

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Varuby 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 90 mg rolapitanti (vesinikkloriidmonohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

See ravim sisaldab 230 mg laktoosi (monohüdraadina) annuse kohta (kaks tabletti).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tabletid on sinised, ühel küljel on pimetrükk T0101 ja teisel küljel 100.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tugevalt ja mõõdukalt emetogeense vähivastase keemiaraviga kaasneva hilise iivelduse ja oksendamise ennetamine täiskasvanutel.

Varuby't manustatakse osana kombineeritud ravist (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Varuby't manustatakse osana raviskeemist, mis hõlmab deksametasooni ja 5-HT₃ retseptori antagonistit.

2 tunni jooksul enne iga keemiaravi tsükli alustamist tuleb manustada 180 mg (kaks tabletti), kusjuures manustamiste vahele peab jääma vähemalt 2-nädalane intervall.

Rolapitandil puudub koostoime deksametasooniga, seega ei ole deksametasooni annuse kohandamine vajalik.

Emetogeense vähiraviga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks on soovitatav kasutada järgmisi raviskeeme:

Tugevalt emetogeenne keemiaravi skeem

	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev
Varuby	180 mg suukaudselt, 2 tunni jooksul enne keemiaravi	-		
Deksametasoon	20 mg suukaudselt, 30 min enne keemiaravi	8 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	8 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas	8 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas
5-HT ₃ retseptori antagonist	5-HT ₃ retseptori antagonist tavaannus. Asjakohase annustamise teavet vt samaaegselt manustatava 5-HT ₃ retseptori antagonist ravimi omaduste kokkuvõttest.	-		

Mõõdukalt emetogeenne keemiaravi skeem

	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev
Varuby	180 mg suukaudselt, 2 tunni jooksul enne keemiaravi	-		
Deksametasoon	20 mg suukaudselt, 30 min enne keemiaravi	-		
5-HT ₃ retseptori antagonist	5-HT ₃ retseptori antagonist tavaannus. Asjakohase annustamise teavet vt samaaegselt manustatava 5-HT ₃ retseptori antagonist ravimi omaduste kokkuvõttest.	Asjakohase annustamise teavet vt samaaegselt manustatava 5-HT ₃ retseptori antagonist ravimi omaduste kokkuvõttest.		

Erirühmad

Eakad (≥ 65 aastat)

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmed 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud. Varuby kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud ning hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad. Varuby kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Varuby kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Rolapitandi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tabletid tuleb vähese veega tervelt alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Koos liht-naistepunaga (vt lõik 4.5)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2). Varuby kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Kui kasutamine on vältimatu, tuleb patsiente jälgida Varuby kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.8).

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.2). Varuby kasutamisel neil patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Kui kasutamine on vältimatu, tuleb patsiente jälgida Varuby kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.8).

Koostoimed

Patsientidel, kes vajavad tugevaid (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, ensalutamiid, fenütoiin) või mõõdukaid (nt efavirens, rifabutiin) ensüümide indutseerijaid, ei ole Varuby kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5)

Rolapitandi efektiivsus ja ohutus samaaegsel kasutamisel teise NK₁ retseptori antagonistiga (nt aprepitant ning netupitandi ja palonosetronvesinikkloriidi kombinatsioon) ei ole tõestatud ning ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.5).

Laktoos

Varuby sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinevad pärilikud häired, nagu galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Varuby mõju teiste toimeainete farmakokineetikale

CYP2D6 substraadid

Rolapitant on mõõdukas CYP2D6 inhibiitor. CYP2D6 substraatide plasmakontsentratsioonide tõus võib põhjustada potentsiaalseid kõrvaltoimeid. 7 päeva möödumisel rolapitandi ühekordsest suukaudsest annusest täheldati CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani kontsentratsiooni 3-kordset tõusu, mis võib püsida ka kauem.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik rolapitandi kasutamisel koos CYP2D6 poolt metaboliseeritava ravimiga, eriti kui sellel on kitsas terapeutiline vahemik (nt propafeenon, tamoksifeen, metoprolol [kasutatakse südamepuudulikkuse korral], tioridasiin, pimosiid).

UGT1A1 ja UGT2B7 substraadid (nt vastavalt irinotekaan ja morfiin)

Rolapitant inhibeeris vähesel määral UGT1A1 ja UGT2B7-t *in vitro*. Seetõttu ei saa välistada nende UGT ensüümide inhibeerimisega sooles kaasnevaid potentsiaalseid koostoimeid.

BCRP substraadid

Rolapitant on rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast-Cancer-Resistance Protein*, BCRP) inhibiitor. BCRP substraatide (nt metotreksaat, irinotekaan, topotekaan, mitoksantroon, rosuvastatiin, sulfasalasiin, doksorubitsiin, bendamustiin) plasmakontsentratsioonide tõus võib põhjustada

potentsiaalseid kõrvaltoimeid. 180 mg rolapitandi ühekordse annuse manustamisel koos BCRP substraadi sulfasalasiiniga suurenesid sulfasalasiini C_{max} ja AUC ligikaudu 2 korda. Kui seda kombinatsiooni ei saa vältida, tuleb patsienti kliiniliselt ja bioloogiliselt jälgida samaaegselt kasutatava ravimi kõrvaltoimete suhtes. Tuleb kasutada rosuvastatiini väikseimat efektiivset annust.

P-gp substraadid

Rolapitant on P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Manustamisel koos 180 mg rolapitandi ühekordse annusega suurenesid digoksiini C_{max} 70 % ja AUC 30 %. Seetõttu on rolapitandi kasutamisel koos digoksiini või teiste P-gp substraatidega (nt dabigatraan või kolhitsiin) soovitatav jälgida patsienti kliiniliselt ja võimaluse korral bioloogiliselt kõrvaltoimete suhtes, seda eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul.

OATP1B1 ja 1B3 substraadid

In vitro uuringute kohaselt ei inhibeeri kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides rolapitant eeldatavalt OATP1B1 ja rolapitant ei ole testitud kontsentratsioonidel kuni 20 μ M OATP1B3 inhibiitor.

OCT1 substraadid

In vitro ei ole rolapitant testitud kontsentratsioonidel kuni 20 μ M OCT1 inhibiitor.

CYP3A4 substraadid

In vivo ei avalda rolapitant eeldatavalt CYP3A4-le inhiveerivat ega indutseerivat toimet. Rolapitandi ühekordsel 180 mg annusel ei olnud olulist mõju midasolaami farmakokineetikale võrreldes 3 mg suukaudse midasolaami kasutamisega 1., 8. ja 11. päeval ainsa ravimina.

Ondansetroon

Rolapitandi ühekordse 180 mg annuse samaaegsel manustamisel samal päeval intravenoosse ondansetrooniga ei olnud rolapitandil ondansetrooni farmakokineetikale olulist mõju.

Deksametasoon

Suukaudse deksametasooni manustamisel 1. kuni 3. päeval pärast rolapitandi ühekordse 180 mg annuse samaaegset manustamist 1. päeval ei olnud rolapitandil deksametasooni farmakokineetikale olulist mõju.

Teised CYP-id

Järgmiste ravimite manustamisel samaaegselt rolapitandi ühekordse 180 mg annusega 1. päeval ja ilma rolapitandita 8. päeval ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata: repagliniid 0,25 mg (CYP2C8 substraat), efavirens 600 mg (CYP2B6 substraat), tolbutamiid 500 mg (CYP2C9 substraat) või omeprasool 40 mg (CYP2C19 substraat).

Rolapitant ei mõjutanud kofeiini (CYP1A2 substraat) farmakokineetikat kofeiini 200 mg suukaudse annuse manustamisel koos ühekordse annuse 180 mg rolapitandiga 1. päeval ja ilma rolapitandita 8. ja 15. päeval.

Teiste ravimite toimed Varuby farmakokineetikale

Ensüümide indutseerijad

Ensüümide tugeva indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine vähendas oluliselt rolapitandi ja selle aktiivse metaboliidi süsteemset kontsentratsiooni. 600 mg rifampitsiini manustamisel üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul enne ja 7 päeva jooksul pärast 180 mg rolapitandi ühekordse annuse manustamist vähenes keskmine AUC 87 % ja ravimi aktiivse metaboliidi kontsentratsioon 89 % võrreldes ainult rolapitandi manustamisega. Varuby kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes vajavad tugevate indutseerijate (nt rifampitsiin, karbamasepiin, ensalutamiid, fenütoiin) korduvat manustamist (vt lõik 4.4)

Mõõdukate indutseerijate (nt efavirens, rifabutiin) mõju ei ole tõestatud; seetõttu ei soovitata rolapitanti kasutada patsientidel, kellele juba manustatakse mõõdukat indutseerijat (vt lõik 4.4).

Liht-naistepuna on selle tugeva indutseeriva toime tõttu rolapitandiga koos kasutamiseks vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP3A4 inhibiitorid

Tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamisel koos rolapitandiga ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju rolapitandi farmakokineetikale. 400 mg ketokonasooli samaaegne manustamine üks kord ööpäevas 21 päeva jooksul pärast rolapitandi ühekordset 90 mg annust ei mõjutanud oluliselt rolapitandi C_{max} -i, kuid AUC suurenes 21 %. See ei ole eeldatavalt kliiniliselt oluline.

Muud koostoimed

Rolapitandi ohutus ja efektiivsus samaaegsel kasutamisel teise NK_1 retseptori antagonistiga (nt aprepitant ning netupitandi ja palonosetronvesinikkloriidi kombinatsioon) ei ole tõestatud ning ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rolapitandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita teratogeenseid toimeid ega toimeid embrüole/lootele. Pre- ja postnataalse arengu uuringus inimesele soovitatud annusest poole väiksema annuse kasutamisel nõrgenes labürindikatses emaste järglaste mälu ja vähenes järglaste kehamass (vt lõik 5.3). Varuby't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas rolapitant eritub rinnapiima. Lakteerivatele emastele rottidele suukaudselt manustatud rolapitant eritus piima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine Varuby-ravi ajal soovitatav.

Fertiilsus

Rolapitant ei mõjutanud isaste rottide fertiilsust ega üldist reproduktsioonivõimet. Emaste rottide fertiilsuse ja embrüo varase arengu uuringus täheldati kollaskehade ja implantatsioonikohtade arvu vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Varuby mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast rolapitandi manustamist võivad tekkida pearinglus ja väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Varuby või võrdlusravimiga on ravitud I, II ja III faasi kliinilistes uuringutes üle 4375 patsiendi. Suukaudset rolapitanti kasutas erinevates annustes kokku 2798 uuringus osalejat, sealhulgas 1567 uuringus osalejat keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise uuringutes.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid väsimus (1,9 %) ja peavalu (1,5 %). Tugevalt ja mõõdukalt emetogeense keemiaravi uuringute mitmele tsüklile pikendamise ohutusprofiil on keemiaravi kuni 6 tsükli korral sarnane 1. tsüklis täheldatud profiiliga.

Kõrvaltoimete tabel

Tugevalt emetogeense keemiaravi (*Highly Emetogenic Chemotherapy*, HEC) ja mõõdukalt emetogeense keemiaravi (*Moderately Emetogenic Chemotherapy*, MEC) uuringute koondanalüüsis täheldati järgmisi kõrvaltoimeid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$); teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside järgi			
Organsüsteem	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suu seeninfektsioon	Kandidiaas Soor
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia	Rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu tõus Leukopeenia Neutrofiilide arvu vähenemine Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isulangus	Dehüdratsioon Hüpomagneseemia
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Ärevus Bruksism
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus Tähelepanuhäire Maitsehäire Unisus	Tasakaaluhäire Liikumishäire Sünkoop
Kõrva ja labürindi kahjustused			Hüpoakuusia Tinnitus
Silma kahjustused			Nägemise hägustumine
Südame häired			Südame löögisageduse kiirenemine
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	Kõhulahtisus Düspepsia Iiveldus Kõhu paisumine Kõhuvalu Stomatiit	Ebamugavustunne kõhus Sooletühjendusharjumuste muutus Suukuivus Gastroösofageaalne reflukshaigus Öökimine
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Luksumine	Düspnoe
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Alopeetsia Angioödeem Aknetoiline dermatiit Nahakuivus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	Artralgia Seljavalu Lihasnõrkus Rabdomüolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia	Kõnnaku häired

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ohutusprobleemideta kasutatud rolapitandi kuni 720 mg annuseid. Üleannustamise korral tuleb ravimi kasutamine katkestada ja rakendada üldist toetavat ravi ja jälgimist. Rolapitandi antiemeetilise toime tõttu ei pruugi ravimite abil oksendamise esilekutsumine olla efektiivne. Dialüüsiuuringuid ei ole läbi viidud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, teised oksendamisvastased ained, ATC-kood: A04AD14

Toimemehhanism

Rolapitant on inimese P-aine/neurokiniin-1 (NK₁) retseptorite selektiivne antagonist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tsisplatiinipõhine tugevalt emetogeenne keemiaravi (HEC)

1. uuring ja 2. uuring (HEC)

Kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmadega, kontrolliga kliinilises uuringus (1. uuring ja 2. uuring) võrreldi rolapitandi raviskeemi (180 mg rolapitanti, 10 µg/kg intravenooset granisetrooni ja 20 mg suukaudset deksametasooni) kontrollraviga (platseebo, 10 µg/kg intravenooset granisetrooni ja 20 mg suukaudset deksametasooni) 1. päeval patsientidel, kelle keemiaravi skeem hõlmas tsisplatiini ≥ 60 mg/m². 2. kuni 4. päeval manustati patsientidele suukaudselt deksametasooni 8 mg kaks korda ööpäevas. Uuringuravimeid manustati 1. päeval enne keemiaravi järgmiste intervallidega: rolapitant (1...2 tundi enne); granisetroon ja deksametasoon (30 minutit enne).

Kokku 1087 patsienti randomiseeriti 1. ja 2. uuringus kas rolapitandi raviskeemile (N = 544) või kontrollravile (N = 543); efektiivsuse hindamiseks kaasati 1070 patsienti; 37 % olid naised ja 63 % mehed. 1070 patsiendist olid 26 % üle 65 aasta vanused ja 3 % üle 75 aasta vanused.

Mõlema uuringu esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus (mida määratleti oksendamiseepisoodide puudumisena ja hooravimi mittekasutamisenäitajate puudumisena) keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise hilisfaasis (> 24...120 tundi). Hinnati ka järgmisi eelnevalt määratletud täiendavaid tulemusnäitajaid: täielik ravivastus ägedas faasis (0...24 tundi) ja kogufaasis (0...120 tundi); oksendamise puudumine keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise igas faasis, olulise iivelduse puudumine keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise igas faasis ja aeg esmakordse oksendamiseni või hooravimi kasutamiseni.

Tulemusi hinnati kummagi uuringu kohta ja mõlema uuringu kohta kokku. 1. ja 2. uuringu eraldi tulemused ja koondanalüüsi põhitulemuste kokkuvõte on esitatud allpool tabelis 1.

Tabel 1. Tsisplatiini keemiaravi saavate ravivastusega patsientide osakaal ravirühmade ja faaside järgi (1. ja 2. uuring – HEC individuaalsed tulemused)

Efektiivsusega seotud tulemusnäitajad ^a	HEC 1. uuring			HEC 2. uuring			1. ja 2. uuring kokku		
	Rolapitant (N = 264) Osakaal (%)	Kontroll (N = 262) Osakaal (%)	P-väärtus ^b	Rolapitant (N = 271) Osakaal (%)	Kontroll (N = 273) Osakaal (%)	P-väärtus ^b	Rolapitant (N = 535) Osakaal (%)	Kontroll (N = 535) Osakaal (%)	P-väärtus ^c
Täielik ravivastus									
Hiline	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Äge	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	-	83,6	76,6	0,004
Kokku	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	-	68,8	58,5	< 0,001
Oksendamiseta									
Äge	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	-	86,0	78,9	0,002
Hiline	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Kokku	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	-	73,1	61,7	< 0,001
Olulise iivelduseeta									
Äge	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	-	88,2	82,6	0,009
Hiline	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	-	74,0	66,9	0,011
Kokku	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	-	72,1	65,4	0,017

^a Esmaseks tulemusnäitajaks oli täielik ravivastus hilisfaasis. Hilisfaas: > 24...120 tundi pärast tsisplatiinravi; äge faas: 0...24 tundi pärast tsisplatiinravi; kogufaas: 0...120 tundi pärast tsisplatiinravi.

^b Kohandamata p-väärtused on saadud soo põhjal stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testist.

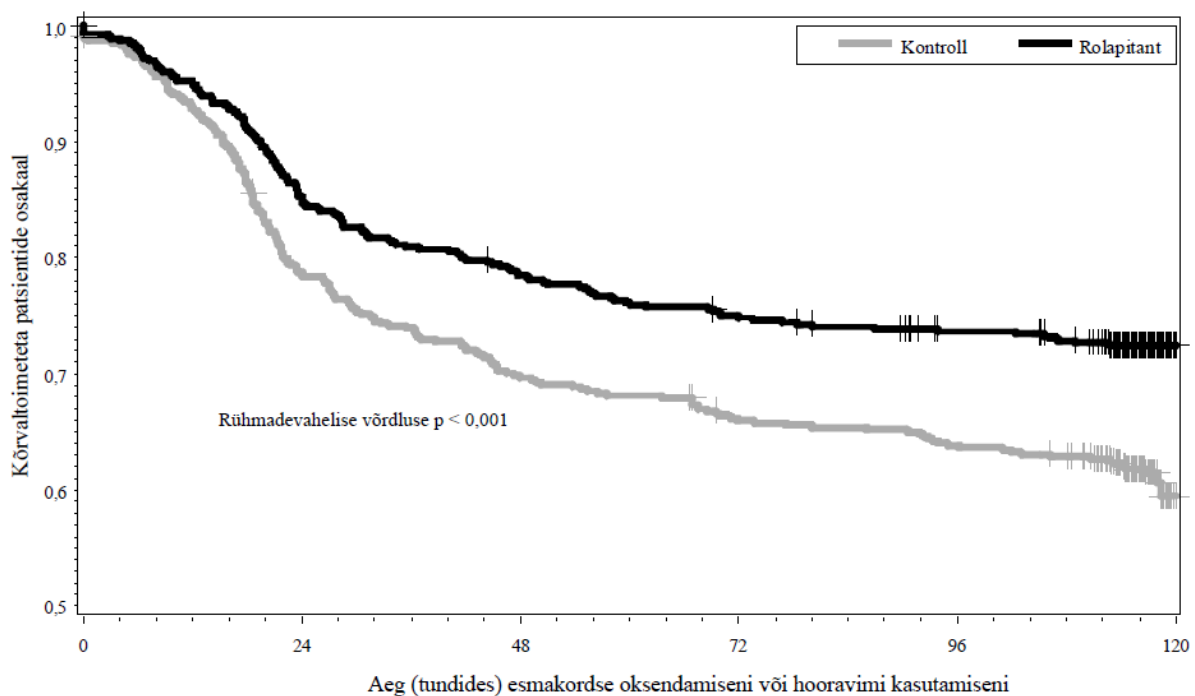
^c Kohandamata p-väärtused on saadud uuringu ja soo põhjal stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testist.

- = ebaoluline (p > 0,05)

* Ebaoluline pärast eelnevalt määratletud kohandamist paljususe suhtes.

Hinnanguline aeg esmakordse oksendamiseni koondanalüüsis on esitatud Kaplani-Meieri graafikul Joonis 1.

Joonis 1. Oksendamiseta või hooravimit mittekasutanud patsientide osakaalude Kaplani-Meieri graafik (1. ja 2. uuring kokku – HEC)



Mõõdukalt emetogeneenne keemiaravi ning keemiaravi antratsükliini ja tsüklofosfamiidi kombinatsioonidega

3. uuring (MEC)

3. uuringus, mis oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, paralleelrühmadega, kontrolliga kliiniline uuring, võrreldi rolapitandi raviskeemi (180 mg rolapitanti, 2 mg suukaudset granisetrooni ja 20 mg suukaudset deksametasooni) kontrollraviga (platseebo, 2 mg suukaudset granisetrooni ja 20 mg suukaudset deksametasooni) 1. päeval patsientidel, kes said mõõdukalt emetogeenset keemiaravi ning kellest 53 % said antratsükliini ja tsüklofosfaamiidi kombinatsiooni (AC). 2. kuni 3. päeval manustati patsientidele 2 mg suukaudset granisetrooni üks kord ööpäevas. Uuringuravimeid manustati 1. päeval enne keemiaravi järgmiste intervallidega: rolapitant (1...2 tundi enne); granisetroon ja deksametasoon (30 minutit enne). Uuringu kavandamise ajal loeti AC-d sisaldavaid keemiaravi skeeme mõõdukalt emetogeenseteks. Hiljutiste juhiste kohaselt on need raviskeemid liigitatud tugevalt emetogeenseteks. 1. tsükliis manustati karboplatiini 30 %-le patsientidest.

Kokku 1369 patsienti randomiseeriti kas rolapitandi raviskeemile (N = 684) või kontrollravile (N = 685). Efektiivsuse hindamiseks kaasati kokku 1332 patsienti, kellest 80 % olid naised ja 20 % mehed. 1332 patsiendist olid 28 % üle 65 aasta vanused ja 6 % üle 75 aasta vanused. 1332 patsiendist 629 said mitte-AC keemiaravi.

Esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus (mida määratleti oksendamiseepisoodide puudumisena ja hooravimi mittekasutamisenäitajate keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise hilisfaasis (> 24...120 tundi). Hinnati ka järgmisi eelnevalt määratletud täiendavaid tulemusnäitajaid: täielik ravivastus ägedas faasis (0...24 tundi) ja kogufaasis (0...120 tundi); oksendamine puudumine keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise igas faasis, olulise iivelduse puudumine keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise igas faasis ja aeg esmakordse oksendamiseni või hooravimi kasutamiseni.

Allolevas tabelis 2 on kokkuvõtlikult esitatud MEC-uuringu (3. uuring) tulemused. Mitte-AC ja AC alarühmade tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 3.

Tabel 2. Mõõdukalt emetogeenset keemiaravi saanud ravivastusega patsientide osakaal ravirühmade ja faaside järgi			
	3. uuring (MEC)		
	Rolapitant (N = 666) Osakaal (%)	Kontroll (N = 666) Osakaal (%)	P-väärtus^b
Efektiivsusega seotud tulemusnäitajad^a			
Täielik ravivastus			
Hiline	71,3	61,6	< 0,001
Äge	83,5	80,3	-
Kokku	68,6	57,8	< 0,001*
Oksendamiseta			
Äge	87,8	84,5	-
Hiline	80,5	69,8	< 0,001*
Kokku	78,7	65,3	< 0,001*
Olulise iivelduseta (maksimaalne VAS skoor < 25 skaalal 0–100)			
Äge	82,1	84,7	-
Hiline	72,7	69,4	-
Kokku	70,6	66,5	-

Tabel 2. Mõõdukalt emetogeenset keemiaravi saanud ravivastusega patsientide osakaal ravirühmade ja faaside järgi	
---	--

	3. uuring (MEC)
--	------------------------

^a Esmaseks tulemusnäitajaks oli täielik ravivastus hilisfaasis. Äge faas: 0...24 tundi pärast AC või mitte-AC raviskeemi; hilisfaas: > 24...120 tundi pärast AC või mitte-AC raviskeemi; kogufaas: 0...120 tundi pärast AC või mitte-AC raviskeemi.

^b Kohandamata p-väärtused on saadud soo põhjal stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testist.

- = ebaoluline ($p > 0,05$)

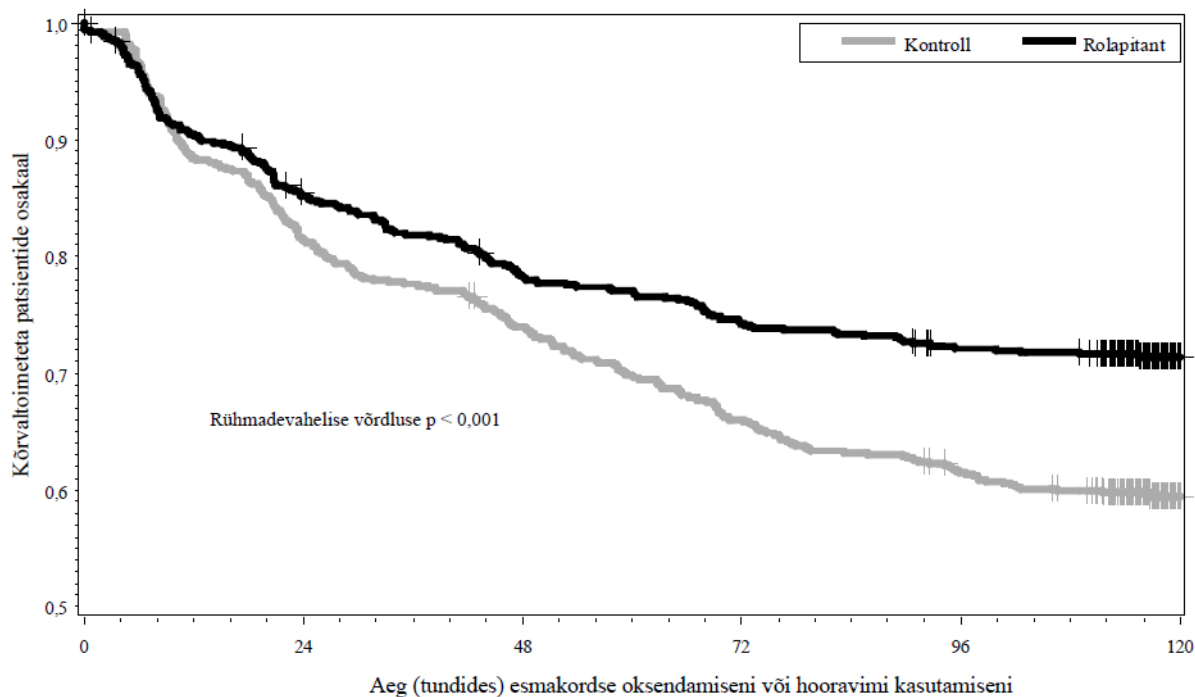
* Ebaoluline pärast kohandamist eelnevalt määratletud paljususe suhtes.

Tabel 3. AC või mitte-AC keemiaravi saanud täieliku ravivastusega patsientide osakaal			
Täielik ravivastus	Rolapitant	Kontroll	P-väärtus^a
Mitte-AC	N = 322	N = 307	
Hiline	76,1	63,8	< 0,001
Äge	90,7	84,4	0,016
Kokku	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Hiline	66,9	59,6	0,047
Äge	76,7	76,9	-
Kokku	62,8	54,9	0,033

^b Kohandamata p-väärtused on saadud Cochrani-Manteli-Haenszeli testist.
- = ebaoluline (p > 0,05)

Hinnanguline aeg esmakordse oksendamiseni või hooravimi kasutamiseni MEC-raviskeemi kasutavatel patsientidel on esitatud Kaplani-Meieri graafikul joonisel 2.

Joonis 2. Oksendamiseta või hooravimit mittekasutanud patsientide osakaalude Kaplani-Meieri graafik (3. uuring – MEC)



Iivelduse ja oksendamise mõju patsientide igapäevaelule hinnati oksendamist käsitleva funktsionaalse elu indeksiga (*Functional Living Index-Emesis*, FLIE). Patsientide osakaal, kelle igapäevaelu oli mõjutusteta, oli Varuby rühmas suurem kui kontrollrühmas (MEC: 73,2 % vs. 67,4 %; p = 0,027).

Mitmele tsüklile pikendamine. Patsientidel oli igas uuringus võimalus pikendada uuringut mitmele tsüklile, saades 1. tsüklis määratud ravi kuni 5 täiendava keemiaravi tsükli jooksul. 6. kuni 8. päeval pärast keemiaravi algust paluti patsientidel meenutada, kas neil oli esinenud igapäevaelu häirinud oksendamist või öökimist või iiveldust. Patsientidel, kes jätkasid rolapitandi kasutamist kordustsüklite jooksul, püsis antiemeetiline toime ka nende tsüklite jooksul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada rolapitandiga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta tugevalt emetogeense tsisplatiinipõhise keemiaravi ja mõõdukalt

emetogeense keemiaravi algse ja korduvate tsüklitega kaasneva ägeda ja hilise iivelduse ja oksendamise ennetamise näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Rolapitandi farmakokineetika on lineaarne, kontsentratsioonid suurenevad annusega proportsionaalselt. Rolapitant eritub aeglaselt, keskmine lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 7 päeva. Rolapitant eritub põhiliselt maksa ja sapiteede kaudu, neerude kaudu eritumisel on väiksem osa. Rolapitanti metaboliseerib CYP3A4, mille vahendusel moodustub oluline aktiivne metaboliit M19. *In vitro* uuringud viitavad sellele, et rolapitant ei ole CYP2E1 inhibiitor.

Imendumine

Pärast rolapitandi ühekordse 180 mg annuse manustamist tühja kõhuga tervetele uuringus osalejatele oli rolapitant plasmas tuvastatav alates 30 minuti möödumisest kuni rolapitandi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) saavutamiseni ligikaudu 4 tunni pärast ning C_{max} oli 968 ng/ml (variatsioonikoefitsiendi %: 28 %). Pärast rolapitandi korduvate suukaudsete 9...45 mg annuste manustamist üks kord ööpäevas akumuleerus rolapitant ligikaudu 5-kordselt.

Rolapitandi annuse suurenemisel 4,5 mg-lt 180 mg-ni suurenesid süsteemsed kontsentratsioonid (C_{max} ja AUC) annusega proportsionaalselt. Soovitatava kliinilise annuse 180 mg 4-kordsel suurendamisel suurenesid rolapitandi C_{max} ja AUC vastavalt 3,1 ja 3,7 korda.

Rolapitandi absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100 %, mis viitab esmase maksapassaaži minimaalsele toimele.

Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga ei mõjutanud pärast 180 mg rolapitandi manustamist oluliselt rolapitandi farmakokineetikat.

Jaotumine

Rolapitant seondus suures ulatuses inimplasma valkudega (99,8 %). Näiv jaotusruumala (V_d/F) oli tervetel uuringus osalejatel 460 l, mis näitab rolapitandi ulatuslikku jaotumist kudedes. Rolapitandi populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli vähipatsientide V_d/F 387 l.

Biotransformatsioon

Rolapitanti metaboliseerib CYP3A4, mille vahendusel moodustub oluline aktiivne metaboliit M19 (C4-pürrolidiiniga hüdroksüülitud rolapitant). Massitasakaalu uuringus oli metaboliit M19 peamine metaboliit vereringes. M19 moodustus oluliselt hiljem, t_{max} -i mediaan oli 120 tundi (vahemik: 24...168 tundi) ja M19 keskmine poolväärtusaeg oli 158 tundi. M19 ja rolapitandi kontsentratsioonide suhe plasmas oli ligikaudu 50 %.

Eritumine

Pärast rolapitandi ühekordseid suukaudseid annuseid (4,5...180 mg) oli rolapitandi keskmine lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 169...183 tundi (ligikaudu 7 päeva) ning annusest sõltumatu. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli rolapitandi näiv kogukliirens (CL/F) vähipatsientidel 0,96 l tunnis.

Rolapitant eritub eelkõige maksa ja sapiteede kaudu. Pärast [^{14}C]-rolapitandi ühekordse suukaudse 180 mg annuse manustamist eritus 6 nädala jooksul uriini ja väljaheitega vastavalt keskmiselt 14,2 % (vahemikus 9... 20 %) ja 73 % (vahemikus 52... 89 %) annusest. 2 nädala jooksul kogutud proovide koondanalüüsis oli 8,3 % annusest eritunud uriiniga, eelkõige metaboliitidena, ja 37,8 % annusest eritus väljaheitega, eelkõige muutumatul kujul rolapitandina. Uriiniproovide koondanalüüsis muutumatul kujul rolapitanti ega M19 ei leitud. Ravimit metaboliseerivad ensüümid (ja ravimi transporterid) peale rolapitandi maksa ja sapiteede kaudu eritumises osaleva CYP3A4 ei ole veel teada.

Farmakokineetika erirühmades

Vanus, sugu ja rass/rahvus

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt vanus, sugu ja rass Varuby farmakokineetikat oluliselt ei mõjutanud. Andmed 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast rolapitandi ühekordse 180 mg annuse manustamist kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass A) oli rolapitandi farmakokineetika võrreldav tervete uuringus osalejate omaga. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B) oli keskmine C_{max} 25 % madalam, kuid rolapitandi keskmine AUC sarnanes tervete uuringus osalejate omaga. Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel pikenes M19 t_{max-i} mediaan 204 tunnini võrreldes 168 tunniga tervetel uuringus osalejatel. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel Varuby farmakokineetikat ei uuritud.

Neerufunktsioon kahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid ei mõjutanud ravieelne kreatiini kliirens (CL_{cr}) kerge (CL_{cr}: 60...90 ml/min) või mõõduka (CL_{cr}: 30...60 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega vähipatsientidel oluliselt rolapitandi farmakokineetikat võrreldes normaalse neerufunktsiooniga vähipatsientidega. Raske neerufunktsiooni kahjustuse kohta ei ole piisavalt teavet. Varuby farmakokineetikat ei uuritud hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

Kontsentratsiooni ja toime suhe

NK₁-retseptorite hõivatus

Inimeste positronemissioontomograafia (PET) uuring rolapitandiga näitas, et rolapitant läbib aju-vere barjääri ja hõivab aju NK₁-retseptorid. Rolapitandi annusevahemikus 4,5...180 mg täheldati NK₁-retseptorite keskmise hõivatuse annusest sõltuvat suurenemist. Rolapitandi plasmakontsentratsioonidel > 15 ng/ml ja 348 ng/ml oli NK₁-retseptorite hõivatus ajukoore piirkondades vastavalt ligikaudu > 50 % ja 90 %. Rolapitandi 180 mg annuse korral oli NK₁-retseptorite hõivatuse tase ajukoore piirkondades vähemalt 120 tunni jooksul üle 90 %.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, potentsiaalse teratogeensuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel ja ahvidel (6–8 tundi) ning inimestel (7 päeva) täheldatud poolväärtusaegade olulise erinevuse mehhanism ei ole teada.

Närilistel testiti rolapitanti suukaudse korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 26 nädalat ning sihtelunditena määrati kindlaks maks, kilpnääre, neerud, munandimanused ja emakas. Kolmekuulises uuringus rottidega täheldati ühel loomal kloonilisi krampe annuse juures 125 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 6 korda suurem kui inimesele soovitatav annus kehapinna alusel). Ühekuulises uuringus ahvidega täheldati krampe annuse juures 60 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 5,8 korda suurem kui inimesele soovitatav annus kehapinna alusel). Krampide esinemise tähtsus inimesele on teadmata.

Emaste rottide fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus kutsus rolapitantvesinikkloriidi kasutamine annuses, mis on samaväärne annusega 9 mg/kg ööpäevas vabal alusel (ligikaudu 0,5 korda suurem kui inimesele soovitatav annus kehapinna alusel), esile emaslooma kaaluübe ajutise languse ja suurendas implantatsioonielsete ja -järgsete lootesurmade esinemissagedust. Annuses, mis on ligikaudu samaväärne annusega 4,5 mg/kg ööpäevas vabal alusel (ligikaudu 0,2 korda suurem kui inimesele soovitatav annus kehapinna alusel), vähenes kollaskehade ja implantatsioonikohtade arv.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati emasloomal avalduvat toksilisust, mis avaldus suremuse / haiglase oleku, kehamassi ja toitumise vähenemise, järglaste pesakonna täieliku kaotamise,

poegimise kestuse pikened, tiinuse lühenemise ja kadunud implantatsioonikohtade arvu suurenemisenä annuse korral, mis on samaväärne annusega 22,5 mg/kg ööpäevas vabal alusel (ligikaudu 1,2 korda suurem kui inimesele soovitatav annus kehapinna alusel). Selle annuse korral hõlmasid järglastel avaldunud toimed postnataalse elulemuse vähenemist ning kehamassi ja kaaluübe vähenemist, mis võivad olla seotud emasloomal täheldatud toksilisusega. Kui emasloomal kasutati ravimit annuses, mis on samaväärne rolapitandi annusega 9 mg/kg ööpäevas vabal alusel (ligikaudu 0,5 korda suurem kui inimesele soovitatav annus kehapinna alusel), nõrgenes emaste järglaste mälu labürindites ja vähenes järglaste kehamass.

Keskonnariski hindamise põhjal loetakse rolapitanti väga püsivaks, bioakumuleerivaks ja mitte kergesti biolagunevaks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

laktoosmonohüdraat
eelželatiniseeritud tärklis
mikrokristalliline tselluloos (E 460)
povidoon (K-30)
naatriumkroskarmelloos
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti kate

polüvinüülalkohol
titaandioksiid (E171)
makrogool
talk
indigokarmiin (E 132)
polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriidist/polüklorotrifluoroetüleenist/alumiiniumfooliumist kaksikblister.
Pakendis on kaks tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1180/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20 Aprill 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Holland

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

Voldikpakend, igas 2 õhukese polümeerikattega tabletti – BLUE BOXIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Varuby 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Rolapitant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 90 mg rolapitanti.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Üksikannus – 2 tabletti

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1180/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VARUBY

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Varuby 90 mg tabletid
Rolapitant

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Varuby 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rolapitant

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Varuby ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Varuby võtmist
3. Kuidas Varuby't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Varuby't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Varuby ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Varuby

Varuby sisaldab toimeainena rolapitanti.

Milleks Varuby't kasutatakse

Varuby't kasutatakse vähihaigetel täiskasvanutel iivelduse või oksendamise ennetamiseks vähi keemiaravi ajal.

Kuidas Varuby toimib

Keemiaravi võib põhjustada kehas P-aine vabanemist. P-aine kinnitubaju oksendamiskeskuses närvirakkudele, tekitades teil iivelduse või kutsudes esile oksendamise. Varuby's toimeainena sisalduv rolapitant blokeerib P-aine kinnitumise neile närvirakkudele ja aitab sellega vältida iiveldust ja oksendamist.

2. Mida on vaja teada enne Varuby võtmist

Ärge võtke Varuby't:

- kui olete rolapitanti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui võtate taimset ravimit liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse depressiooni ja unehäirete raviks (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Varuby“).

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Varuby võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on tõsised probleemid maksa või neerudega;
- kui peate võtma teatud ravimeid, mis võivad vähendada Varuby efektiivsust, näiteks:

- rifampitsiin, tuberkuloosi ja muude infektsioonide raviks
- karbamasepiin, epilepsia ja närvivalu raviks
- fenobarbitaal, epilepsia raviks
- ensalutamiid, eesnäärmevähi raviks
- fenütoin, epilepsia raviks
- efavirens, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) raviks
- rifabutiin, tuberkuloosi ja muude infektsioonide raviks
- muud NK₁ antagonisti sisaldavad ravimid, näiteks aprepitant ja netupitandi ja palonosetroonvesinikkloriidi kombinatsioon (vähi keemiaraviga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks) (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Varuby“).

Lapsed ja noorukid

Varuby't ei tohi kasutada alla 18 aasta vanused lapsed ja noorukid, sest ravimit ei ole selles rühmas uuritud.

Muud ravimid ja Varuby

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Varuby võib mõjutada teatud ravimite toimet. Need on muu hulgas järgmised:

- propafenoon (kasutatakse südame rütmihäirete või ebanormaalse südametegevuse raviks)
- tamoksifeen (kasutatakse rinnavähi raviks)
- metoprolool (kasutatakse kõrge vererõhu ja südamehaiguste raviks)
- tiordasiin (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste, näiteks skisofreenia raviks)
- pimosiid (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste, näiteks skisofreenia raviks)
- morfiin (kasutatakse mõõduka kuni tugeva valu raviks)
- metotreksaat (kasutatakse vähi, psoriaasi ja reumatoidartriidi raviks)
- irinotekaan (kasutatakse vähi raviks)
- topotekaan (kasutatakse vähi raviks)
- mitoksantroon (kasutatakse vähi raviks)
- sulfasalasiin (kasutatakse soolehaiguse ja reumatoidartriidi raviks)
- doksorubitsiin (kasutatakse vähi keemiaraviks)
- bendamustiin (kasutatakse leukeemia raviks)
- digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks)
- dabigataraan (kasutatakse verehüüvete tekkimise vältimiseks)
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks)
- ravimid, mida nimetatakse statiinideks, näiteks atorvastatiin, fluvastatiin, rosuvastatiin ja simvastatiin, mida kasutatakse vere kõrge rasvade (näiteks kolesterooli) sisalduse raviks
- bosentaan (kasutatakse kõrge vererõhu raviks kopsuarteris)
- feksofenadiin (kasutatakse allergia sümptomite raviks)

Rasedus ja imetamine

Selle ravimi toime kohta raseduse ajal kasutamisel andmed puuduvad. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas Varuby eritub rinnapiima; seetõttu ei soovitata selle ravimiga ravimise ajal imetada. Enne ravimi võtmist on tähtis öelda oma arstile, kui imetate või kavatsete imetada last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Varuby mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Selle ravimi võtmise ajal võite tunda pearinglust või väsimust. Sel juhul ärge juhtige autot ega töötage tööriistade ega masinatega.

Varuby sisaldab laktoosi

Iga annus (kaks tabletti) sisaldab 230 g laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Varuby't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju võtta

- Soovitatav annus on 180 mg (kaks 90 mg tabletti). Neelake tabletid vähesse veega tervelt alla.
- Võtke tabletid 2 tunni jooksul enne keemiaravi tsükli algust.
- Võite võtta Varuby't koos toiduga või ilma.

Varuby võtmine enne keemiaravi ennetab iiveldust ja oksendamist. Ärge võtke seda ravimit keemiaravile järgnevatel päevadel – välja arvatud, kui teil seisab ees järgmine keemiaravi tsükkel. Ärge võtke Varuby't rohkem kui üks kord iga kahe nädala järel.

Kui te võtate Varuby't rohkem kui ette nähtud

Tavaline annus on kaks tabletti. Kui arvate, et võisite võtta ravimit liiga palju, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui te unustate Varuby't võtta

Kui olete unustanud ravimit võtta, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui te lõpetate Varuby võtmise

Varuby aitab ennetada iiveldust ja oksendamist keemiaravi ajal. Kui te ei soovi seda ravimit võtta, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Tõsised kõrvaltoimed

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000st

Kui teil tekivad allergilise reaktsiooni sümptomid, näiteks äkiline õhupuudus, huulte või keele turse või maitsemuutused, naha või kudede turse või äkki tekkiv lööve või palavik või südametegevuse kiirenemine, **öelge seda kohe oma arstile või meditsiiniõele.** Teile antakse sobivat ravi.

Muud kõrvaltoimed

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- peavalu
- kõhukinnisus
- väsimustunne

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100st

- lihaste hellus või valulikkus
- pearinglus, keskendumisraskused, energiapuudus, unisus (somniaolentsus) või unetus
- maohäired, sealhulgas ebamugavustunne maos, puhitus, iiveldus, valu, seedehäire ja kõhulahtisus
- infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede vähesus (tuvastatav vereanalüüsiga)
- suuinfektsioon
- suuhaavandid
- isu vähenemine

- luksumine
- nõrkus

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000st

- suu või naha soor
- trombotsüütide arvu vähenemine (tuvastatav vereanalüüsiga)
- veritsemisohu suurenemine
- infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede vähenemine (tuvastatav vereanalüüsiga)
- dehüdratsioon
- madal magneesiumisisaldus veres (tuvastatav vereanalüüsiga)
- mure- või hirmutunne, rahutus
- hammaste kiristamine
- tasakaalu kaotus
- liikumiskõhased
- minestamine või minestustunne
- osaline kuulmise kaotus
- kumin kõrvus
- nägemise hägustumine
- südame löögisageduse kiirenemine
- ebamugavustunne maos
- sooletühjendusharjumuste muutus
- suukuivus
- maohappe tagasivool või kõrvetised
- öökimine või iiveldus
- kõrge vererõhk
- juuste väljalangemine
- aknetaoline nahalööve
- nahakuivus
- liigesevalu
- seljavalu
- lihasnõrkus
- lihaste nõrkus, hellus või valu, eriti kui sellega kaasneb haiglane enesetunne, kõrge palavik või tume uriin. Neid võib põhjustada lihaste ebanormaalne lagunemine (haigus, mida nimetatakse rhabdomyolüüsiks).
- kõnnaku häired

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Varuby't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Varuby sisaldab

Toimeaine on rolapitant. Üks tablett sisaldab 90 mg rolapitanti.

Teised koostisosad on:

- tableti tuum: laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Varuby sisaldab laktoosi“), eelželatiniseeritud tärkelis, mikrokristalliline tselluloos (E460), povidoon (K-30), naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat;
- tõhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool, talk, indigokarmiin (E 132) ja polüsorbaat 80.

Kuidas Varuby välja näeb ja pakendi sisu

Tabletid on sinised, ühel küljel on pimetrükk T0101 ja teisel küljel 100.

Pakendis on kaks tabletti polüvinüülkloriidist/polüklorotrifluoroetüleenist/alumiiniumfooliumist kaksikblistris.

Müügiloa hoidja

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

Tootjad

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Holland

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark


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

Malta


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

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**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**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**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**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.****Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.