup>d</sup>	0,0005		< 0,0001	
OS <sup>e</sup> -Ereignisse, n (%)	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
OS-Median in Monaten	Nicht erreicht	Nicht erreicht	Nicht erreicht	46,2
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,84 (0,44; 1,58)		0,83 (0,58; 1,17)	
p-Wert <sup>d</sup>	0,5811		0,2804	

- a Beinhaltet alle Patientinnen mit einer pathogenen tBRCA-Mutation (N = 115) oder tBRCAwt/LOH<sup>high</sup> (N = 119).
- b Alle randomisierten Patientinnn.
- c Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 26 Monate sowohl für den Rucaparib- als auch den Placebo-Arm.
- d P-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.
- e Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse waren die OS-Daten nicht reif (35 % der Patientinnen waren gestorben); die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 37 Monate sowohl für den Rucaparib- als auch den Placebo-Arm.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in ATHENA nach Prüfarztbewertung: ITT-Population



tungstherapie war nicht gestattet. Die Patientinnen durften keine vorausgegangene Therapie mit Rucaparib oder einem anderen PARP-Inhibitor erhalten haben. Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte auf Basis des besten Ansprechens auf die letzte platinbasierte Chemotherapie (vollständig oder partiell), der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach der vorletzten platinbasierten Chemotherapie (6 bis ≤ 12 Monate und > 12 Monate) sowie des Tumor-Biomarker-Status (Tumor-BRCA-Mutation [tBRCA], keine BRCA-Mutation, jedoch Vorliegen einer defekten homologen Rekombination [nbHRD] und Biomarker-negativ).

Die primäre Messgröße für die Wirksamkeit war invPFS, welches auf Basis von RECIST, Version 1.1 (v1.1) erhoben wurde. Die verblindete Beurteilung des PFS durch eine unabhängige radiologische Überprüfung (Blinded Independent Radiology Review; IRR) stellte die wichtigste sekundäre Messgröße für die Wirksamkeit dar. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben (Overall Survival; OS).

Das mittlere Alter betrug 61 Jahre (Spanne: 36 bis 85 Jahre). Die meisten Patientinnen waren weiß (80 %) und alle wiesen einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 auf. Bei den meisten Patientinnen (84 %) war der Primärtumor ein Ovarialkarzinom; bei den

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

meisten Patientinnen (95 %) lag eine seröse Histologie vor, 4 % der Patientinnen berichteten eine endometrioiden Histologie. Alle Patientinnen hatten zuvor mindestens zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten (Spanne: 2 bis 6); 28 % der Patientinnen hatten zuvor mindestens drei platinbasierte Chemotherapien erhalten. Bei insgesamt 32 % der Patientinnen war ein vollständiges Ansprechen (Complete Response; CR) auf ihre zuletzt erfolgte Therapie verzeichnet worden. Das progressionsfreie Intervall nach der vorletzten platinbasierten Chemotherapie betrug bei 39 % der Patientinnen 6-12 Monate und bei 61 % der Patientinnen > 12 Monate. 22 % der mit Rucaparib behandelten Patientinnen und 23 % der Patientinnen in der Placebo-Gruppe hatten zuvor Bevacizumab erhalten. Demographische Daten, Eigenschaften der Erkrankung zur Baseline sowie die Behandlungsvorgeschichte waren zwischen dem Rucaparib- und dem Placebo-Arm generell ausgewogen.

Keine der Patientinnen war zuvor mit einem PARP-Inhibitor behandelt worden. Aus diesem Grunde wurde die Wirksamkeit von Rubraca bei Patientinnen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie eine vorausgegangene Therapie mit einem PARP-Inhibitor erhalten haben, nicht untersucht und kann anhand der verfügbaren Daten nicht extrapoliert werden.

Tumorgewebsproben für alle Patientinnen (N = 564) wurden zentral getestet, um den HRD-positiven Status festzustellen (definiert als Präsenz einer schädigenden Tumor-BCRA-[tBRCA]-Mutation oder eines hohen genomischen Heterozyotieverlusts). Blutproben für 94 % (186/196) der tBRCA-Patientinnen wurden mittels zentralem Keimbahn-BCRA (gBRCA)-Bluttest evaluiert. Den Ergebnissen zufolge wiesen 70 % (130/186) der tBRCA-Patientinnen eine gBRCA-Mutation und 30 % (56/186) eine somatische BRCA-Mutation auf.

Die Studie ARIEL3 erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des invPFS bei den in den Rucaparib-Arm randomisierten Patientinnen, verglichen mit Placebo in der ITT-Population sowie in den HRD- und tBRCA-Gruppen. Die unabhängige radiologische Überprüfung (IRR) der ITT-Population untermauerte den primären Endpunkt. Die PFS-Ergebnisse werden in Tabelle 5 und Abbildung 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 3 auf Seite 8

Bei der Endanalyse des OS (70 % ausgereift) betrug die Hazard Ratio (HR) in Bezug auf die ITT-Population 1,00 (95 % KI: 0,81, 1,22; Median 36 Monate für Rucaparib im Vergleich zu 43,2 Monate für Placebo). Die berichteten HR für die HRD- und die tBRCA-Untergruppen betragen 1,01 (95 % KI: 0,77, 1,32; Median 40,5 Monate für Rucaparib im Vergleich zu 47,8 Monate für Placebo) bzw. 0,83 (95 % KI: 0,58, 1,19; Median 45,9 Monate für Rucaparib im Vergleich zu 47,8 Monate für Placebo). In einer explorativen Analyse der Untergruppen von Patienten ohne tBRCA-Mutation (nicht getestet, Subpopulationen mit nicht-tBRCA-Mutation [LOH-positiv, LOH-negativ, LOH unbekannt]) be-

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in ATHENA nach Prüfarztbewertung: HRD-Population

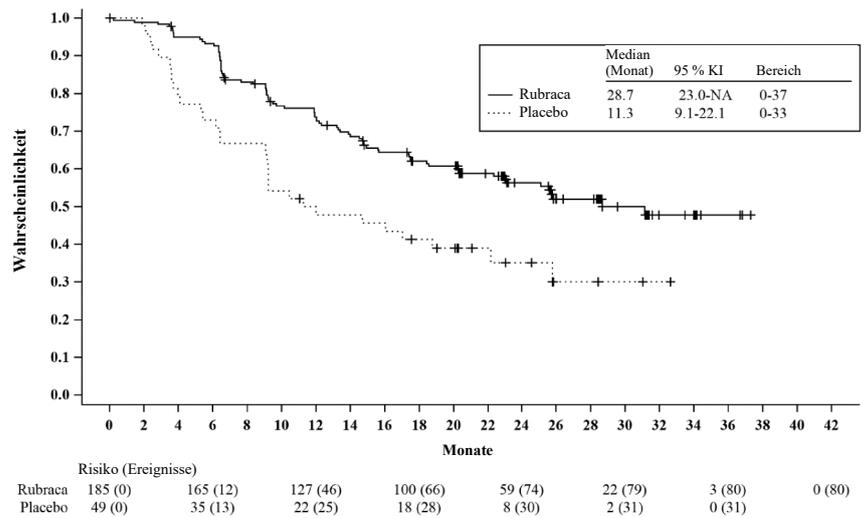


Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse von ARIEL3 (Zusammenfassung des primären objektiven Endpunkts: PFS)

Parameter	Beurteilung des Prüfarztes		Unabhängige radiologische Überprüfung (IRR)	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
<b>ITT-Population<sup>a</sup></b>				
Patientinnen, n	375	189	375	189
PFS-Ereignisse, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
PFS, Median in Monaten (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-Wert <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>HRD-Gruppe<sup>c</sup></b>				
Patientinnen, n	236	118	236	118
PFS-Ereignisse, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
PFS, Median in Monaten (95 % KI)	13,6 (10,9, 16,2)	5,4 (5,1, 5,6)	22,9 (16,2, nicht erreicht)	5,5 (5,1, 7,4)
HR (95 % KI)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>tBRCA-Gruppe<sup>d</sup></b>				
Patientinnen, n	130	66	130	66
PFS-Ereignisse, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
PFS, Median in Monaten (95 % KI)	16,6 (13,4, 22,9)	5,4 (3,4, 6,7)	26,8 (19,2, nicht erreicht)	5,4 (4,9, 8,1)
HR (95 % KI)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>nonBRCA LOH-positiv-Gruppe</b>				
Patientinnen, n	106	52	106	52
PFS-Ereignisse, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
PFS, Median in Monaten (95 % KI)	9,7 (7,9, 13,1)	5,4 (4,1, 5,7)	11,1 (8,2, nicht erreicht)	5,6 (2,9, 8,2)
HR (95 % KI)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0135	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

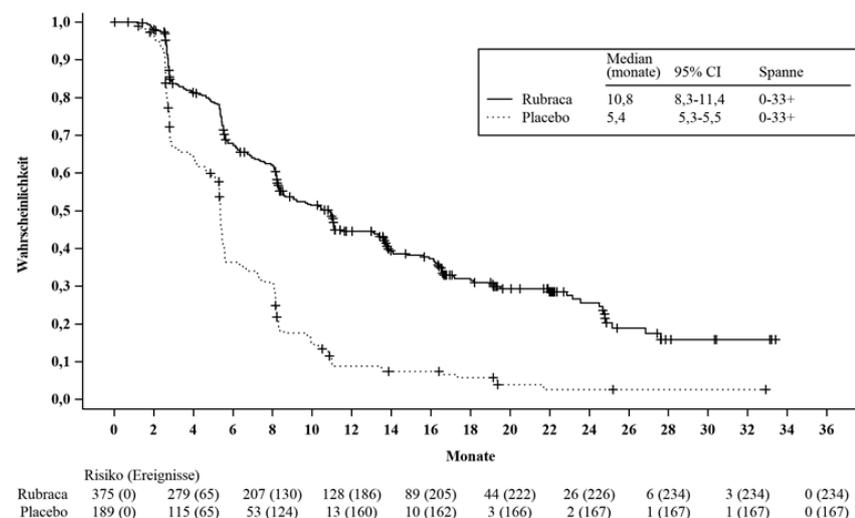
# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

Fortsetzung der Tabelle

Parameter	Beurteilung des Prüfarztes		Unabhängige radiologische Überprüfung (IRR)	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
<b>nonBRCA LOH-negativ-Gruppe</b>				
Patientinnen, n	107	54	107	54
PFS-Ereignisse, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
PFS, Median in Monaten (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-Wert <sup>b</sup>	0,0049		0,0003	

- a Alle randomisierten Patientinnen.
  - b Zweiseitiger p-Wert
  - c HRD schließt alle Patientinnen mit ein, bei denen schädigende Keimbahn-BRCA-Mutationen oder somatische BRCA-Mutationen oder nicht-tBRCA-Mutationen mit hohem genomischem Verlust der Heterozygotie im Clinical Trial Assay (CTA, Test im Rahmen der klinischen Studie) nachgewiesen wurden.
  - d tBRCA schließt alle Patientinnen mit ein, bei denen schädigende Keimbahn- oder somatische BRCA-Mutationen im CTA nachgewiesen wurden.
- HR: Hazard Ratio. Ein Wert < 1 begünstigt Rucaparib.  
KI: Konfidenzintervall

**Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in ARIEL3, beurteilt vom Prüfarzt: ITT-Population**



trug die HR für das OS 1,084 (95 % KI: 0,841, 1,396; Median 32,2 Monate für Rucaparib im Vergleich zu 38,3 Monate für Placebo). Die mediane Überlebensnachbeobachtung für alle Patienten betrug 77 Monate (6,4 Jahre) mit einer Spanne von 2 Tagen bis 93 Monaten (7,6 Jahre).

Zum Zeitpunkt der Endanalyse hatten 89 % der Patientinnen im Placebo-Arm mindestens eine nachfolgende Behandlung erhalten, darunter 46 %, die einen PARP-Inhibitor erhielten. Im Rucaparib-Arm hatten 78 % der Patientinnen mindestens eine nachfolgende Behandlung erhalten.

### Kardiale Elektrophysiologie

Die Analyse der Beziehung zwischen Konzentration und QTcF-Verlängerung wurde anhand der Daten von 54 Patientinnen mit einem soliden Tumor, denen kontinuierliche Dosen Rucaparib von 40 mg einmal täglich bis 840 mg zweimal täglich (das 1,4-fache der zulässigen empfohlenen Dosis) gegeben

wurden, durchgeführt. Im vorhergesagten medianen Steady-State  $C_{max}$  nach der Anwendung von 600 mg Rucaparib zweimal täglich betrug die hochgerechnete QTcF-Erhöhung gegenüber der Baseline 11,5 ms (90 % KI: 8,77 – 14,2 ms). Somit ist das Risiko für eine klinisch signifikante QTcF-Erhöhung im Vergleich zur Baseline (d. h. > 20 ms) gering.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Rubraca eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Ovarialkarzinomen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaexpositionen von Rucaparib, gemessen mittels  $C_{max}$  und AUC, waren ungefähr dosisproportional bei den beurteilten

Dosen (40 bis 500 mg täglich, 240 bis 840 mg zweimal täglich). Der Steady-State wurde nach 1 Woche der Anwendung erreicht. Nach wiederholter zweimal täglicher Dosierung betrug die Akkumulation basierend auf dem AUC-Wert das 3,5- bis 6,2-Fache.

### Resorption

Bei Krebspatienten betrug der mittlere Steady-State- $C_{max}$ -Wert nach Einnahme von zweimal täglich Rucaparib 600 mg 1.940 ng/ml und der  $AUC_{0-12h}$ -Wert 16.900 h·ng/ml bei  $T_{max}$  von 1,9 Stunden. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis von 12 bis 120 mg Rucaparib betrug 36 %. Die absolute orale Bioverfügbarkeit bei 600 mg wurde nicht bestimmt. Bei Krebspatienten erhöhte sich nach einer fettreichen Mahlzeit der  $C_{max}$ -Wert um 20 %, der  $AUC_{0-24h}$ -Wert um 38 % und  $T_{max}$  verzögerte sich um 2,5 Stunden im Vergleich zu einer Dosierung im nüchternen Zustand. Die Wirkung von Nahrungsmitteln auf die PK wurde als klinisch nicht signifikant angesehen. Rubraca kann unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden.

### Verteilung

Die *in-vitro*-Proteinbindung von Rucaparib liegt im menschlichen Plasma bei therapeutischen Konzentrationen bei 70,2 %. Rucaparib verteilte sich vorzugsweise auf rote Blutzellen mit einem Quotienten der Blut-zu-Plasma-Konzentration von 1,83. Bei Krebspatienten hatte Rucaparib nach einer intravenösen Einzeldosis von 12 mg bis 40 mg Rucaparib ein Steady-State-Verteilungsvolumen von 113 l bis 262 l.

### Biotransformation

*In vitro* wird Rucaparib vorwiegend von CYP2D6 und in etwas geringerem Ausmaß von CYP1A2 und CYP3A4 metabolisiert. In einer populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch relevanten PK-Unterschiede bei Patienten mit unterschiedlichen CYP2D6-Phänotypen (einschließlich schlechten Metabolisierern, n = 9; eingeschränkten Metabolisierern, n = 71; normalen Metabolisierern, n = 76; und extrem schnellen Metabolisierern, n = 4) oder bei Patienten mit unterschiedlichen CYP1A2-Phänotypen (einschließlich normalen Metabolisierern, n = 28; Hyperinduktoren, n = 136) beobachtet. Die Ergebnisse sollten aufgrund begrenzter Repräsentation einiger Untergruppen von Phänotypen mit Vorsicht interpretiert werden.

Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis [<sup>14</sup>C]-Rucaparib an Patienten mit soliden Tumoren machte unverändertes Rucaparib 64,0 % der Radioaktivität im Plasma aus. Oxidierung, N-Demethylierung, N-Methylierung, Glucuronidierung und N-Formylierung waren die Hauptstoffwechselwege von Rucaparib. Der am häufigsten vorkommende Metabolit war M324, ein oxidatives Desaminierungsprodukt von Rucaparib, das 18,6 % der Radioaktivität im Plasma ausmachte. *In vitro* zeigte M324 eine mindestens 30-fach geringere Potenz gegenüber PARP-1, PARP-2 und PARP-3 als Rucaparib. Andere untergeordnete Metaboliten waren für 13,8 % der Radioaktivität im Plasma verantwortlich. Rucaparib machte 44,9 % bzw. 94,9 % der Radioaktivität im Urin bzw. in den Fäzes aus; demgegenüber machte M324

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

50,0 % bzw. 5,1 % der Radioaktivität im Urin bzw. in den Fäzes aus.

## Elimination

Die Clearance nach einer intravenösen Einzeldosis von 12 mg bis 40 mg Rucaparib reichte von 13,9 bis 18,4 l/ Stunde. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis [<sup>14</sup>C]-Rucaparib 600 mg an Patienten betrug die mittlere Wiederfindungsrate der Radioaktivität insgesamt 89,3 %, wobei 288 Stunden nach der Einnahme die mittlere Wiederfindung 71,9 % in den Fäzes und 17,4 % im Urin betrug. Neunzig Prozent der beobachteten Wiederfindung in den Fäzes fanden sich innerhalb von 168 Stunden nach der Einnahme. Die mittlere Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Rucaparib betrug 25,9 Stunden.

## Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

*In vitro* erwies sich Rucaparib als Substrat von P-gp und BCRP, aber nicht als Substrat der renalen Aufnahmetransporter OAT1, OAT3 und OCT2 oder der hepatischen Transporter OAPT1B1 und OATP1B3. Eine Wirkung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren auf die PK von Rucaparib kann nicht ausgeschlossen werden.

*In vitro* hemmt Rucaparib reversibel CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A und in geringerem Maße CYP2C8, CYP2D6 und UGT1A1. Rucaparib verursachte CYP1A2 und regulierte bei klinisch relevanten Expositionen CYP2B6 und CYP3A4 in menschlichen Hepatozyten herunter.

*In vitro* ist Rucaparib ein potenter Inhibitor von MATE1 und MATE2-K, ein moderater Inhibitor von OCT1 und ein schwacher Inhibitor von OCT2. Bei klinischen Expositionen hemmte Rucaparib nicht die Gallensalzexportpumpe (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 und OAT3. Die Hemmung von MRP4 durch Rucaparib kann bei klinischen Expositionen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Keine Wechselwirkung mit MRP2 oder MRP3 wurde bei der klinischen Exposition von Rucaparib *in vitro* beobachtet. Bei Konzentrationen oberhalb des beobachteten  $C_{max}$ -Werts von Rucaparib im Plasma wurden allerdings eine leichte biphasische Aktivierung und Inhibition von MRP2 und eine konzentrationsabhängige Inhibition von MRP3 beobachtet. Die klinische Relevanz einer Wechselwirkung mit MRP2 und MRP3 im Darm ist nicht bekannt. *In vitro* ist Rucaparib ein Inhibitor der BCRP- und P-gp-Efflux-Transporter. *In vivo* wurde keine signifikante P-gp-Inhibition beobachtet (Abschnitt 4.5).

Eine populationsbezogene PK-Analyse deutet darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung von PPI eine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Rucaparib-PK unwahrscheinlich ist. Da die Dosierung und der Zeitpunkt der Gabe der PPI nicht detailliert dokumentiert wurden, lässt sich hinsichtlich der Wirkung einer gleichzeitigen Gabe von Rucaparib und PPI keine fundierte Schlussfolgerung ziehen.

## Pharmakokinetik in bestimmten Populationen

### Alter, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

Basierend auf einer populationsbezogenen PK-Analyse wurden keine klinisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der vorhergesagten Steady-State-Exposition und

dem Alter, der ethnischen Herkunft und dem Körpergewicht der Patienten identifiziert. Patienten, die in die populationsbezogene PK-Studie aufgenommen wurden, waren 21 bis 86 Jahre alt (58 % < 65 Jahre, 31 % 65–74 Jahre und 11 % > 75 Jahre), 82 % waren weiß und hatten ein Körpergewicht zwischen 41 und 171 kg (73 % hatten ein Körpergewicht > 60 kg).

### Leberfunktionsstörung

Zur Beurteilung der Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Clearance von Rucaparib bei Patienten, die zweimal täglich Rucaparib 600 mg erhalten, wurde eine populationsbezogene PK-Analyse durchgeführt. Zwischen 34 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $\leq$  ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5  $\times$  ULN und beliebiger AST-Wert) und 337 Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede festgestellt. In einer Studie zur Evaluierung der Pharmakokinetik von Rucaparib bei Patienten mit Leberfunktionsstörung zeigten Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (N = 8, Kriterien der Organ Dysfunction Working Group des National Cancer Institute; Gesamtbilirubin > 1,5- bis  $\leq$  3-fache ULN) nach einer Einzeldosis mit 600 mg Rucaparib 45 % höhere AUC-Werte als Patienten mit normaler Leberfunktion (N = 8).  $C_{max}$  und  $T_{max}$  waren in beiden Gruppen ähnlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

### Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine offiziellen Studien zu Rucaparib bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Zur Beurteilung der Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Clearance von Rucaparib bei Patienten, die zweimal täglich Rucaparib 600 mg erhalten, wurde eine populationsbezogene PK-Analyse durchgeführt. Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (N = 149; ClCr zwischen 60 und 89 ml/min, ermittelt anhand der Cockcroft-Gault-Methode) und Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (N = 76; ClCr zwischen 30 und 59 ml/min) wiesen einen um ungefähr 15 % bzw. 33 % höheren Steady-State-AUC-Wert auf im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 147; ClCr größer als oder gleich 90 ml/min). Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rucaparib bei Patienten mit einer ClCr unter 30 ml/min oder bei dialysepflichtigen Patienten sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Allgemeine Toxikologie

Die Befunde nach wiederholter oraler Gabe von Rucaparib entsprachen im Allgemeinen den in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen. In bis zu 3-monatigen Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen bei Ratten und Hunden waren die Zielorgane die gastrointestinalen, hämatopoetischen und lymphopoetischen Systeme. Diese Befunde traten unterhalb der humantherapeutischen Exposition auf, die geringer waren als bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden, und waren größtenteils innerhalb von 4 Wochen nach der Gabe reversibel. *In vitro* betrug der IC<sub>50</sub>-Wert von

Rucaparib am humanen äther-à-go-go-ähnlichen Gen (hERG) 22,6  $\mu$ M, was dem ungefähr 13-Fachen der humantherapeutischen Exposition entspricht.

Die intravenöse Verabreichung von Rucaparib bei Ratte und Hund induzierte bei einer hohen  $C_{max}$  (5,4- bis 7,3-fach höher als bei Patienten), aber nicht bei einer niedrigen  $C_{max}$  (1,3- bis 3,8-fach höher als bei Patienten) kardiale Effekte. Bei wiederholter oraler Gabe von Rucaparib in Toxizitätsstudien bei einer  $C_{max}$ , die mit der bei Patienten beobachteten  $C_{max}$  vergleichbar war, wurden im humantherapeutischen Dosisbereich keine kardialen Effekte beobachtet. Obwohl nach oraler Gabe keine kardialen Effekte beobachtet wurden, können aufgrund der Ergebnisse der intravenösen Studien und der Sicherheitsabstände kardiale Effekte bei Patienten nach oraler Gabe von Rucaparib nicht ausgeschlossen werden.

### Karzinogenität

Mit Rucaparib wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

### Genotoxizität

Rucaparib wirkte in einem Rückmutationstest an Bakterien (Ames) nicht mutagen. Rucaparib induzierte jedoch im *in vitro* durchgeführten Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten strukturelle Chromosomenanomalien.

### Reproduktionstoxikologie

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten war Rucaparib bei Expositionen, die etwa dem 0,04-fachen der humanen AUC in der empfohlenen Dosis entsprachen, mit einem Postimplantationsverlust verbunden.

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Rucaparib durchgeführt. In toxikologischen Studien bei wiederholter Gabe über 3 Monate an Ratten und Hunden wurden bei Expositionen mit dem 0,09- bis 0,3-Fachen des humanen AUC-Werts bei der empfohlenen Dosis keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Ein potenzielles Risiko kann aufgrund des beobachteten Sicherheitsabstandes nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus könnte sich Rucaparib aufgrund seines Wirkmechanismus negativ auf die menschliche Fertilität auswirken.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Rubraca 200 mg Filmtabletten

#### Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol) (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 4000 (E 1521)  
Talkum (E 553b)  
Brillantblau FCF-Aluminiumsalz (E 133)  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

# Rubraca 200 mg/- 250 mg/- 300 mg Filmtabletten

## Rubraca 250 mg Filmtabletten

### Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 4000 (E 1521)  
Talkum (E 553b)

## Rubraca 300 mg Filmtabletten

### Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 4000 (E 1521)  
Talkum (E 553b)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit Verschluss mit Polypropylen(PP)-Induktionsversiegelung, die 60 Tabletten enthält. Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

pharmaand GmbH  
Taborstrasse 1  
1020 Wien  
Österreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. Mai 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
04. März 2022

## 10. STAND DER INFORMATION

15 März 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

