

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Varuby 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε δισκίο περιέχει 90 mg ρολαπιτάντη (ως μονοϋδρική υδροχλωρική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 230 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική) ανά δόση (δύο δισκία).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Τα δισκία είναι χρώματος κυανού, με χαραγμένη την ένδειξη T0101 στην μια πλευρά και 100 στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της καθυστερημένης ναυτίας και εμέτου που συσχετίζονται με λίαν και μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε ενήλικες.

Το Varuby χορηγείται ως μέρος συνδυασμένης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Varuby χορηγείται ως μέρος σχήματος το οποίο περιλαμβάνει δεξαμεθαζόνη και ανταγωνιστή υποδοχέων 5-HT₃.

Θα πρέπει να χορηγούνται 180 mg (δύο δισκία) εντός 2 ωρών πριν την έναρξη του κάθε κύκλου χημειοθεραπείας αλλά ανά διαστήματα όχι μικρότερα των 2 εβδομάδων.

Δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικού προϊόντος μεταξύ της ρολαπιτάντης και δεξαμεθαζόνης, επομένως δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για τη δεξαμεθαζόνη.

Συνιστώνται τα παρακάτω σχήματα για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που συσχετίζονται με εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου:

Σχήμα λίαν εμετογόνου χημειοθεραπείας

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4
Varuby	180 mg από το στόμα Εντός 2 ωρών πριν τη χημειοθεραπεία	Καμία		
Δεξαμεθαζόνη	20 mg από το στόμα 30 λεπτά πριν τη χημειοθεραπεία	8 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα	8 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα	8 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα
Ανταγωνιστής υποδοχέων 5-HT ₃	Κανονική δόση του ανταγωνιστή υποδοχέων 5-HT ₃ . Βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τον συγχορηγούμενο ανταγωνιστή υποδοχέων 5-HT ₃ για τις κατάλληλες πληροφορίες αναφορικά με τις δόσεις.	Καμία		

Σχήμα μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4
Varuby	180 mg από το στόμα. Εντός 2 ωρών πριν τη χημειοθεραπεία	Καμία		
Δεξαμεθαζόνη	20 mg από το στόμα 30 λεπτά πριν τη χημειοθεραπεία	Καμία		
Ανταγωνιστής υποδοχέων 5-HT ₃	Κανονική δόση του ανταγωνιστή υποδοχέων 5-HT ₃ . Βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τον συγχορηγούμενο ανταγωνιστή υποδοχέων 5-HT ₃ για τις κατάλληλες πληροφορίες αναφορικά με τις δόσεις	Βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τον συγχορηγούμενο ανταγωνιστή υποδοχέων 5-HT ₃ για τις κατάλληλες πληροφορίες αναφορικά με τις δόσεις		

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τους ηλικιωμένους. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Το Varuby θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική διαταραχή

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική διαταραχή. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το Varuby πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική διαταραχή

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική διαταραχή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαταραχή. Το Varuby πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρολαπιτάντης σε παιδιά και εφήβους κάτω της ηλικίας των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με λίγο νερό και μπορούν να λαμβάνονται μαζί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σε συνδυασμό με το υπερικόν το διάτρητον (St John's wort) (βλ. παράγραφο 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαταραχή

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική διαταραχή (βλ. παράγραφο 5.2). Το Varuby πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν δεν είναι δυνατό να αποφευχθεί η χρήση του, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες στο Varuby (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή

Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (βλ. παράγραφο 5.2). Το Varuby πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Εάν δεν είναι δυνατό να αποφευχθεί η χρήση του, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες στο Varuby (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις

Το Varuby δεν συνιστάται σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται χρόνια χορήγηση ισχυρών (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, ενζαλουταμίδη, φαινυτοΐνη) ή μέτριων επαγωγέων ενζύμων (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπουτίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρολαπιτάντης σε ταυτόχρονη χρήση με έναν άλλο ανταγωνιστή των NK₁ υποδοχέων (π.χ. απρεπιτάντη και έναν συνδυασμό νετουπιτάντης και υδρογλωρικής παλονοσετράνης) δεν έχει διαπιστωθεί και επομένως δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Το Varuby περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη λακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ενέργειες του Varuby στη φαρμακοκινητική άλλων δραστικών ουσιών

Υποστρώματα CYP2D6

Η ρολαπιτάντη είναι μέτριος αναστολέας του CYP2D6. Αυξημένη συγκέντρωση υποστρωμάτων του CYP2D6 στο πλάσμα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια 3πλάσια αύξηση στην έκθεση στη δεξτρομεθορφάνη, υπόστρωμα του CYP2D6, παρατηρήθηκε 7 ημέρες μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση της ρολαπιτάντης και μπορεί να διαρκέσει περισσότερο.

Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν η ρολαπιτάντη συνδυάζεται με φαρμακευτικό προϊόν το οποίο μεταβολίζεται από το CYP2D6, ιδιαίτερα εκείνα που διαθέτουν στενό θεραπευτικό περιθώριο (π.χ. προπαιφαινόνη, ταμοξιφαίνη, μετοπρολόλη που χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια, θειοριδαζίνη, πιμοζίδη).

Υποστρώματα UGT1A1 και UGT2B7 (π.χ. ιρινοτεκάνη και μορφίνη, αντιστοίχως)

Η ρολαπιτάντη ανέστειλε μετρίως τα υποστρώματα UGT1A1 και UGT2B7 *in vitro*. Επομένως, δεν μπορούν να αποκλειστούν δυνητικές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με την αναστολή αυτών των ενζύμων της UGT στο έντερο.

Υποστρώματα BCRP

Η ρολαπιτάντη είναι αναστολέας της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Αυξημένες συγκεντρώσεις υποστρωμάτων της πρωτεΐνης (BCRP) (π.χ. μεθοτρεξάτη, ιρινοτεκάνη, τοποτεκάνη, μιτοξαντρόνη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη, δοξορουβικίνη, μπενδαμουςτίνη) μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχρόνηση μίας εφάπαξ δόσης 180 mg ρολαπιτάντης με σουλφασαλαζίνη, υπόστρωμα της πρωτεΐνης BCRP, είχε ως αποτέλεσμα περίπου 2πλάσια αύξηση στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) και στην επιφάνεια που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη (AUC) της σουλφασαλαζίνης. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ο συνδυασμός αυτός, θα πρέπει να πραγματοποιείται κλινική και βιολογική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με το ταυτόχρονα χορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση ροσουβαστατίνης.

Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)

Η ρολαπιτάντη είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης. Όταν η διγοξίνη χορηγήθηκε με μία εφάπαξ δόση 180 mg ρολαπιτάντης, παρατηρήθηκε 70 % αύξηση στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) και 30 % αύξηση στην επιφάνεια που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη (AUC) της διγοξίνης, υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης. Επομένως, συνιστάται κλινική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες, και, εφόσον αυτό είναι δυνατό, επίσης βιολογική παρακολούθηση όταν η ρολαπιτάντη συνδυάζεται με τη διγοξίνη ή με άλλα υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (π.χ. δαμπιγκατράνη ή κολχικίνη), και ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή.

Υποστρώματα των OATP1B1 και 1B3

Μελέτες *in vitro* υποδηλούν ότι η ρολαπιτάντη δεν αναμένεται να αναστέλλει το OATP1B1 σε κλινικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις και η ρολαπιτάντη δεν είναι αναστολέας του OATP1B3 στις υποβαλλόμενες σε έλεγχο συγκεντρώσεις έως 20 μ M.

Υποστρώματα OCT1

In vitro, η ρολαπιτάντη δεν είναι αναστολέας του OCT1 στις υποβαλλόμενες σε έλεγχο συγκεντρώσεις έως 20 μ M.

Υποστρώματα του CYP3A4

In vivo, η ρολαπιτάντη δεν αναμένεται να επιδεικνύει την όποια ανασταλτική ή επαγόμενη ενέργεια στο CYP3A4. Μία εφάπαξ δόση 180 mg ρολαπιτάντης δεν είχε καμία σημαντική ενέργεια στη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης δε σύγκριση με 3 mg μόνο από του στόματος μιδαζολάμη στην Ημέρα 1, Ημέρα 8 και Ημέρα 11.

Ονδανσετρόνη

Η ρολαπιτάντη δεν είχε καμία σημαντική ενέργεια στη φαρμακοκινητική ενδοφλέβιας ονδανσετρόνης όταν συγχρηγήθηκε με μία εφάπαξ δόση 180 mg ρολαπιτάντης την ίδια μέρα.

Δεξαμεθαζόνη

Η ρολαπιτάντη δεν είχε καμία σημαντική ενέργεια στη φαρμακοκινητική της δεξαμεθαζόνης όταν χορηγήθηκε από του στόματος δεξαμεθαζόνη τις Ημέρες 1 έως 3 μετά από μία εφάπαξ δόση 180 mg ρολαπιτάντης συγχρηγούμενης την Ημέρα 1.

Άλλα CYP

Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα όταν χορηγούνται μαζί με μία εφάπαξ δόση 180 mg ρολαπιτάντης την Ημέρα 1 και χωρίς ρολαπιτάντη την Ημέρα 8: ρεπαγλινίδη 0,25 mg (υπόστρωμα του CYP2C8), εφαβιρένζη 600 mg (υπόστρωμα του CYP2B6), τολβουταμίδη 500 mg (υπόστρωμα του CYP2C9) ή ομεπραζόλη 40 mg (υπόστρωμα του CYP2C19).

Η ρολαπιτάντη δεν είχε ενέργειες στη φαρμακοκινητική της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) όταν χορηγήθηκε από το στόμα δόση 200 mg καφεΐνης με μία εφάπαξ δόση 180 mg ρολαπιτάντης την Ημέρα 1 και χωρίς ρολαπιτάντη την Ημέρα 8 και Ημέρα 15.

Ενέργειες άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική του Varuby

Επαγωγείς ενζύμων

Η ταυτόχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα ενζύμων, μείωσε σημαντικά τη συστηματική έκθεση στη ρολαπιτάντη και τον ενεργό μεταβολίτη της. Όταν χορηγήθηκαν μία φορά ημερησίως 600 mg ριφαμπικίνης για 7 μέρες πριν και 7 μέρες μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 180 mg ρολαπιτάντης, η μέση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της ρολαπιτάντης μειώθηκε κατά 87 % και αυτή του ενεργού μεταβολίτη της κατά 89 % σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ρολαπιτάντης. Το Varuby δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται χρόνια χορήγηση ισχυρών επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, φαινυτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν έχει διαπιστωθεί η ενέργεια μέτριων επαγωγέων (π.χ. εφαβιρένζη, ριφαμπουτίνη). Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση της ρολαπιτάντης σε ασθενείς στους οποίους ήδη χορηγείται μέτριος επαγωγέας (βλ. παράγραφο 4.4).

Λόγω της ισχυρής επαγωγικής ενέργειάς του, το υπερικόν το διάτρητον αντενδείκνυται με τη ρολαπιτάντη (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστολείς του CYP3A4

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική ενέργεια στη φαρμακοκινητική της ρολαπιτάντης όταν μαζί της χορηγήθηκε κετοκοναζόλη, ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά ημερησίως για 21 ημέρες μετά από μία εφάπαξ δόση 90 mg ρολαπιτάντης, δεν επηρέασε σημαντικά τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) της ρολαπιτάντης ενώ η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξήθηκε κατά 21 %, πράγμα που δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικό.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρολαπιτάντης σε ταυτόχρονη χρήση με έναν άλλον ανταγωνιστή των NK_1 υποδοχέων (π.χ. απρεπιτάντη και έναν συνδυασμό νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετράνης) δεν έχει διαπιστωθεί και επομένως δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται τα δεδομένα από την χρήση της ρολαπιτάντης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογόνες ή εμβρυικές επιδράσεις. Σε μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, σε δόση ισοδύναμη με το ήμισυ της συνιστώμενης στον άνθρωπο δόσης, παρουσιάστηκε μείωση της μνήμης σε θηλυκά κουτάβια σε δοκιμή σε λαβύρινθο καθώς και μείωση στο βάρος σώματος των κουταβιών (βλ. παράγραφο 5.3). Το Varuby δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται τα δεδομένα ως προς την παρουσία της ρολαπιτάντης στο ανθρώπινο γάλα. Ρολαπιτάντη που χορηγήθηκε από το στόμα σε θηλυκούς αρουραίους που θηλάζαν ήταν παρούσα στο γάλα. Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Varuby.

Γονιμότητα

Η ρολαπιτάντη δεν επηρέασε τη γονιμότητα ή τη γενική αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών αρουραίων. Παρατηρήθηκαν μειώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων και των σημείων εμφύτευσης σε μελέτη της γονιμότητας των θηλυκών αρουραίων και πρόιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Varuby έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να σημειωθούν ζάλη και κόπωση μετά τη χορήγηση της ρολαπιτάντης (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Σε πέραν των 4.375 ασθενών έχει δοθεί αγωγή με Varuby ή συγκριτικό φάρμακο σε κλινικές μελέτες Φάσης 1, 2, και 3. Συνολικά 2.798 άτομα πήραν από το στόματος ρολαπιτάντη σε όποια δόση, μεταξύ τους και 1.567 άτομα σε μελέτες ναυτίας και εμέτου που οφείλονται στη χημειοθεραπεία (CINV).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κόπωση (1,9 %) και κεφαλαλγία (1,5 %). Η εικόνα ασφαλείας στις επεκτάσεις πολλαπλών κύκλων λίαν και μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας για έως 6 κύκλους χημειοθεραπείας είναι παρόμοιο με το προφίλ που παρατηρήθηκε στον Κύκλο 1.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε συναθροισμένη ανάλυση μελετών λίαν εμετογόνου χημειοθεραπείας (HEC) και μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας (MEC).

Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα			
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Στοματική μυκητιασική λοίμωξη	Καντιντίαση Στοματική καντιντίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετοροπενία	Αύξηση στη Διεθνή Ομαλοποιημένη Αναλογία (INR) Λευκοπενία Μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων Θρομβοκυτοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της		Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση Υπομαγνησιαμία

Ανεπιθύμητες Ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα			
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
θρένης			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Άγχος Τριγμός των οδόντων
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη Διαταραχή της προσοχής Δυσγευσία Υπνηλία	Διαταραχή της ισορροπίας Διαταραχή κίνησης Συγκοπή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Υπακουσία Εμβοές των ώτων
Οφθαλμικές διαταραχές			Θόλωμα της όρασης,
Καρδιακές διαταραχές			Αυξημένος καρδιακός παλμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα	Διάρροια Δυσπεψία Ναυτία Διάταση της κοιλίας Κοιλιακό άλγος Στοματίτιδα	Κοιλιακή δυσφορία Διαταραχή της εντερικής διάβασης Ξηροστομία Νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης Ακούσια προσπάθεια προς έμεση
Αγγειακές διαταραχές			Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Λόξυγγας	Δύσπνοια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Αλωπεκία Αγγειοοίδημα Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή Ξηροδερμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυαλγία	Αρθραλγία Ραχιαλγία Μυική αδυναμία Ραβδομύολυση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Ασθενία	Διαταραχή της βάδισης

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις της ρολαπιτάντης έως και 720 mg χωρίς τις όποιες ανησυχίες ως προς την ασφάλεια. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και να παρέχεται γενική υποστηρικτική αγωγή και

παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δράσης της ρολαπιτάντης, έμεση προκαλούμενη από φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μην είναι αποτελεσματική. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες διύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά και φάρμακα κατά της ναυτίας, άλλα αντιεμετικά, κωδικός ATC: A04AD14

Μηχανισμός δράσης

Η ρολαπιτάντη είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων νευροκινίνης 1 (NK₁) και της ουσίας P στον άνθρωπο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Λίαν εμετογόνος χημειοθεραπεία (HEC) με βάση τη σισπλατίνη

Μελέτη 1 και Μελέτη 2 (HEC [Λίαν Εμετογόνος Χημειοθεραπεία])

Σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με παράλληλες ομάδες (Μελέτη 1 και Μελέτη 2), έγινε σύγκριση του σχήματος της ρολαπιτάντης (180 mg ρολαπιτάντη, 10 μg/kg ενδοφλέβια γρανισετρόνη και 20 mg από του στόματος δεξαμεθαζόνη) με την αγωγή ελέγχου (αδρανές φάρμακο, 10 μg/kg ενδοφλέβια γρανισετρόνη και 20 mg από του στόματος δεξαμεθαζόνη) την Ημέρα 1 σε ασθενείς που ελάμβαναν σχήμα χημειοθεραπείας στο οποίο περιλαμβανόταν σισπλατίνη ≥ 60 mg/m². Τις Ημέρες 2 έως 4, οι ασθενείς έλαβαν 8 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος δεξαμεθαζόνη. Τα φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης χορηγήθηκαν πριν τη χημειοθεραπεία την Ημέρα 1 στα παρακάτω διαστήματα: ρολαπιτάντη (1 έως 2 ώρες πριν), γρανισετρόνη και δεξαμεθαζόνη (30 λεπτά πριν).

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 1.087 ασθενείς είτε στο σχήμα της ρολαπιτάντης (N = 544) είτε στο σχήμα της αγωγής ελέγχου (N = 543) στη Μελέτη 1 και Μελέτη 2. Στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας συμπεριλήφθηκαν 1.070 ασθενείς από τους οποίους 37 % ήταν γυναίκες και 63 % άντρες. Από τους 1.070 ασθενείς, 26 % ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών και 3 % ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και στις δυο μελέτες ήταν η πλήρης ανταπόκριση (καθοριζόμενη ως χωρίς κανένα εμετικό επεισόδιο και καθόλου φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης) στην καθυστερημένη φάση (> 24 έως 120 ώρες) ναυτίας και εμέτου προκαλούμενων από χημειοθεραπεία. Αξιολογήθηκαν επίσης τα παρακάτω επιπρόσθετα και προκαθοριζόμενα τελικά σημεία: πλήρης ανταπόκριση κατά την οξεία φάση (0 έως 24 ώρες) και τη συνολική φάση (0 έως 120 ώρες), καθόλου έμεση στην κάθε φάση CINV (ναυτία και έμετος οφειλόμενα στη χημειοθεραπεία), καμία σημαντική ναυτία στην κάθε φάση CINV, και ο χρόνος έως την πρώτη έμεση ή η χρήση φαρμακευτικού προϊόντος διάσωσης.

Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν για την κάθε μελέτη χωριστά και για τις δυο μελέτες σε συνδυασμό. Στον παρακάτω Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα χωριστά για την κάθε Μελέτη 1 και 2 καθώς και περίληψη των σημαντικότερων αποτελεσμάτων από τη συνδυασμένη ανάλυση.

Πίνακας 1: Αναλογία ανταποκρινόμενων ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία με σισπλατίνη κατά ομάδα αγωγής και φάση (Μελέτες 1 και 2 – HEC [λίαν εμετογόνος χημειοθεραπεία] χωριστά αποτελέσματα)

Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ^α	HEC Μελέτη 1			HEC Μελέτη 2			Μελέτες 1 και 2 σε συνδυασμό		
	Ρολαπιτάντη (N = 264) Ποσοστό (%)	Ομάδα Ελέγχου (N = 262) Ποσοστό (%)	P-Τιμή ^β	Ρολαπιτάντη (N = 271) Ποσοστό (%)	Ομάδα Ελέγχου (N = 273) Ποσοστό (%)	P-Τιμή ^β	Ρολαπιτάντη (N = 535) Ποσοστό (%)	Ομάδα Ελέγχου (N = 535) Ποσοστό (%)	P-Τιμή ^γ
Πλήρης ανταπόκριση									
Καθυστερημένη	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Οξεία	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	Μ.Σ.	83,6	76,6	0,004
Συνολική	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	Μ.Σ.	68,8	58,5	< 0,001
Καμία έμεση									
Οξεία	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	Μ.Σ.	86,0	78,9	0,002
Καθυστερημένη	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Συνολική	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	Μ.Σ.	73,1	61,7	< 0,001
Καμία σημαντική ναυτία									
Οξεία	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	Μ.Σ.	88,2	82,6	0,009
Καθυστερημένη	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	Μ.Σ.	74,0	66,9	0,011
Συνολική	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	Μ.Σ.	72,1	65,4	0,017

^α Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην καθυστερημένη φάση. Καθυστερημένη φάση: > 24 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη. Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη. Συνολική φάση: 0 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

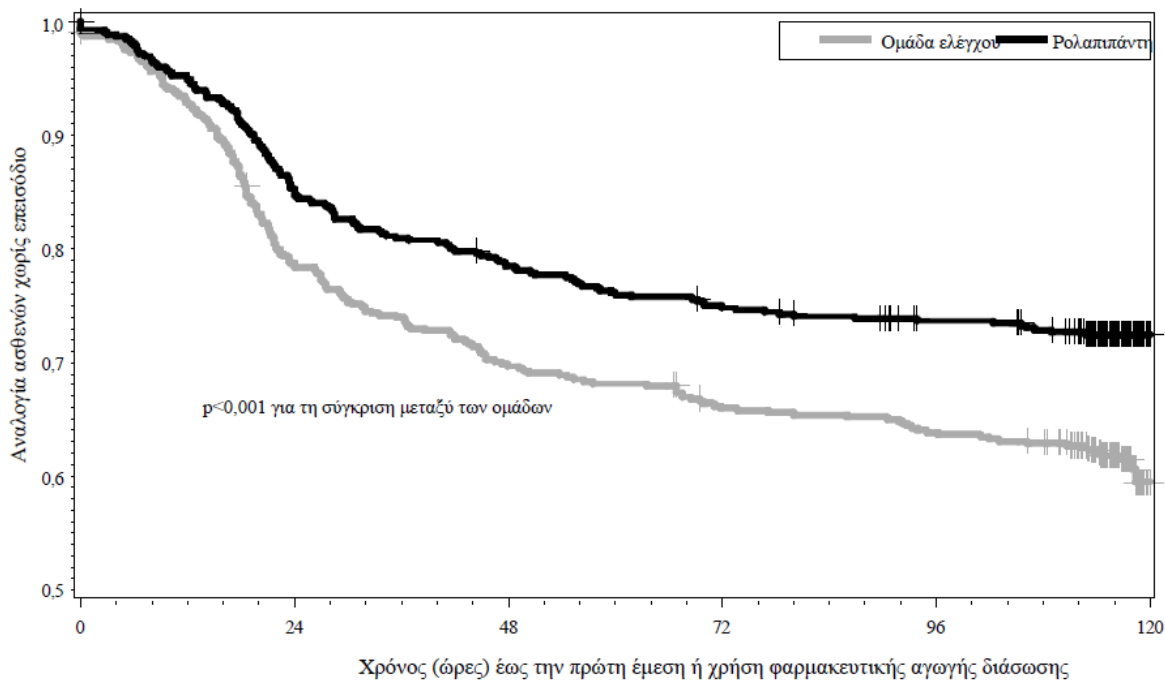
^β Μη προσαρμοζόμενες P-τιμές αποκτούνται από το τεστ Cochran-Mantel Haenszel, διαστρωματοποιημένο για φύλο.

^γ Μη προσαρμοζόμενες P-τιμές αποκτούνται από το τεστ Cochran-Mantel-Haenszel, διαστρωματοποιημένο κατά μελέτη και φύλο. Μ.Σ.= Μη σημαντικό (p> 0,05)

* Μη σημαντικό μετά την εφαρμογή προκαθοριζόμενης προσαρμογή πολλαπλότητας.

Ο εκτιμώμενος χρόνος έως την πρώτη έμεση στην συνδυασμένη ανάλυση παρουσιάζεται στο σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1: Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της Αναλογίας Ασθενών χωρίς Έμεση ή Χρήση Φαρμακευτικής Αγωγής Διάσωσης (Μελέτη 1 και Μελέτη 2 Συνδυασμένες – λίαν εμετογόνος χημειοθεραπεία [HEC])



Μελέτη 3 (MEC/Μετρίως Εμετογόνος Χημειοθεραπεία)

Στη Μελέτη 3, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη κλινική μελέτη με παράλληλες ομάδες σε μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία, έγινε σύγκριση του σχήματος της ρολαπιτάντης (180 mg ρολαπιτάντη, 2 mg από του στόματος γρανισετρόνη και 20 mg από του στόματος δεξαμεθαζόνη) με θεραπευτική αγωγή ελέγχου (αδρανές φάρμακο, 2 mg από του στόματος γρανισετρόνη και 20 mg από του στόματος δεξαμεθαζόνη) την Ημέρα 1 σε ασθενείς που έπαιρναν μετρίως εμετογόνο σχήμα χημειοθεραπείας στο οποίο συμπεριλαμβανόταν ποσοστό 53 % ασθενών που έπαιρναν συνδυασμό ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης (AC). Τις Ημέρες 2 έως 3, οι ασθενείς πήραν 2 mg μία φορά ημερησίως από του στόματος γρανισετρόνη. Τα φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης χορηγήθηκαν πριν τη χημειοθεραπεία την Ημέρα 1 στα παρακάτω διαστήματα: ρολαπιτάντη (1 έως 2 ώρες πριν), γρανισετρόνη και δεξαμεθαζόνη (30 λεπτά πριν). Κατά τον χρόνο σχεδιασμού της μελέτης, τα σχήματα χημειοθεραπείας περιέχοντα ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη θεωρείτο ότι ήταν μετρίως εμετογόνα. Πρόσφατη οδηγία έχει ενημερώσει τα σχήματα αυτά σε λίαν εμετογόνα. Το ποσοστό των ασθενών που πήραν καρβοπλατίνη στον Κύκλο 1 ήταν 30 %.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 1.369 ασθενείς είτε στο σχήμα της ρολαπιτάντης (N = 684) είτε στη θεραπευτική αγωγή ελέγχου (N = 685). Στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1.332 ασθενείς, από τους οποίους 80 % ήταν γυναίκες και 20 % άντρες. Από αυτούς τους 1.332 ασθενείς, 28 % ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών και 6 % ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Από αυτούς τους 1.332 ασθενείς, οι 629 έλαβαν χημειοθεραπεία χωρίς ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πλήρης ανταπόκριση (καθοριζόμενη ως κανένα εμετικό επεισόδιο και καθόλου φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης) στην καθυστερημένη φάση (> 24 έως 120 ώρες) ναυτίας και εμέτου προκαλούμενων από χημειοθεραπεία. Αξιολογήθηκαν επίσης τα παρακάτω επιπρόσθετα και προκαθοριζόμενα τελικά σημεία: πλήρης ανταπόκριση κατά την οξεία φάση (0 έως 24 ώρες) και τη συνολική φάση (0 έως 120 ώρες), καθόλου έμεση στην κάθε φάση CINV, μη σημαντική ναυτία στην κάθε φάση CINV και χρόνο έως την πρώτη έμεση ή χρήση φαρμακευτικού προϊόντος διάσωσης.

Περίληψη των αποτελεσμάτων της μελέτης MEC (μετρίως εμετογόνος χημειοθεραπεία) (Μελέτη 3) παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 παρακάτω. Περίληψη των αποτελεσμάτων από τις υποκατηγορίες χημειοθεραπείας χωρίς και με ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας ^α	Μελέτη 3– MEC		
	Ρολαπιτάντη (N = 666) Ποσοστό (%)	Ομάδα Ελέγχου (N = 666) Ποσοστό (%)	P-Τιμή ^β
Πλήρης Ανταπόκριση			
Καθυστερημένη	71,3	61,6	< 0,001
Οξεία	83,5	80,3	Μ.Σ.
Συνολική	68,6	57,8	< 0,001*
Καμία Έμεση			
Οξεία	87,8	84,5	Μ.Σ.
Καθυστερημένη	80,5	69,8	< 0,001*
Συνολική	78,7	65,3	< 0,001*

Πίνακας 2: Αναλογία Ανταποκρινόμενων Ασθενών που πήραν Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία κατά Ομάδα και Φάση Θεραπείας			
	Μελέτη 3– MEC		
Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας^α	Ρολαπιτάντη (N = 666) Ποσοστό (%)	Ομάδα Ελέγχου (N = 666) Ποσοστό (%)	P-Τιμή^β
Καμία Σημαντική Ναυτία (μέγιστο VAS (Οπτική Αναλογική Κλίμακα) < 25 σε κλίμακα 0-100)			
Οξεία	82,1	84,7	Μ.Σ.
Καθυστερημένη	72,7	69,4	Μ.Σ.
Συνολική	70,6	66,5	Μ.Σ.

^α Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην καθυστερημένη φάση. Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά από σχήμα με και χωρίς ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC). Καθυστερημένη φάση: > 24 έως 120 ώρες μετά από σχήμα με και χωρίς ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Συνολική φάση: 0 έως 120 ώρες μετά από σχήμα με και χωρίς ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη.

^β Μη προσαρμοζόμενες P-τιμές αποκτούνται από το τεστ Cochran-Mantel Haenszel, διαστρωματοποιημένο για φύλο.

Μ.Σ.= Μη σημαντικό (p> 0,05)

* Μ.Σ. μετά από προκαθοριζόμενη προσαρμογή πολλαπλότητας.

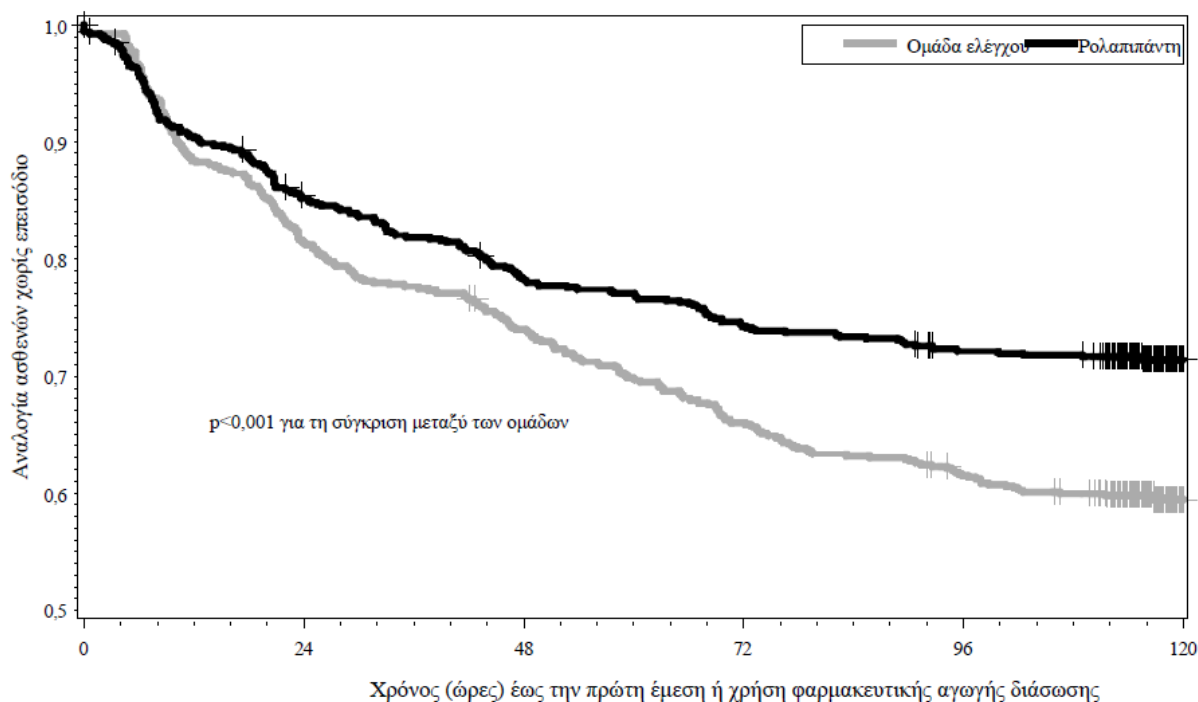
Πίνακας 3: Αναλογία Ασθενών που έλαβαν Χημειοθεραπεία με ή χωρίς ανθρακυκλίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC) στους οποίους Επιτεύχθηκε Πλήρης Ανταπόκριση			
Πλήρης Ανταπόκριση	Ρολαπιτάντη	Ομάδα Ελέγχου	P-Τιμή^α
Χωρίς AC	N = 322	N = 307	
Καθυστερημένη	76,1	63,8	< 0,001
Οξεία	90,7	84,4	0,016
Συνολική	74,8	61,2	< 0,001
Με AC	N = 344	N = 359	
Καθυστερημένη	66,9	59,6	0,047
Οξεία	76,7	76,9	Μ.Σ.
Συνολική	62,8	54,9	0,033

^α Μη προσαρμοζόμενες P-τιμές αποκτούνται από το τεστ Cochran-Mantel-Haenszel.

Μ.Σ.= Μη σημαντικό (p> 0,05)

Ο υπολογιζόμενος χρόνος έως την πρώτη έμεση ή χρήση φαρμακευτικού προϊόντος διάσωσης σε ασθενείς που έπαιρναν σχήμα μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας (MEC) παρουσιάζεται στο σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier στο Σχήμα 2.

Σχήμα 2: Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier της Αναλογίας Ασθενών χωρίς Έμεση ή Χρήση Φαρμακευτικής Αγωγής Διάσωσης (Μελέτη 3--MEC)



Η επίδραση της ναυτίας και του εμέτου στην καθημερινή ζωή των ασθενών αξιολογήθηκε κάνοντας χρήση της Κλίμακας Λειτουργικής Διαβίωσης-Έμεσης (Functional Living Index-Emesis -FLIE). Η αναλογία ασθενών χωρίς επίδραση στην καθημερινή ζωή ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του Varubry παρά στην ομάδα ελέγχου (MEC: 73,2 % έναντι. 67,4 %; $p = 0,027$).

Επέκταση Πολλαπλών Κύκλων: Στην κάθε μελέτη, οι ασθενείς είχαν την επιλογή να συνεχίσουν σε επέκταση πολλαπλών κύκλων για έως και 5 επιπρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας, λαμβάνοντας την ίδια θεραπευτική αγωγή όπως είχαν ενταχθεί στον κύκλο 1. Τις Ημέρες 6 έως 8 μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, ζητήθηκε από τους ασθενείς να θυμηθούν εάν είχαν επεισόδιο εμέτου ή ακούσιας προσπάθειας εμέτου ή ναυτία που παρέμβη στη συνήθη καθημερινή τους ζωή. Η αντιεμετική δραστηριότητα της ρολαπιτάντης διατηρήθηκε καθόλους τους κύκλους επανάληψης για εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν στον κάθε ένα πολλαπλό κύκλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ρολαπιτάντη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη οξείας και καθυστερημένης ναυτίας και εμέτου συσχετιζόμενων με τον αρχικό και τους επαναλαμβανόμενους κύκλους λίαν εμετογόνου θεραπείας του καρκίνου με βάση τη σισπλατίνη και μετρίως εμετογόνου θεραπείας του καρκίνου (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ρολαπιτάντη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική με τις εκθέσεις να αυξάνονται κατά τρόπο αναλογικό με τις δόσεις. Η ρολαπιτάντη αποβάλλεται αργά με μέση τερματική ημιζωή περίπου 7 ημερών. Η ρολαπιτάντη αποβάλλεται κυρίως δια της ηπατοχολικής οδού, με μικρές συνεισφορές από τη νεφρική αποβολή. Η ρολαπιτάντη μεταβολίζεται από το CYP3A4 και σχηματίζει μείζονα ενεργό μεταβολίτη, M19. *In vitro* μελέτες υποδηλούν ότι η ρολαπιτάντη δεν είναι αναστολέας του CYP2E1.

Απορρόφηση

Μετά από τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 180 mg ρολαπιτάντης σε υγιή άτομα υπό συνθήκες νηστείας, ήταν δυνατό να μετρηθεί η ρολαπιτάντη στο πλάσμα μεταξύ 30 λεπτών και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) για τη ρολαπιτάντη η οποία σημειώθηκε σε περίπου 4 ώρες και η μέση C_{max} ήταν 968 ng/ml (% CV:28 %). Μετά από πολλαπλές δόσεις της ρολαπιτάντης από το στόμα των 9 έως 45 mg μια φορά ημερησίως, η συσσώρευση της ρολαπιτάντης ήταν περίπου 5πλάσια.

Οι συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC) στη ρολαπιτάντη αυξήθηκαν κατά τρόπο αναλογικό με τις δόσεις όταν η δόση της ρολαπιτάντης αυξήθηκε από 4,5 mg σε 180 mg. Με την αύξηση της δόσης κατά 4πλάσιο από τη συνιστώμενη κλινική δόση των 180 mg, οι C_{max} και AUC της ρολαπιτάντης αυξήθηκαν κατά το 3,1πλάσιο και 3,7πλάσιο, αντιστοίχως.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ρολαπιτάντης είναι περίπου 100 %, πράγμα που υποδηλώνει ελάχιστο φαινόμενο πρώτης διέλευσης.

Ταυτόχρονη χορήγηση γεύματος με υψηλό λίπος δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της ρολαπιτάντης μετά τη χορήγηση 180 mg ρολαπιτάντης.

Κατανομή

Η ρολαπιτάντη είχε υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (99,8 %). Ο φανερός όγκος κατανομής (Vd/F) ήταν 460 l σε υγιή άτομα, πράγμα που υποδηλοί εκτεταμένη κατανομή της ρολαπιτάντης στους ιστούς. Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της ρολαπιτάντης, ο φανερός όγκος κατανομής (Vd/F) ήταν 387 l σε καρκινοπαθείς.

Βιομετασχηματισμός

Η ρολαπιτάντη μεταβολίζεται από το CYP3A4 και σχηματίζει μείζονα ενεργό μεταβολίτη, M19 (C4-pyrrolidine-hydroxylated rolapitant). Σε μελέτη ισοζυγίου μάζας, ο μεταβολίτης M19 ήταν ο μείζων κυκλοφορών μεταβολίτης. Ο σχηματισμός του M19 καθυστέρησε σημαντικά, με μέσο χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) 120 ώρες (εύρος: 24-168 ώρες) ενώ η μέση ημιζωή του M19 ήταν 158 ώρες. Στο πλάσμα η αναλογία έκθεσης του M19 στη ρολαπιτάντη ήταν περίπου 50 %.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις (4,5 έως 180 mg) ρολαπιτάντης, η μέση τερματική ημιζωή ($t_{1/2}$) της ρολαπιτάντης κυμάνθηκε από 169 έως 183 ώρες (περίπου 7 ημέρες) και ήταν ανεξάρτητη από τη δόση. Σε μελέτη φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού η εμφανής ολική κάθαρση (CL/F) της ρολαπιτάντης ήταν 0,96 l/ώρα σε καρκινοπαθείς.

Η ρολαπιτάντη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατοχολικής οδού. Μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ από του στόματος δόσης 180 mg [^{14}C] ρολαπιτάντης, κατά μέσον όρο 14,2 % (εύρος 9 % έως 20 %) και 73 % (εύρος 52 % έως 89 %) της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα αντιστοίχως κατά τη διάρκεια 6 εβδομάδων. Σε ανάμεικτα δείγματα που συλλέγησαν κατά τη διάρκεια 2 εβδομάδων, 8,3 % της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα κυρίως ως μεταβολίτες και 37,8 % της δόσης ανακτήθηκαν στα κόπρανα κυρίως ως αναλλοίωτη ρολαπιτάντη. Αναλλοίωτη ρολαπιτάντη ή M19 δεν βρέθηκαν σε ανάμεικτα δείγματα ούρων. Δεν έχουν διευκρινιστεί τα ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων (και μεταφορείς φαρμάκων) εκτός των CYP3A4 που εμπλέκονται στην ηπατοχολική αποβολή.

Φαρμακοκινητικές σχέσεις σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία, φύλο και φυλή/εθνική καταγωγή

Αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδηλούν ότι η ηλικία, το φύλο και η φυλή δεν είχαν καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του Varuby. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και μεγαλύτερης.

Ηπατική διαταραχή

Μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 180 mg ρολαπιτάντης σε ασθενείς με ήπια ηπατική διαταραχή (Child-Pugh Κατηγορία A), η φαρμακοκινητική της ρολαπιτάντης ήταν συγκρίσιμη με εκείνη σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική διαταραχή (Child-Pugh Κατηγορία B), οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 25 % χαμηλότερες ενώ η μέση επιφάνεια που διαγράφεται κάτω από την καμπύλη (AUC) της ρολαπιτάντης ήταν παρόμοια σε σύγκριση με εκείνη σε υγιή άτομα. Ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) για τον M19 ήταν καθυστερημένος σε 204 ώρες σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική διαταραχή σε σύγκριση με 168 ώρες σε υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική του Varuby δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με βαριά ηπατική διαταραχή (Child-Pugh Κατηγορία C).

Νεφρική διαταραχή

Σε αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η κάθαρση κρεατινίνης (CLCr) κατά την έναρξη της μελέτης δεν επέδειξε σημαντική ενέργεια στη φαρμακοκινητική της ρολαπιτάντης σε καρκινοπαθείς με ήπια (CLCr: 60 έως 90 ml/λεπτό) ή μέτρια (CLCr: 30 έως 60 ml/λεπτό) νεφρική διαταραχή σε σύγκριση με καρκινοπαθείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι πληροφορίες είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την ενέργεια της βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας. Η φαρμακοκινητική του Varuby δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου για την οποία απαιτείται αιμοδιύλιση.

Σχέση μεταξύ συγκέντρωσης και ενέργειας

Κατοχή των υποδοχέων NK₁

Μία μελέτη Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) στον άνθρωπο με τη ρολαπιτάντη επέδειξε ότι η ρολαπιτάντη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και καταλαμβάνει τους NK₁ υποδοχείς του εγκεφάλου. Μια εξαρτώμενη από τη δόση αύξηση στη μέση κατοχή των NK₁ υποδοχέων παρατηρήθηκε στο εύρος δόσεων από 4,5 mg έως 180 mg της ρολαπιτάντης. Σε συγκεντρώσεις της ρολαπιτάντης στο πλάσμα > 15 ng/ml και 348 ng/ml, η κατοχή των NK₁ υποδοχέων στις περιοχές του φλοιώδους ήταν περίπου > 50 % και 90 % αντιστοίχως. Στη δόση των 180 mg ρολαπιτάντης, η μέση κατοχή των NK₁ υποδοχέων στις περιοχές του φλοιώδους ήταν μεγαλύτερη από 90 % για τουλάχιστον 120 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης τερατογόνου δράσης και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Ο μηχανισμός της σημαντικής διαφοράς των ημιζών που παρατηρήθηκε μεταξύ των αρουραίων και πιθήκων (6-8 ώρες) και του ανθρώπου (7 ημέρες) δεν έχει διευκρινιστεί.

Σε τρωκτικά, η ρολαπιτάντη υπεβλήθη σε ελέγχους σε μελέτες από στόματος τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων, διάρκειας έως και 26 εβδομάδων, και ως όργανα στόχοι ταυτοποιήθηκαν το ήπαρ, ο θυρεοειδής, οι νεφροί, η επιδιδυμίδα και η μήτρα. Σε μελέτη διάρκειας τριών μηνών σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν κλονικοί σπασμοί σε ένα ζώο σε δόση 125 mg/kg/ημέρα (περίπου 6 φορές η συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια σώματος). Στη μελέτη σε πιθήκους διάρκειας ενός μηνός, παρατηρήθηκαν σπασμοί στα 60 mg/kg/ημέρα (περίπου 5,8 φορές η συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια σώματος). Δεν είναι γνωστή η σχετικότητα των σπασμών για τον άνθρωπο.

Σε μελέτη γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου σε θηλυκούς αρουραίους, η υδροχλωρική ρολαπιτάντη σε από του στόματος δόση αντιστοιχία με 9 mg/kg την ημέρα ελεύθερη βάση (περίπου 0,5 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια σώματος) προκάλεσε παροδική μείωση στην αύξηση βάρους σώματος της μητέρας και αυξήσεις στη συχνότητα απώλειας πριν και μετά την εμφύτευση. Σε δόση αντιστοιχία με 4,5 mg/kg την ημέρα ελεύθερη βάση (περίπου 0,2 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια σώματος), υπήρξαν μειώσεις στον αριθμό ωχρών σωματίων και σημείων εμφύτευσης.

Σε μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η μητρική τοξικότητα ήταν εμφανής με βάση την θνησιμότητα/ ετοιμοθάνατη κατάσταση, μείωση στο βάρος σώματος και την κατανάλωση τροφής, ολική απώλεια γέννας, παρατεταμένο τοκετό, μειωμένο χρόνο κύησης και αυξημένο αριθμό ανεξήγητων σημείων εμφύτευσης σε δόση αντίστοιχη με 22,5 mg/kg την ημέρα ελεύθερη βάση (περίπου 1,2 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια σώματος). Ανάμεσα στις επιδράσεις στους απογόνους σε αυτή τη δόση ήταν μειωμένη μεταγεννητική επιβίωση, μειωμένα βάρη σώματος και μειωμένη αύξηση βάρους σώματος, πράγμα που μπορεί να έχει σχετικότητα με την παρατηρούμενη μητρική τοξικότητα. Σε μητρική δόση αντίστοιχη με 9 mg/kg την ημέρα ρολαπιτάντης ελεύθερη βάση (περίπου 0,5 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια σώματος) υπήρξε μείωση μνήμης σε θηλυκά κουτάβια σε τεστ λαβυρίνθου και μείωση στο βάρος σώματος των κουταβιών.

Με βάση την αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου, η ρολαπιτάντη θεωρείται ως λίαν ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και μη άμεσα βιοαποικοδομήσιμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο δισκίων

Lactose monohydrate
Pregelatinised starch
Microcrystalline cellulose (E 460)
Povidone (K-30)
Croscarmellose sodium
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Επικάλυψη δισκίων

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Indigo carmine (E 132)
Polysorbate 80

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη δύο δισκίων σε φύλλο χλωριούχου πολυβινυλίου/πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου/αλουμινίου.

Συσκευασία δύο δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1180/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απρίλιος 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των)παρασκευαστή(στών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
NL-8465 RX Oudehaske
Ολλανδία

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
NL-8448 CN Heerenveen
Ολλανδία

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

Κάρτα πορτοφολιού, η κάθε μια περιέχει 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία– ΜΕ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Varuby 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ρολαπιτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το κάθε δισκίο περιέχει 90 mg ρολαπιτάνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μία εφάπαξ δόση = 2 δισκία

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1180/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

VARUBY

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Περιλαμβάνεται διδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) ο οποίος φέρει τον μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Varuby 90 mg δισκία
Ρολαπιτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Varuby 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ρολαπιτάντη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Varuby και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Varuby
3. Πώς να πάρετε το Varuby
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Varuby
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Varuby και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Varuby

Το Varuby περιέχει τη δραστική ουσία ρολαπιτάντη.

Ποια είναι η χρήση του Varuby

Το Varuby χρησιμοποιείται στην περίπτωση ενήλικων καρκινοπαθών που αισθάνονται ναυτία (αναγούλες) ή κάνουν εμετό ενώ τους χορηγείται ως θεραπεία για τον καρκίνο, χημειοθεραπεία.

Πώς ενεργεί το Varuby

Η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση από τον οργανισμό της «ουσίας Ρ».

Η ουσία Ρ προσκολλάται στα νευρικά κύτταρα στο κέντρο εμετού στον εγκέφαλο προκαλώντας σας ναυτία ή εμετό.

Η ρολαπιτάντη, η δραστική ουσία στο Varuby, εμποδίζει την ουσία Ρ να προσκολλάται σε αυτά τα νευρικά κύτταρα, πράγμα που βοηθάει στην πρόληψη της ναυτίας και του εμετού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Varuby

Μην πάρετε το Varuby:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρολαπιτάντη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που παίρνετε ένα φυτικό φάρμακο με την ονομασία υπερικόν το διάτρητον (St John's wort) που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και της δυσκολίας στον ύπνο (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και το Varuby»).

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν:

- έχετε σοβαρής μορφής ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- θα πρέπει να πάρετε ορισμένα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Varuby, όπως:
 - ριφαμπικίνη για την αντιμετώπιση της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων
 - καρβαμαζεπίνη για την αντιμετώπιση της επιληψίας και πόνου νεύρων
 - φαινοβαρβιτάλη για την αντιμετώπιση της επιληψίας
 - ενζαλουταμίδη για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη
 - φαινυτοΐνη για την αντιμετώπιση της επιληψίας
 - εφαιβιρένζη για τη θεραπεία του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
 - ριφαμπουτίνη για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων
 - άλλα φάρμακα που περιέχουν ανταγωνιστή των NK₁ υποδοχέων, όπως η απρεπιτάντη και συνδυασμός της νετουπιτάντης και υδροχλωρικής παλονοσετράνης (για την προφύλαξη από τη ναυτία και τον εμετό που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία για τον καρκίνο) (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και το Varuby»).

Παιδιά και έφηβοι

Το Varuby δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και έφηβους ηλικίας κάτω των 18 ετών επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ομάδα.

Άλλα φάρμακα και το Varuby

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Varuby μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο άλλα φάρμακα ενεργούν, συμπεριλαμβανομένων και των παρακάτω:

- προπαφαιρόνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ακατάσταστου ή ανώμαλου καρδιακού παλμού)
- ταμοξιφαίνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού)
- μετοπρολόλη (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση υψηλής αρτηριακής πίεσης και καρδιακών παθήσεων)
- θειοριδαζίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών νόσων όπως η σχιζοφρένεια)
- πιμοξίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών νόσων όπως η σχιζοφρένεια)
- μορφίνη (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση μέτριου έως έντονου πόνου)
- μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου, της ψωρίασης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας)
- ιρινοτεκάνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου)
- τοποτεκάνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου)
- μιτοξαντρόνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου)
- σουλφασαλαζίνη (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση εντερικής νόσου και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας)
- δοξορουβικίνη (χρησιμοποιείται στη χημειοθεραπεία για τον καρκίνο)
- μπενδαμουστίνη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της λευχαιμίας)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση καρδιακών παθήσεων)
- δαμπιγκατράνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη θρόμβων του αίματος)
- κολχικίνη (χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας)
- φάρμακα ονομαζόμενα «στατίνες» όπως οι ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη και σιμβαστατίνη, που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση υψηλών επιπέδων λίπους (όπως η χοληστερίνη) στο αίμα
- βοσεντάνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία)
- φεξοφεναδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων)

Κύηση και θηλασμός

Δεν διατίθενται πληροφορίες όσον αφορά τις επιδράσεις αυτού του φαρμάκου εάν αυτό λαμβάνεται κατά την εγκυμοσύνη. Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Varuby βρίσκεται μέσα στο γάλα. Επομένως, δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάζετε προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Varuby έχει ελάσσονα επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ή κούραση μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Σε τέτοια περίπτωση μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Varuby περιέχει λακτόζη

Η κάθε δόση (δύο δισκία) περιέχει 230 mg λακτόζη. Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανοχή σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Varuby

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι

- Η συνιστώμενη δόση είναι 180 mg (δύο δισκία των 90 mg). Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό.
- Παίρνετε τα δισκία μέσα σε 2 ώρες προτού αρχίσετε τον κύκλο χημειοθεραπείας σας.
- Μπορείτε να πάρετε το Varuby είτε μαζί με τροφή είτε χωρίς.

Η λήψη του Varuby πριν τη χημειοθεραπεία προλαμβάνει τη ναυτία και το αίσθημα ναυτίας. Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο τις ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία – εκτός αν πρόκειται να υποβληθείτε σε έναν άλλο κύκλο χημειοθεραπείας. Μην παίρνετε το Varuby περισσότερο από μία φορά κάθε δύο εβδομάδες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Varuby από την κανονική

Η συνηθισμένη δόση είναι δύο δισκία. Εάν νομίζετε ότι πήρατε μεγαλύτερη δόση από αυτή που έπρεπε, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Varuby

Εάν ξεχάσατε να πάρετε τη δόση σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Varuby

Το Varuby βοηθάει στην πρόληψη της ναυτίας και του εμετού όταν κάνετε χημειοθεραπεία. Εάν δεν θέλετε να πάρετε αυτό το φάρμακο, συζητήστε το με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν παρατηρήσετε όποιες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάζουν έως τον 1 στους 1.000 ανθρώπους

Εάν έχετε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης, όπως ξαφνικό λαχάνιασμα, πρήξιμο στα χείλη ή τη γλώσσα ή αλλαγή γεύσης, πρήξιμο του δέρματος ή των ιστών, ή ξαφνικό εξάνθημα ή πυρετό, ή ταχύτερο καρδιακό παλμό, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή νοσοκόμο σας**. Θα σας χορηγήσουν την κατάλληλη θεραπεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως τον 1 στους 10 ανθρώπους

- κεφαλαλγία
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα κούρασης

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως τον 1 στους 100 ανθρώπους

- αλγεινοί ή επώδυνοι μύες
- αίσθημα ζάλης, δυσκολία συγκέντρωσης, έλλειψη ενέργειας, υπνηλία ή δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- προβλήματα με το στομάχι ανάμεσά τους και δυσφορία στο στομάχι, φούσκωμα, ναυτία, πόνος, δυσπεψία και διάρροια
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις (φαίνονται σε εξετάσεις αίματος)
- λοίμωξη στο στόμα
- στοματικά έλκη
- μειωμένη όρεξη
- λόξυγκας
- αδυναμία

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάζουν έως τον 1 στους 1.000 ανθρώπους

- καντιντίαση στο στόμα ή το δέρμα
- μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων (φαίνεται σε εξετάσεις αίματος)
- αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας
- μείωση λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις (φαίνεται σε εξετάσεις αίματος)
- αφυδάτωση
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα (φαίνεται σε εξετάσεις αίματος)
- αισθήματα στενοχώριας ή φόβου, ανησυχία
- τρίζιμο δοντιών
- απώλεια ισορροπίας
- δυσκολία στην κίνηση
- απώλεια αισθήσεων ή αίσθημα απώλειας αισθήσεων
- μερική απώλεια ακοής
- κουδούνισμα στα αυτιά
- θόλωμα της όρασης
- αύξηση του καρδιακού παλμού
- δυσφορία στο στομάχι
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου
- ξηροστομία
- όξινη παλινδρόμηση ή καούρα
- ανακάτωμα στο στομάχι και αίσθημα εμετού
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- πέσιμο μαλλιών
- δερματικό εξάνθημα, παρόμοιο με ακμή
- ξηροδερμία
- πόνος σε άρθρωση
- ραχιαλγία

- μυϊκή αδυναμία
- μυϊκή αδυναμία, ευαισθησία ή πόνος και ιδιαιτέρως, εάν συνάμα αισθάνεστε αδιαθεσία, έχετε υψηλό πυρετό ή σκουρόχρωμα ούρα. Αυτά μπορεί να προκαλούνται από μη φυσιολογική λύση μυών (μια κατάσταση γνωστή ως ραβδομύωση).
- προβλήματα βιάδισης

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Varuby

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά τη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Varuby

Η δραστική ουσία είναι η ρολαπιτάντη. Το κάθε δισκίο περιέχει 90 mg ρολαπιτάντη.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας του δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 με τίτλο «Το Varuby περιέχει λακτόζη»), προζελατινοποιημένο άμυλο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), ποβιδόνη (K-30), νατριούχος κροσκαμελλόζη, κολλοειδές διοξειδίου του πυριτίου και στεατικό μαγνήσιο.
- Υμένιο επικάλυψης: πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης, ινδικοκαρμίνιο (E 132) και πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του Varuby και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία είναι χρώματος κυανού, με χαραγμένη την ένδειξη T0101 στην μια πλευρά και 100 στην άλλη.

Συσκευασία δύο δισκίων σε μία κυψέλη σε φύλλο χλωριούχου πολυβινυλίου/ πολυχλωροτριφθοροαιθυλενίου/ αλουμινίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Ολλανδία

Παρασκευαστές

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13

8465 RX Oudehaske
Ολλανδία

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
Ολλανδία

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Ολλανδία

Για οποιοσδήποτε πληροφορίες γι' αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +32 240 12501

България

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Česká republika

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +45 787 74077

Deutschland

TESARO Bio GERMANY GmbH
☎ +49 308 8789661

Eesti

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Ελλάδα

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

España

TESARO Bio Spain S.L.U
☎ +34 911 147439

France

TESARO Bio France SAS
☎ +33 176 728915

Hrvatska

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Lietuva

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Luxembourg/Luxemburg

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +352 278 62096

Magyarország

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Malta

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Nederland

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +31 207 091042

Norge

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +47 219 39680

Österreich

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +43 192 86528

Polska

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Portugal


TESARO BIO SPAIN S.L.U.,
SUCURSAL EM PORTUGAL
☎ +351 211 143976

România


TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +44 330 3328100

Ireland


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Ísland**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Italia**


TESARO Bio Italy S.r.l.

 +39 068 7501295**Κύπρος**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Latvija**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Slovenija**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Slovenská republika**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Suomi/Finland**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +358 974 790114**Sverige**

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678**United Kingdom**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>