

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Varuby 90 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 90 mg rolapitantia (hydrokloridimonohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 230 mg laktoosia (monohydraattina) annosta (kahta tablettia) kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Tabletit ovat sinisiä, ja niiden yhdelle puolelle on kaiverrettu merkintä T0101 ja toiselle merkintä 100.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuispotilaiden viiveellä ilmenevän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä.

Varuby-valmistetta annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Varuby annetaan osana hoito-ohjelmaa, joka sisältää deksametasonia ja 5-HT₃-reseptorin antagonistia.

180 mg (kaksi tablettia) annetaan kahden tunnin sisällä ennen kunkin solunsalpaajahoidon aloittamista, mutta kuitenkin korkeintaan kahden viikon välein.

Deksametasonin annoksen säätäminen ei ole tarpeen, sillä rolapitantin ja deksametasonin välillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia.

Seuraavia hoito-ohjelmia suositellaan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn pahoinvointia aiheuttavan syöpähoidon yhteydessä:

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoido

	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivä 4
--	---------	---------	---------	---------

Varuby	180 mg suun kautta; kahden tunnin sisällä ennen solunsalpaajahoidon aloittamista	Ei mitään		
Deksametasoni	20 mg suun kautta; 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista	8 mg suun kautta kahdesti päivässä	8 mg suun kautta kahdesti päivässä	8 mg suun kautta kahdesti päivässä
5-HT ₃ -reseptorin antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -reseptorin antagonistteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -reseptorin antagonistin valmisteyhteenvedosta.	Ei mitään		

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoido

	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivä 4
Varuby	180 mg suun kautta; kahden tunnin sisällä ennen solunsalpaajahoidon aloittamista	Ei mitään		
Deksametasoni	20 mg suun kautta; 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista	Ei mitään		
5-HT ₃ -reseptorin antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -reseptorin antagonistteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -reseptorin antagonistin valmisteyhteenvedosta.	Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -reseptorin antagonistin valmisteyhteenvedosta.		

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäiden potilaiden kohdalla. Vähintään 75-vuotiaista potilaista on saatavissa vain rajallisesti tietoja. Varuby-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain rajallisesti tietoa. Hemodialyysihoidoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidosta ei ole lainkaan tietoa. Varuby-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoa. Varuby-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat

Rolapitantin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina veden kera, ja ne voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman sitä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö mäkikuisman kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoa (ks. kohta 5.2). Varuby-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille. Jos valmisteen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava Varubyn aiheuttamien haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.2). Varuby-valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille. Jos valmisteen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava Varubyn aiheuttamien haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset

Varuby-valmistetta ei suositella potilaille, jotka joutuvat käyttämään jatkuvasti vahvoja entsyymien indusioijia (esim. rifampisiinia, karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, entsalutamidia tai fenytoiinia) tai keskivahvoja entsyymien indusioijia (esim. efavirensia tai rifabutiinia) (ks. kohta 4.5).

Rolapitantin tehoa ja turvallisuutta käytettynä samanaikaisesti toisen NK₁-reseptorin antagonistin (esim. aprepitantin sekä netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän) kanssa ei ole varmistettu, eikä sitä siksi suositella (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Varuby sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varubyn vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP2D6:n substraatit

Rolapitantti on kohtalainen CYP2D6:n estäjä. CYP2D6-substraattien kohonnut pitoisuus plasmassa voi mahdollisesti johtaa haittavaikutuksiin. Seitsemän päivän kuluttua suun kautta otetusta rolapitantin kerta-annoksesta altistumisen CYP2D6:n substraatin dekstrometorfaanille havaittiin kohonneen kolminkertaiseksi, ja tämä vaikutus voi kestää yli seitsemän päivää.

Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun rolapitanttia annetaan yhdessä CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa etenkin, jos niiden terapeuttinen marginaali on kapea (esim. propafenoni, tamoksifeeni, metoprololi sydämen vajaatoimintaan, tioridatsiini, pimotsidi).

UGT1A1:n ja UGT2B7:n substraatit (esim. irinotekaani ja morfiini)

Rolapitantilla oli lievä UGT1A1:ä ja UGT2B7:ää estävä vaikutus *in vitro*. Siksi mahdollisia yhteisvaikutuksia, jotka liittyvät näiden UGT-entsyymien estoon suolistossa, ei voida poissulkea.

BCRP:n substraatit

Rolapitantti on rintasyövän resistenttiproteiinin (BCRP:n) estäjä. BCRP:n substraattien (esim. metotreksaatin, irinotekaanin, topotekaanin, mitoksantronin, rosuvastatiinin, sulfasalatsiinin, doksorubisiinin, bendamustiinin) kohonnut pitoisuus plasmassa voi johtaa mahdollisiin haittavaikutuksiin. Kun rolapitanttia annettiin kerta-annoksena 180 mg samanaikaisesti BCRP:n substraatin sulfasalatsiinin kanssa, sulfasalatsiinin C_{max}- ja AUC-arvot nousivat noin kaksinkertaisiksi. Jos näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, samanaikaisesti käytettävään

lääkevalmisteeseen liittyvien haittavaikutusten kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen. Rosuvastatiinia on käytettävä pienimmällä tehokkaalla annoksella.

P-gp:n substraatit

Rolapitantti on P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjä. P-gp:n substraatin digoksiinin C_{max} -arvossa havaittiin 70 %:n nousu ja AUC-arvossa 30 %:n nousu, kun sitä annettiin yhdessä rolapitantin 180 mg:n kerta-annoksen kanssa. Siksi haittavaikutusten kliinistä ja mahdollisuuksien mukaan myös biologista seuranta suositellaan, kun rolapitanttia annetaan samanaikaisesti digoksiinin tai jonkin muun P-gp:n substraatin (esim. dabigatraanin tai kolkisiinin) kanssa. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

OATP1B1:n ja 1B3:n substraatit

In vitro -tutkimusten mukaan ei ole odotettavissa, että rolapitantti estäisi OATP1B1-kuljettajaproteiinien toimintaa kliinisesti merkittävässä pitoisuuksissa. Rolapitantti ei myöskään ole OATP1B3:n estäjä testatuilla, enintään 20 μ M:n pitoisuuksilla.

OCT1:n substraatit

Rolapitantti ei ole OCT1:n estäjä *in vitro* testatuilla, enintään 20 μ M:n pitoisuuksilla.

CYP3A4:n substraatit

Rolapitantilla ei odoteta olevan CYP3A4:ää estävää tai indusoivaa vaikutusta *in vivo*. Rolapitantin 180 mg:n kerta-annoksella ei ollut merkitseviä vaikutuksia midatsolaamin farmakokinetiikkaan verrattuna pelkkään suun kautta otettuun 3 mg:n midatsolaamiannokseen päivinä 1, 8 ja 11.

Ondansetroni

Rolapitantilla ei ole merkitseviä vaikutuksia laskimoon annetun ondansetronin farmakokinetiikkaan, kun sitä annettiin samana päivänä rolapitantin 180 mg:n kerta-annoksen kanssa.

Deksametasoni

Rolapitantilla ei ollut merkitseviä vaikutuksia deksametasonin farmakokinetiikkaan, kun deksametasonia annettiin suun kautta päivinä 1–3 ja kun päivänä 1 annettiin samanaikaisesti 180 mg:n kerta-annos rolapitanttia.

Muut CYP-entsyymit

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa seuraavien lääkevalmisteiden kanssa, kun niiden kanssa annetaan 180 mg:n kerta-annos rolapitanttia päivänä 1 mutta ei päivänä 8: repaglinidi 0,25 mg (CYP2C8:n substraatti), efavirensi 600 mg (CYP2B6:n substraatti), tolbutamidi 500 mg (CYP2C9:n substraatti) tai omepratsoli 40 mg (CYP2C19:n substraatti).

Rolapitantti ei vaikuttanut kofeiiniin (joka on CYP1A2:n substraatti) farmakokinetiikkaan, kun 200 mg:n kofeiiniannos annettiin suun kautta rolapitantin 180 mg:n kerta-annoksen kanssa päivänä 1 ja ilman rolapitanttia päivinä 8 ja 15.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Varubyn farmakokinetiikkaan

Entsyymien indusioijat

Voimakkaan entsyymien indusioijan rifampisiinin samanaikainen käyttö pienensi merkitsevästi rolapitantin ja sen aktiivisen metaboliitin systeemistä altistusta. Kun rifampisiinia annettiin 600 mg kerran vuorokaudessa seitsemän päivän ajan ennen rolapitantin 180 mg:n kerta-annoksen antamista ja seitsemän päivää tämän jälkeen, keskimääräinen AUC-arvo pieneni 87 % ja sen aktiivinen metaboliitti 89 % verrattuna pelkän rolapitantin käyttöön. Varubyn käyttöä ei suositella potilaille, jotka joutuvat jatkuvasti käyttämään voimakkaita indusioijia (esim. rifampisiinia, karbamatsepiinia, entsalutamidia tai fenytoiinia) (ks. kohta 4.4).

Keskivahvojen indusioijien (esim. efavirensin ja rifabutiinin) vaikutuksia ei ole varmistettu. Siksi rolapitantin käyttöä ei suositella potilaille, jotka jo saavat keskivahvaa indusioijaa (ks. kohta 4.4).

Voimakkaan indusoivan vaikutuksensa vuoksi mäkikuisma on vasta-aiheista rolapitantin kanssa (ks. kohta 4.3).

CYP3A4:n estäjät

Kliinisesti merkitseviä vaikutuksia rolapitantin farmakokinetiikkaan ei todettu, kun voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia annettiin samanaikaisesti rolapitantin kanssa. Kun ketokonatsolia annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa 21 päivän ajan rolapitantin 90 mg:n kerta-annoksen jälkeen, tällä ei ollut merkitsevää vaikutusta rolapitantin C_{max} -arvoon. AUC-arvo sitä vastoin nousi 21 %. Tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä.

Muut yhteisvaikutukset

Rolapitantin tehoa ja turvallisuutta käytettynä samanaikaisesti toisen NK_1 -reseptorin antagonistin (esim. aprepitantin ja netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän) kanssa ei ole varmistettu, eikä sitä siksi suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja rolapitantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu synnynnäisiä epämuodostumia aiheuttavia tai sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa annos, joka vastasi puolta ihmiselle suositellusta annoksesta, heikensi naaraspentujen muistia sokkelotestissä ja laski pentujen kehonpainoa (ks. kohta 5.3). Varuby-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei ole tietoa rolapitantin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Imettäville naarasrotille suun kautta annettu rolapitantti erittyi rintamaitoon. Imetystä ei suositella Varuby-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Rolapitantilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn. Naarasrottien hedelmällisyyteen ja sikiön varhaiseen kehitykseen keskittyvässä tutkimuksessa havaittiin keltarauhassolujen ja kiinnittymiskohtien määrän vähenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Varuby-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Rolapitantin käytön jälkeen voi ilmetä huimausta ja väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yli 4 375 potilasta on hoidettu Varubyllä tai vertailuvalmisteella faasien 1, 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa. Yhteensä 2 798 tutkimushenkilöä sai rolapitanttia suun kautta erilaisilla annoksilla, mukaan lukien 1 567 tutkimushenkilöä, jotka osallistuivat solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua käsitteleviin tutkimuksiin.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat väsymys (1,9 %) ja päänsärky (1,5 %). Turvallisuusprofiili tutkimuksissa, joissa käsiteltiin useasta hoitojaksosta koostuvaa (enintään kuusi jaksoa) voimakasta tai kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, oli samankaltainen kuin hoitojakson 1 aikana havaittu profiili.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin voimakasta pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä ja kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä käsittelevien tutkimusten yhdistetyissä analyyseissä.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); ei tunnetta: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin.

Haittavaikutukset elinjärjestelmittäin			
Elinjärjestelmäluokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		Suun sieni-infektio	Kandidiaasi Suun kandidiaasi
Veri ja imukudos		Neutropenia	INR-arvon nousu Leukopenia Neutrofiilien määrän aleneminen Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus	Nestehukka Magnesiumin puute
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Levottomuus Hampaiden narskuttelu
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Keskittymiskyvyn häiriöt Makuhäiriöt Uneliaisuus	Tasapainohäiriöt Liikehäiriöt Pyörtyminen
Kuulo ja tasapainoelin			Hypoakusia Tinnitus
Silmät			Näön sumentuminen
Sydän			Sykkeen nopeutuminen
Ruuansulatuselimistö	Ummetus	Ripuli Ylävatsavaivat Pahoinvointi Vatsan turvotus Vatsakipu Suutulehdus	Epämukavuuden tunne vatsassa Suolentoiminnan muutokset Suun kuivuminen Maha-ruokatorven refluksitauti Yökkäily
Verisuonisto			Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hikka	Hengenahdistus
Iho ja ihonalainen kudos			Hiustenlähtö Angioedeema Aknea muistuttava ihottuma Ihon kuivuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	Nivelkipu Selkäkipu Lihashuikkous Rabdomyolyyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Voimattomuus	Kävelyvaikeudet

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty rolapitanttiannoksia aina 720 mg:aan saakka ilman turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Yliannostustapauksessa lääkevalmisteen käyttö on lopetettava, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja häntä on seurattava. Koska rolapitantti poistaa pahoinvointia, toisen lääkevalmisteen aiheuttama emeesi ei välttämättä ole tehokas. Dialyysitutkimuksia ei ole tehty.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pahoinvointilääkkeet, muut pahoinvointilääkkeet, ATC-koodi: A04AD14

Vaikutusmekanismi

Rolapitantti on ihmisen substanssi P:n / neurokiniini 1 (NK₁) -reseptorien selektiivinen antagonisti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sisplatiinilla toteutettu voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito (HEC)

Tutkimus 1 ja tutkimus 2 (HEC)

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin toteutetussa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1 ja tutkimus 2) rolapitanttihoito-ohjelmaa (180 mg rolapitanttia, 10 mikrog/kg granisetronia laskimoon ja 20 mg deksametasonia suun kautta) verrattiin vaikuttavaan vertailuvalmisteeseen (lumelääke, 10 mikrog/kg granisetronia laskimoon ja 20 mg deksametasonia suun kautta) päivänä 1 potilailla, jotka saivat ≥ 60 mg/m² sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa. Päivinä 2–4 potilaat saivat 8 mg deksametasonia suun kautta kahdesti vuorokaudessa. Tutkimuslääkevalmisteet annettiin ennen solunsalpaajahoitoa päivänä 1 seuraavan aikataulun mukaan: rolapitantti (1–2 tuntia ennen); granisetroni ja deksametasoni (30 minuuttia ennen).

Yhteensä 1 087 potilasta satunnaistettiin joko rolapitanttihoito-ohjelmaan (N = 544) tai vaikuttavaa vertailuainetta saavaan ryhmään (N = 543) tutkimuksissa 1 ja 2. Tehokkuuden arviointiin osallistui 1 070 potilasta, joista 37 % oli naisia ja 63 % miehiä. Näistä 1 070 potilaasta 26 % oli yli 65-vuotiaita ja 3 % oli yli 75-vuotiaita.

Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkevalmisteiden käyttöä) solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun viivästyneen vaiheen aikana (> 24–120 tunnin kuluessa). Myös seuraavia ennalta määritettyjä päätetapahtumia arvioitiin: täydellinen hoitovaste akuutin vaiheen aikana (0–24 tuntia) ja koko jakson aikana (0–120 tuntia); ei oksentelua missään pahoinvointia ja oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon jälkeisessä vaiheessa, ei merkittävää oksentelua missään pahoinvointia ja oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon jälkeisessä vaiheessa, ja ensimmäiseen oksennuskohtaukseen tai varalääkevalmisteiden käyttöön kulunut aika.

Tulokset arvioitiin molempien yksittäisten tutkimusten osalta sekä kahden tutkimuksen osalta yhdistetysti. Alla olevassa taulukossa 1 esitetään tutkimusten 1 ja 2 yksilölliset tulokset ja yhteenveto yhdistettyjen tutkimusten tärkeimmistä tuloksista.

Taulukko 1: Sisplatiinisolunsalpaajälääkitystä saaneiden potilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa (tutkimukset 1 ja 2, HEC, yksilölliset tulokset)									
Tehon päätetapahtumat ^a	HEC-tutkimus 1			HEC-tutkimus 2			Tutkimukset 1 ja 2 yhdistettyinä		
	Rolapitantti (N = 264) Prosentti (%)	Vertailuaine (N = 262) Prosentti (%)	P-arvo ^b	Rolapitantti (N = 271) Prosentti (%)	Vertailuaine (N = 273) Prosentti (%)	P-arvo ^b	Rolapitantti (N = 535) Prosentti (%)	Vertailuaine (N = 535) Prosentti (%)	Parvo ^c
Täydellinen hoitovaste									
Viivästynyt	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akuutti	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Koko arviointijakso	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Ei oksentelua									
Akuutti	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Viivästynyt	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Koko arviointijakso	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
Ei merkittävää pahoinvointia									
Akuutti	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Viivästynyt	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Koko arviointijakso	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

^a Ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen hoitovaste viivästyneen vaiheen aikana. Viivästynyt vaihe: > 24–120 tuntia sisplatiinihoidon jälkeen. Akuutti vaihe: 0–24 tuntia sisplatiinihoidon jälkeen. Koko arviointijakso: 0–120 tuntia sisplatiinihoidon jälkeen.

^b Korjaamattomat P-arvot saatiin Cochran–Mantel–Haenszelin testillä ja korjattiin sukupuolen suhteen.

^c Korjaamattomat P-arvot saatiin Cochran–Mantel–Haenszelin testillä ja korjattiin tutkimuksen ja sukupuolen suhteen.

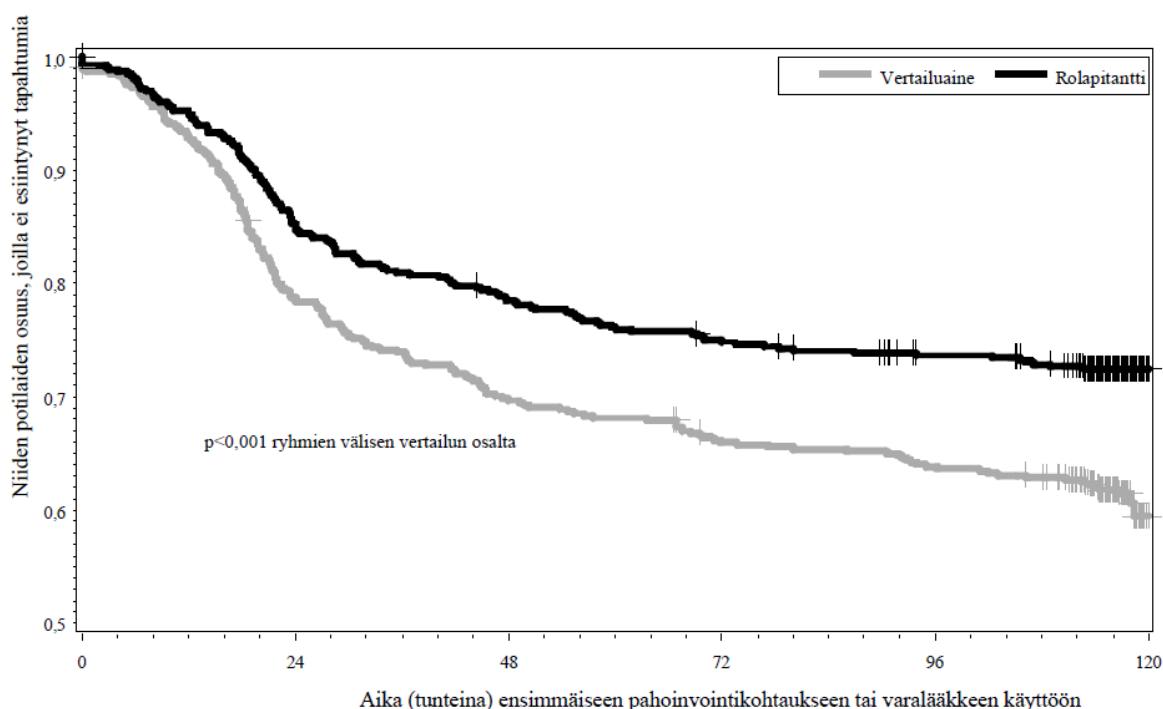
N.S. = Ei merkittävä (not significant) (p> 0,05)

*Ei merkittävä ennalta määritetyn monilukuisuuden korjauksen jälkeen.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajankohta yhdistetyssä analyysissä on kuvattuna Kaplan–Meierin käyrällä

Kuva 1

Kuva 1: Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus Kaplan–Meierin käyrällä, joilla ei ollut pahoinvointia tai jotka eivät käyttäneet varalääkettä (tutkimukset 1 ja 2 yhdistettyinä – HEC)



Kohtalaista pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito (MEC) ja antrasykliini- ja syklofosfamidisolunsalpaajalääkitys

Tutkimus 3 (MEC)

Tutkimus 3 oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmin toteutettu kontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa. Rolapitanttihoito-ohjelmaa (180 mg rolapitanttia, 2 mg granisetronia suun kautta ja 20 mg deksametasonia suun kautta) verrattiin vaikuttavaan vertailuaineeseen (lumelääke, 2 mg granisetronia suun kautta ja 20 mg deksametasonia suun kautta) päivänä 1 potilailla, jotka saivat kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa ja joista 53 % sai antrasykliinin ja syklofosfamidin (AC) yhdistelmää. Päivinä 2–3 potilaat saivat 2 mg granisetronia suun kautta kerran vuorokaudessa. Tutkimuslääkevalmisteet annettiin ennen solunsalpaajahoitoa päivänä 1 seuraavan aikataulun mukaan: rolapitantti (1–2 tuntia ennen); granisetroni ja deksametasoni (30 minuuttia ennen). Tutkimuksen suunnitteluhetkellä AC-yhdistelmää sisältävää solunsalpaajahoitoa pidettiin kohtalaista pahoinvointia aiheuttavana. Tuoreen ohjeistuksen mukaisesti nämä hoito-ohjelmat luokitellaan nyt voimakasta pahoinvointia aiheuttaviksi. Hoitojakson 1 aikana karboplatiinia saaneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli 30 %.

Yhteensä 1 369 potilasta satunnaistettiin joko rolapitanttihoito-ohjelmaan (N = 684) tai vaikuttavaan vertailuainetta saavaan ryhmään (N = 685). Tehokkuuden arviointiin sisällytettiin 1 332 potilasta, joista 80 % oli naisia ja 20 % miehiä. 1 332 potilaasta 28 % oli yli 65-vuotiaita ja 6 % oli yli 75-vuotiaita. Näistä 1 332 potilaasta 629 sai jotain muuta kuin AC-solunsalpaajahoitoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkevalmisteiden käyttöä) solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun viivästyneen vaiheen aikana (> 24–120 tunnin kuluessa). Myös seuraavia ennalta määritettyjä päätetapahtumia arvioitiin: täydellinen hoitovaste akuutin vaiheen aikana (0–24 tuntia) ja koko jakson aikana (0–120 tuntia); ei oksentelua missään pahoinvointia ja oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon jälkeisessä vaiheessa, ei merkittävää oksentelua missään pahoinvointia ja oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon jälkeisessä vaiheessa, ja aika ensimmäiseen oksennuskohtaukseen tai varalääkevalmisteiden käyttöön.

MEC-tutkimuksen (tutkimus 3) tulosten yhteenveto esitetään alla olevassa taulukossa 2. Muiden kuin AC-hoitojen ja AC-hoitojen tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 3.

Taulukko 2: Kohtalaista pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden potilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa			
	Tutkimus 3 – MEC		
	Rolapitantti (N = 666) Prosentti (%)	Vertailuaine (N = 666) Prosentti (%)	P-arvo^b
Tehon päätetapahtumat^a			
Täydellinen hoitovaste			
Viivästynyt	71,3	61,6	< 0,001
Akuutti	83,5	80,3	N.S.
Koko arviointijakso	68,6	57,8	< 0,001*
Ei oksentelua			
Akuutti	87,8	84,5	N.S.
Viivästynyt	80,5	69,8	< 0,001*
Koko arviointijakso	78,7	65,3	< 0,001*
Ei merkittävää pahoinvointia (enintään < 25 VAS-asteikolla 0–100)			
Akuutti	82,1	84,7	N.S.
Viivästynyt	72,7	69,4	N.S.
Koko arviointijakso	70,6	66,5	N.S.

^a Ensisijainen päätetapahtuma oli täydellinen hoitovaste viivästyneen vaiheen aikana. Akuutti vaihe: 0-24 tuntia AC- tai muun kuin AC-hoito-ohjelman jälkeen. Viivästynyt vaihe: > 24-120 tuntia AC- tai muun kuin AC-hoito-ohjelman jälkeen. Koko arviointijakso: 0-120 tuntia AC- tai muun kuin AC-hoito-ohjelman jälkeen

^b Korjaamattomat P-arvot saatiin Cochran–Mantel–Haenszelin testillä ja korjattiin sukupuolen suhteen.

N.S. = Ei merkittävä (not significant) (p> 0,05)

*Ei merkittävä ennalta määritetyn monilukuisuuden korjauksen jälkeen.

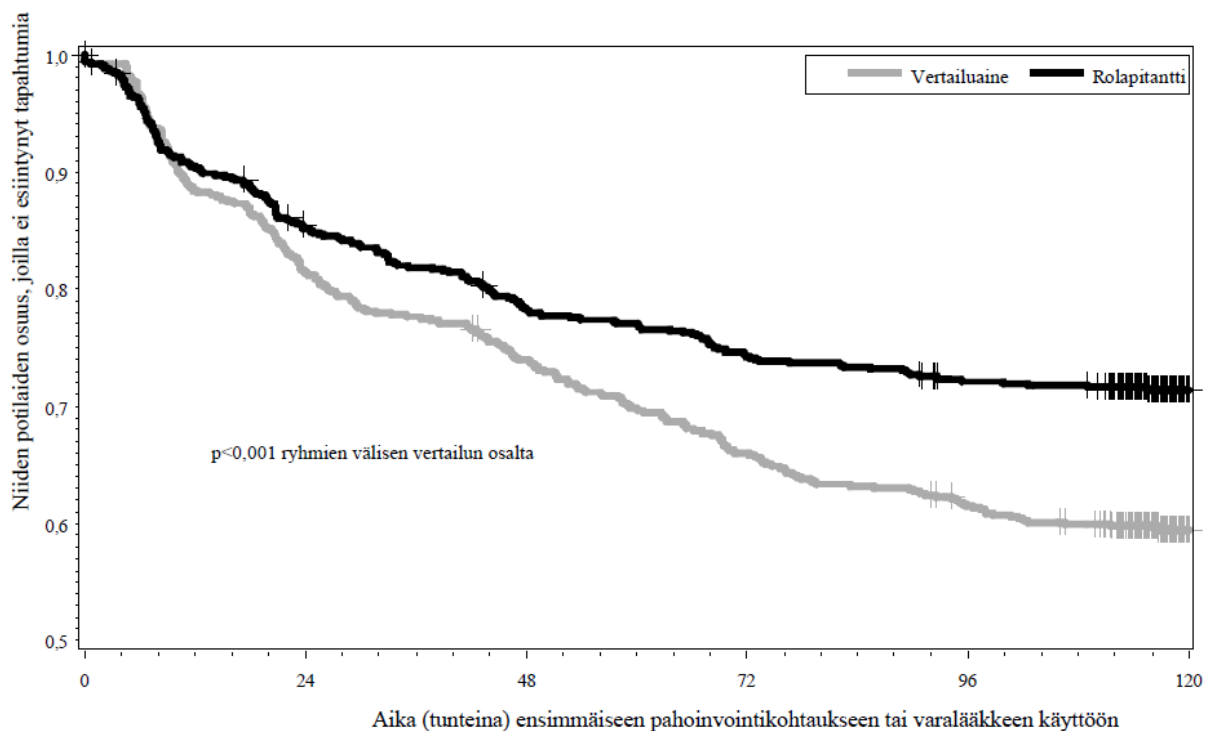
Taulukko 3: Niiden AC- tai muuta kuin AC-solunsalpaajahoitoa saaneiden potilaiden prosentiosuus, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen			
Täydellinen hoitovaste	Rolapitantti	Vertailuaine	P-arvo^a
Muu kuin AC	N = 322	N = 307	
Viivästynyt	76,1	63,8	< 0,001
Akuutti	90,7	84,4	0,016
Koko arviointijakso	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Viivästynyt	66,9	59,6	0,047
Akuutti	76,7	76,9	N.S.
Koko arviointijakso	62,8	54,9	0,033

^a Korjaamattomat P-arvot saatiin Cochran–Mantel–Haenszelin testillä.

N.S. = Ei merkittävä (not significant) (p> 0,05)

Ensimmäiseen pahoinvointikohtaukseen tai varalääkevalmisteen käyttöön kulunut aika MEC-hoito-ohjelmaa noudattavien potilaiden kohdalla on kuvattuna Kaplan–Meierin käyrällä kuvassa 2.

Kuva 2: Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus Kaplan–Meierin käyrällä, joilla ei ollut pahoinvointia tai jotka eivät käyttäneet varalääkettä (tutkimus 3 – MEC)



Pahoinvoinnin ja oksentelun vaikutusta potilaiden jokapäiväiseen elämään arvioitiin FLIE-indeksillä (Functional Living Index Emesis). Niiden potilaiden osuus, jotka eivät kokeneet minkäänlaista vaikutusta jokapäiväiseen elämään, oli suurempi Varuby-ryhmässä kuin vertailuaineryhmässä (MEC: 73,2 % vs. 67,4 %; $p = 0,027$).

Monisyklinen lisätutkimus: Kussakin tutkimuksessa potilailla oli mahdollisuus jatkaa monisykliseen lisätutkimukseen, jonka kesto oli enintään viisi solunsalpaajahoitajaksoa. Potilaat saivat samaa hoitoa kuin hoitajaksoilla 1. Päivinä 6–8 solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen potilaita pyydettiin palauttamaan mieliinsä, oliko heillä ollut oksentelua, yökkäilyä tai pahoinvointia, joka vaikutti normaaliin elämään. Rolapitantin pahoinvointia ehkäisevä vaikutus säilyi myös toistuvien hoitajaksojen ajan niillä potilailla, jotka jatkoivat monisykliseen lisätutkimukseen.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset rolapitantin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa voimakasta pahoinvointia aiheuttavan sisplatiini-solunsalpaajahoidon ja kohtalaista pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Rolapitantin farmakokinetiikka on lineaarinen. Altistumat suurenevät suhteessa annokseen. Rolapitantti eliminoituu hitaasti ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin seitsemän vuorokautta. Rolapitantti eliminoituu pääasiassa maksan ja sapen kautta sekä vähäisissä määrin munuaisten kautta. Rolapitantti metaboloituu CYP3A4:n välityksellä pääasialliseksi aktiiviseksi metaboliitiksi M19:ksi. *In vitro* -tutkimusten mukaan rolapitantti ei ole CYP2E1:n estäjä.

Imeytyminen

Kun rolapitanttia annettiin kerta-annoksena 180 mg paastoaville terveille tutkimushenkilöille, rolapitanttia havaittiin mitattava pitoisuus plasmassa 30 minuutin ja neljän tunnin välisenä aikana. Rolapitantin plasman huippupitoisuus (C_{max}) saavutettiin noin neljässä tunnissa, ja se oli keskimäärin 968 ng/ml (% CV:28 %). Kun rolapitanttia annettiin useita 9–45 mg:n annoksia suun kautta kerran vuorokaudessa, rolapitantin kerääntyminen oli noin 5-kertainen.

Rolapitantin systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) kasvoi suhteessa annokseen, kun rolapitanttiannosta nostettiin 4,5 mg:sta 180 mg:aan. Kun annos nostettiin 4-kertaiseksi suositeltuun 180 mg:n kliiniseen annokseen nähden, rolapitantin C_{max} nousi 3,1-kertaiseksi ja AUC 3,7-kertaiseksi.

Rolapitantin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %, mikä indikoi minimaalista alkureitin metaboliaa.

Rasvapitoisen aterian samanaikainen nauttiminen ei vaikuttanut merkittävästi rolapitantin farmakokinetiikkaan rolapitanttiannoksen ollessa 180 mg.

Jakautuminen

Rolapitantti sitoutui erittäin voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (99,8 %). Näennäinen jakautumistilavuus (Vd/F) terveillä tutkimushenkilöillä oli 460 l, mikä viittaa rolapitantin laajamittaiseen jakautumiseen kudoksiin. Rolapitantin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä syöpäpotilaiden Vd/F oli 387 litraa.

Biotransformaatio

Rolapitantti metaboloituu CYP3A4:n välityksellä pääasialliseksi aktiiviseksi metaboliitiksi M19:ksi (C4-pyrrolidiini-hydroksyloitunut rolapitantti). Tutkimuksessa (mass balance study) M19-metaboliitti oli tärkein kiertävä metaboliitti. M19:n muodostuminen on merkittävästi viivästynyt, ja keskimääräinen t_{max} oli 120 tuntia (vaihteluväli 24–168 tuntia) ja M19:n keskimääräinen puoliintumisaika 158 tuntia. M19:n altistussuhde rolapitantille oli plasmassa noin 50 %.

Eliminaatio

Kun rolapitanttia annettiin suun kautta kerta-annoksena (4,5–180 mg), rolapitantin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 169–183 tuntia (noin seitsemän päivää), ja se oli annoksesta riippumaton. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä rolapitantin näennäinen kokonaispuhdistuma (CL/F) oli syöpäpotilailla 0,96 litraa tunnissa.

Rolapitantti eliminoituu pääasiassa maksan ja sapen kautta. Kun [^{14}C]-rolapitanttia annettiin 180 mg:n kerta-annos suun kautta, keskimäärin 14,2 % (vaihteluväli 9–20 %) annoksesta erittyi virtsaan ja 73 % (vaihteluväli 52–89 %) ulosteeseen kuuden viikon aikana. Yhdistettyjen kahden viikon aikana kerättyjen näytteiden mukaisesti 8,3 % annoksesta erittyi virtsaan pääosin metaboliitteina ja 37,8 % annoksesta erittyi ulosteeseen pääosin muuttumattomana rolapitanttina. Yhdistetyistä virtsanäytteistä ei löydetty muuttumatonta rolapitanttia tai M19:ää. CYP3A4:ää lukuun ottamatta muut lääkettä metaboloivat entsyymit (ja lääkkeen kuljettajat), jotka osallistuvat rolapitantin eliminaation maksan ja sapen kautta, ovat edelleen selvittämättä.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että ikä, sukupuoli ja etninen tausta eivät vaikuttaneet merkittävästi Varuby-valmisteen farmakokinetiikkaan. 75-vuotiaista ja tätä vanhemmista potilaista on vain rajallisesti tietoa.

Maksan vajaatoiminta

Kun rolapitanttia annettiin 180 mg:n kerta-annos lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pughin luokka A), rolapitantin farmakokinetiikka oli verrattavissa terveisiin tutkimushenkilöihin. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pughin luokka B) rolapitantin keskimääräinen C_{\max} oli 25 % matalampi ja keskimääräinen AUC samankaltainen kuin terveillä tutkimushenkilöillä. M19:n keskimääräinen t_{\max} viivästyi 204 tuntiin lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, kun se terveillä tutkimushenkilöillä oli 168 tuntia. Varuby-valmisteeseen farmakokinetiikkaa ei tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien henkilöiden kohdalta (Child–Pughin luokka C).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella lähtötason kreatiniinipuhdistumalla (CLCr) ei ollut merkitsevää vaikutusta rolapitantin farmakokinetiikkaan lievää (CLCr: 60–90 ml/min) tai kohtalaista (CLCr: 30–60 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla syöpäpotilailla verrattuna sellaisiin syöpäpotilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusten kannalta tiedot ovat riittämättömät. Varuby-valmisteeseen farmakokinetiikkaa ei tutkittu niiden potilaiden osalta, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Pitoisuuden ja vaikutuksen välinen suhde

Kiinnittyminen NK_1 -reseptoreihin

Rolapitantilla tehdyssä positroniemissiotomografiatutkimuksessa (PET) on osoitettu, että rolapitantti läpäisee veri-aivoesteen ja kiinnittyy NK_1 -reseptoreihin. NK_1 -reseptoreihin kiinnittymisen lisääntyminen on annoksesta riippuvaista, ja keskimääräisen kiinnittymisen lisääntymistä havaittiin rolapitantin annosvälillä 4,5–180 mg. Kun rolapitantin pitoisuus plasmassa oli > 15 ng/ml, NK_1 -reseptoreihin kiinnittyminen kortikaalisella alueella oli > 50 % ja plasmapitoisuuden ollessa 348 ng/ml noin 90 %. Kun rolapitanttiannos oli 180 mg, keskimääräinen NK_1 -reseptoreihin kiinnittyminen kortikaalisella alueella oli ainakin 120 tunnin ajan yli 90 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta, teratogeenisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ei ole saatu selville, mikä aiheuttaa merkittävän eron havaituissa puoliintumisajoissa rottien ja apinoiden (6–8 tuntia) ja ihmisten (7 vuorokautta) välillä.

Jyrsijöillä rolapitanttia testattiin toistuvan suun kautta otettavan annoksen myrkyllisyystutkimuksissa, jotka kestivät enintään 26 viikkoa ja joissa maksa, kilpirauhanen, munuaiset, lisäkilves ja kohtu olivat kohde-elimiä. Kolme kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa yhdessä eläimessä havaittiin nykiviä kouristuksia annoksella 125 mg/kg/vrk (noin 6-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alaan perustuen). Kuukauden kestäneessä apinoilla tehdyssä tutkimuksessa kouristuksia havaittiin annoksella 60 mg/kg/vrk (noin 5,8-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alaan perustuen). Kouristusten merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisen vaiheen kehitystä tutkivassa naarasrotilla tehdyssä tutkimuksessa annettiin suun kautta rolapanttihydrokloridia annoksena, joka vastaa 9 mg:aa painokiloa kohden vuorokaudessa vapaa emäs -muodossa (noin 0,5-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen verrattuna kehon pinta-alaan perustuen). Tämä pienensi ohimenevästi tiineiden rottien kehonpainon kasvua ja lisäsi alkio- ja sikiömenetyksiä. Käytettäessä annosta, joka vastaa 4,5 mg:aa painokiloa kohden vuorokaudessa vapaa emäs -muodossa (noin 0,2-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen verrattuna kehon pinta-alaan perustuen), havaittiin keltarauhassolujen ja kiinnittymiskohtien määrän vähenemistä.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa emoon kohdistuva toksisuus oli ilmeistä. Tulos perustuu kuolleisuuteen / kuolemaan johtaviin tiloihin, kehon painon alenemiseen ja

ravinnon kulutuksen pienenemiseen, pentueiden kokonaismenetyksiin, pidentyneeseen synnytykseen, raskaudenkeston lyhentymiseen ja kelvollisten kiinnittymiskohtien määrän pienenemiseen annoksella, joka vastaa 22,5 mg:aa painokiloa kohden vuorokaudessa vapaa emäs -muodossa (noin 1,2-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen verrattuna kehon pinta-alaan perustuen). Tätä annosta käytettäessä jälkeläisiin kohdistuvia vaikutuksia olivat synnytyksen jälkeisten eloonjäämislukujen pieneneminen, alentunut kehonpaino ja painonnousun heikentyminen. Nämä voivat liittyä havaittuun emoon kohdistuvaan toksisuuteen. Kun emolle annettava rolapitanttiannos vastasi 9 mg:aa painokiloa kohden vuorokaudessa vapaa emäs -muodossa (noin 0,5-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen verrattuna kehon pinta-alaan perustuen), naaraspuolisilla pennuilla havaittiin muistin heikentymistä sokkelotestissä ja pentujen kehonpainon laskua.

Ympäristöriskin arvioinnin perusteella rolapitantin katsotaan olevan erittäin hitaasti hajoava, biokertyvä ja ei helposti biohajoava.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Esigelatinoitu tärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Povidoni (K-30)
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Indigokarmiini (E 132)
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylikloridi-/polyklooritrifluoroetyyleeni-/alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää kaksi tablettia.
Pakkauskoko: kaksi tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1180/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 huhtikuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteele ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

Levy, joka sisältää kaksi kalvopäällysteistä tablettia – SISÄLTÄEN BLUE BOX -TEKSTIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Varuby 90 mg kalvopäällysteiset tabletit
Rolapitantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 90 mg rolapitanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kerta-annos = 2 tablettia

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1180/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

VARUBY

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Varuby 90 mg tabletit
Rolapitantti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Varuby 90 mg kalvopäällysteiset tabletit Rolapitantti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Varuby on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Varuby-valmistetta
3. Miten Varuby-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Varuby-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Varuby on ja mihin sitä käytetään

Mitä Varuby on

Varuby-valmisteen vaikuttava aine on rolapitantti.

Mihin Varuby-valmistetta käytetään

Varuby on tarkoitettu estämään syöpää sairastavien aikuispotilaiden huonovointisuutta (pahoinvointia) tai oksentelua solunsalpaajahoidon aikana.

Miten Varuby vaikuttaa

Solunsalpaajahoido voi saada kehon vapauttamaan ns. substanssi P -ainetta. Substanssi P kiinnittyy aivojen oksentamiskeskuksen hermosoluihin ja tekee sinut pahoinvointiseksi tai pahoinvoivaksi. Varubyn vaikuttava aine rolapitantti estää substanssi P:tä kiinnittymästä näihin hermosoluihin, mikä auttaa estämään pahoinvointia ja oksentelua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Varuby-valmistetta

Älä ota Varuby-valmistetta:

- jos olet allerginen rolapitantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät mäkikuismaksi (*Hypericum perforatum*) kutsuttua rohdosvalmistetta, jota käytetään masennuksen ja univaikeuksien hoitoon (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Varuby”).

Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Varuby-valmistetta:

- jos sinulla on vaikea maksa- tai munuaissairaus
- jos joudut käyttämään tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat heikentää Varubyn tehoa, kuten seuraavia:
 - rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon
 - karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian ja hermosäryn hoitoon
 - fenobarbitaali, jota käytetään epilepsian hoitoon
 - entsalutamidi, jota käytetään eturauhassyövän hoitoon
 - fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon
 - efavirentsi, jota käytetään HIV-infektion hoitoon
 - rifabutiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon
 - muut lääkevalmisteet, jotka sisältävät NK₁-reseptorin antagonistia, kuten aprepitantti ja netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmä (syöpäsairauksien solunsalpaajalääkitykseen liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseen) (ks. kohta 2 ”Muut lääkevalmisteet ja Varuby”).

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa käyttää Varuby-valmistetta, sillä sitä ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä.

Muut lääkevalmisteet ja Varuby

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Varuby voi vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Näitä ovat:

- propafenoni (käytetään sydämen epäsäännöllisen tai poikkeavan rytmien hoitoon)
- tamoksifeeni (käytetään rintasyövän hoitoon)
- metoprololi (käytetään korkean verenpaineen ja sydänongelmien hoitoon)
- tioridatsiini (käytetään psykiatristen häiriöiden, kuten skitsofrenian, hoitoon)
- pimotsidi (käytetään psykiatristen häiriöiden, kuten skitsofrenian, hoitoon)
- morfiini (käytetään kohtalaisen tai vaikean kivun hoitoon)
- metotreksaatti (käytetään syövän, psoriaasin ja nivelreuman hoitoon)
- irinotekaani (käytetään syövän hoitoon)
- topotekaani (käytetään syövän hoitoon)
- mitoksantroni (käytetään syövän hoitoon)
- sulfasalatsiini (käytetään suolistosairauksien ja nivelreuman hoitoon)
- doksorubisiini (syövän solunsalpaajahoido)
- bendamustiini (leukemian hoitoon)
- digoksiini (käytetään sydänongelmien hoitoon)
- dabigatraani (käytetään verihyytymien estämiseen)
- kolkisiini (käytetään kihdin hoitoon)
- statiineiksi kutsutut lääkkeet, kuten atorvastatiini, fluvastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini, joita käytetään veren korkeiden rasva-arvojen (kuten kolesterolin) hoitoon
- bosentaani (käytetään keuhkovaltimon korkean verenpaineen hoitoon)
- feksofenadiini (käytetään allergiaoireiden hoitoon).

Raskaus ja imetys

Tämän lääkevalmisteen raskaudenaikaisen käytön vaikutuksista ei ole saatavissa tietoa. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, onko Varuby-valmistetta rintamaidossa. Siksi imetystä ei suositella tämän lääkevalmisteen käytön aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imetyksen aloittamista ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Varuby-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämän lääkevalmisteen käyttö voi aiheuttaa huimausta tai väsymystä. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa tai käytä mitään työkaluja tai koneita.

Varuby sisältää laktoosia

Jokainen annos (kaksi tablettia) sisältää 230 mg laktoosia. Jos hoitava lääkäri on ilmoittanut sinun olevan yliherkkä joillekin sokereille, ota yhteyttä hoitavaan lääkäriin ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä.

3. Miten Varuby-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Annostus

- Suositeltu annos on 180 mg (kaksi 90 mg:n tablettia). Niele tabletit kokonaisina veden kera.
- Ota tabletit kahden tunnin kuluessa ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.
- Voit ottaa Varuby-tabletit ruuan kanssa tai ilman sitä.

Varubyn ottaminen ennen solunsalpaajahoidoa estää oksentelua ja pahoinvointisuutta. Älä ota tätä lääkettä solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä – ellei sinulle ole suunniteltu heti perään uutta hoitajaksoa solunsalpaajilla. Ota Varuby-valmistetta enintään kerran kahdessa viikossa.

Jos otat enemmän Varuby-valmistetta kuin sinun pitäisi

Tavallinen annos on kaksi tablettia. Jos luulet ottaneesi enemmän kuin sinun pitäisi, kerro asiasta välittömästi lääkärillesi.

Jos unohtat ottaa Varuby-valmistetta

Jos olet unohtanut ottaa annoksen, kerro asiasta välittömästi lääkärillesi.

Jos lopetat Varuby-valmisteen oton

Varuby auttaa estämään solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua. Jos et halua ottaa tätä lääkettä, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista.

Vakavat haittavaikutukset:

Harvinaiset: voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta

Jos sinulla on allergisen reaktion oireita, kuten äkillistä hengenahdistusta, huulten tai kielen turpoamista, makuaiistin muutoksia, ihon tai kudosten turpoamista tai äkillistä ihottumaa tai kuumetta, tai sydämen nopealyöntisyyttä, **kerro asiasta välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.** He huolehtivat, että saat asianmukaista hoitoa.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä):

- päänsärky
- ummetus
- väsymys.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta):

- lihasten arkuus tai kipu
- huimaus, keskittymisvaikeudet, voimattomuus, unisuus (uneliaisuus) tai univaikeudet (unettomuus)
- vatsaoireet, mukaan lukien epämiellyttävä tuntemus vatsassa, turvotus, pahoinvointi, kipu, ruuansulatushäiriöt ja ripuli
- matala tulehduksia vastustavien veren valkosolujen määrä, todettu verikokein
- suun infektio
- suun haavaumat
- ruokahaluttomuus
- hikka
- voimattomuus.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta):

- sammas suussa tai iholla
- verihiutaleiden määrän väheneminen (todettu verikokein)
- lisääntynyt vuotoriski
- tulehduksia vastustavien valkosolujen määrän väheneminen (todettu verikokein)
- nestehukka
- matala veren magnesiumipitoisuus (todettu verikokein)
- huolen tai pelon tunteet, levottomuus
- hampaiden narskuttelu
- tasapainohäiriöt
- liikkumisvaikeudet
- pyörtyminen tai tajunnan menetyksen tunne
- osittainen kuulonmenetyks
- korvien soiminen
- näön hämärtyminen
- sykkeen nopeutuminen
- epämiellyttävä tuntemus vatsassa
- suolentoiminnan muutokset
- suun kuivuminen
- happorefluksi tai närästys
- yökkäily tai oksennuksen tunne
- korkea verenpaine
- hiustenlähtö
- aknenkaltainen ihon hiivatulehdus
- ihon kuivuminen
- nivelkipu
- selkäkipu
- lihasheikkous
- lihasten heikkous, arkuus tai kipu ja jos erityisesti samaan aikaan tunnet itsesi huonovointiseksi, sinulla on korkea kuume tai virtsasi on tummaa; nämä voivat johtua lihasten poikkeavasta hajoamisesta (tätä tilaa kutsutaan rbdomyolyysiksi).
- kävelyyn liittyvät ongelmat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Varuby-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän, (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Varuby sisältää

Vaikuttava aine on rolapitantti. Yksi tabletti sisältää 90 mg rolapitanttia.

Muut aineet ovat seuraavat:

- Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti (ks. kohdasta ”Varuby sisältää laktoosia”), esigelatinoitu tärkkelys, mikrokiteinen selluloosa (E460), povidoni (K-30), kroskarmelloosinatrium, kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti
- Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki, indigokarmiini (E132) ja polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tabletit ovat sinisiä, ja niiden yhdelle puolelle on kaiverrettu merkintä T0101 ja toiselle merkintä 100.

Pakkauskoko: kaksi tablettia kussakin polyvinyylikloridi-/polyklooritrifluoroetyleni-/alumiiniläpipainopakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistajat

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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.


Luxembourg/Luxemburg

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


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

 +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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}>.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu>.