

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Varuby 90 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 90 mg rolapitanta (*rolapitant*) (hidrohlorīda monohidrāta formā).

Palīgviela(-as) ar zināmu iedarbību

Vienā šo zāļu devā (divās tabletēs) ir 230 mg laktozes (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tabletes ir zilas, ar iespiestu T0101 vienā pusē un 100 – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ar izteikti vai mēreni emetogēnu pretvēža ķīmijterapiju saistītas vēlīnas sliktas dūšas un vemšanas novēršana pieaugušajiem

Varuby lieto kā kombinētas terapijas daļu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Varuby lieto kā daļu no shēmas, kurā ietilpst deksametazons un kāds 5-HT₃ receptoru antagonists.

180 mg (divas tabletes) ir jālieto 2 stundu laikā pirms katra ķīmijterapijas cikla uzsākšanas, taču ar ne mazāk kā 2 nedēļu starplaikiem.

Zāļu mijiedarbības starp rolapitantu un deksametazonu nav, tāpēc deksametazona devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lai novērstu ar emetogēnu pretvēža terapiju saistītu sliktu dūšu un vemšanu, ir ieteicamas šādas terapijas shēmas:

Izteikti emetogēna ķīmijterapija

	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena
--	----------	----------	----------	----------

Varuby	180 mg iekšķīgi; 2 stundu laikā pirms ķīmijterapijas	Nelieto		
Deksametazons	20 mg iekšķīgi; 30 minūtes pirms ķīmijterapijas	8 mg iekšķīgi divas reizes dienā	8 mg iekšķīgi divas reizes dienā	8 mg iekšķīgi divas reizes dienā
5-HT ₃ receptoru antagonists	5-HT ₃ receptoru antagonista standarta deva. Informāciju par lietojamajām devām skatīt vienlaicīgi lietotā 5-HT ₃ receptoru antagonista zāļu aprakstā.	Nelieto		

Mēreni emetogēna ķīmijterapija

	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena
Varuby	180 mg iekšķīgi; 2 stundu laikā pirms ķīmijterapijas	Nelieto		
Deksametazons	20 mg iekšķīgi; 30 minūtes pirms ķīmijterapijas	Nelieto		
5-HT ₃ receptoru antagonists	5-HT ₃ receptora antagonista standarta deva. Informāciju par lietojamajām devām skatīt vienlaicīgi lietotā 5-HT ₃ receptoru antagonista zāļu aprakstā.	Informāciju par lietojamajām devām skatīt vienlaikus lietotā 5-HT ₃ receptoru antagonista zāļu aprakstā.		

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem cilvēkiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Datu daudzums par lietošanu 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežots. Varuby šiem pacientiem ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti, un nav datu par pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kuriem tiek veikta hemodialīze. Varuby šiem pacientiem ir jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devu pielāgošana nav nepieciešama. Nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Varuby šiem pacientiem ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Rolapitanta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un tās var lietot ar ēdienu vai bez tā.

4.3. Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Kombinācijā ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav (skatīt 5.2. apakšpunktu). Varuby šiem pacientiem ir jālieto piesardzīgi. Ja no lietošanas nav iespējams izvairīties, pacienti ir jānovēro, lai konstatētu nevēlamas Varuby blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Varuby šiem pacientiem ir jālieto piesardzīgi. Ja no lietošanas nav iespējams izvairīties, pacienti ir jānovēro, lai konstatētu nevēlamas Varuby blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Varuby nav ieteicams lietot pacientiem, kam ir ilgstoši jālieto spēcīgi (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, enzalutamīds, fenitoīns) vai mēreni spēcīgi enzīmu induktori (piemēram, efavirenzs, rifabutīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rolapitanta efektivitāte un drošums, vienlaikus lietojot vēl vienu NK₁ receptoru antagonistu (piem., aprepitantu un netupitantu un palonosetrona hidrohlorīda kombināciju), nav pierādīts, un līdz ar to tas nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze

Varuby satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapplaktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Varuby ietekme uz citu aktīvo vielu farmakokinētiku

CYP2D6 substrāti

Rolapitants ir mērens CYP2D6 inhibitors. Paaugstināta CYP2D6 substrātu koncentrācija plazmā var izraisīt nevēlamas blakusparādības. 3-kārtīgs dekstrometorfāna, spēcīga CYP2D6 substrāta, iedarbības pieaugums tika novērots 7 dienas pēc vienas perorālas rolapitanta devas, un tas var turpināties ilgāk.

Tādēļ ir jāievēro piesardzība, ja rolapitants tiek kombinēts ar zālēm, ko metabolizē CYP2D6, īpaši, ja šīm zālēm ir šaurs terapeitiskais intervāls (piemēram, propafenonam, tamoksifēnam, metoprololam, ko lieto sirds mazspējas gadījumā, kā arī tioridazīnam, pimoziādam).

UGT1A1 un UGT2B7 substrāti (piem., attiecīgi irinotekāns un morfīns)

Rolapitants *in vitro* mēreni inhibēja UGT1A1 un UGT2B7. Tādēļ nevar izslēgt iespējamās mijiedarbības, kas saistītas ar šo UGT enzīmu inhibīciju zarnu traktā.

BCRP substrāti

Rolapitants ir krūts vēža rezistences proteīna (Breast-Cancer-Resistance Protein – BCRP) inhibitors. Paaugstinātas BCRP substrātu (piemēram, metotreksāta, irinotekāna, topotekāna, mitoksantrona, rozuvastatīna, sulfasalazīna, doksorubicīna, bendamustīna) koncentrācijas plazmā var izraisīt nevēlamas blakusparādības. Vienu 180 mg rolapitanta devu lietojot vienlaicīgi ar BCRP substrātu sulfasalazīnu, rezultāts bija apmēram 2-kārtīgs sulfasalazīna C_{max} un AUC pieaugums. Ja no šīs kombinācijas izvairīties nav iespējams, ir jāveic klīniskā un bioloģiskā novērošana, lai konstatētu ar vienlaicīgi lietotajām zālēm saistītas nevēlamas blakusparādības. Ir jālieto mazākā efektīvā rozuvastatīna deva.

P-gp substrāti

Rolapitants ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. 70 % C_{max} un 30 % AUC pieaugums digoksīnam, P-gp substrātam, tika novērots, kad to lietoja ar vienu 180 mg devu rolapitanta. Tāpēc, ja rolapitants tiek kombinēts ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem (piemēram, dabigatranu vai kolhicīnu), īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ir ieteicama klīniskā novērošana un, ja iespējams, bioloģiskā novērošana.

OATP1B1 un 1B3 substrāti

In vitro pētījumi ļauj secināt, ka rolapitants klīniski nozīmīgās koncentrācijās diez vai inhibēs OATP1B1 un pārbaudītās koncentrācijās līdz 20 μ M neinhibē OATP1B3.

OCT1 substrāti

Rolapitants pārbaudītās koncentrācijās līdz 20 μ M *in vitro* neinhibē OCT1.

CYP3A4 substrāti

In vivo nav sagaidāms, ka rolapitants inhibējoši vai aktivējoši iedarbosies uz CYP3A4. Vienai 180 mg devai rolapitanta nebija būtiskas ietekmes uz midazolāma farmakokinētiku, salīdzinot ar iekšķīgi lietotu 3 mg midazolāmu monoterapijā 1. dienā, 8. dienā un 11. dienā.

Ondansetrons

Rolapitantom nebija būtiskas ietekmes uz intravenozi lietotu ondansetrona farmakokinētiku, ja ondansetronu ievadīja vienlaicīgi ar vienu 180 mg devu rolapitanta tajā pašā dienā.

Deksametazons

Rolapitantom nebija būtiskas ietekmes uz deksametazona farmakokinētiku, ja deksametazons iekšķīgi tika lietots no 1. dienas līdz 3. dienai pēc tam, kad viena 180 mg deva rolapitanta tika vienlaicīgi lietota 1. dienā.

Citi CYP

Nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar tālāk uzskaitītajām zālēm, ja tās ievada vienlaicīgi ar vienu 180 mg devu rolapitanta 1. dienā, bet 8. dienā rolapitantu nelieto: repaglinīds 0,25 mg (CYP2C8 substrāts), efavirens 600 mg (CYP2B6 substrāts), tolbutamīds 500 mg (CYP2C9 substrāts) un omeprazols 40 mg (CYP2C19 substrāts).

Rolapitants neietekmēja kofeīna (CYP1A2 substrāta) farmakokinētiku, kad perorālā 200 mg deva kofeīna tika lietota kopā ar vienu 180 mg devu rolapitanta 1. dienā un bez rolapitanta 8. dienā un 15. dienā.

Citu zāļu ietekme uz Varuby farmakokinētiku

Enzīmu induktori

Rifampicīna (spēcīga enzīmu inducētāja) vienlaicīga lietošana būtiski samazināja rolapitanta un tā aktīvo metabolītu sistēmisko iedarbību. Ja 600 mg rifampicīna tika ievadīti vienu reizi dienā 7 dienas pirms un 7 dienas pēc vienas 180 mg rolapitanta devas ievadīšanas, vidējais AUC samazinājās par 87 %, bet aktīvā metabolīta – par 89 %, salīdzinot ar rolapitanta lietošanu atsevišķi. Pacientiem, kam nepieciešama ilgstoša spēcīgu induktoru (piemēram, rifampicīna, karbamazepīna, enzalutamīda, fenitoīna) lietošana, Varuby lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mērenu induktoru (piemēram, efavirensa, rifabufīna) ietekme nav noteikta, tādēļ rolapitanta lietošana pacientiem, kas jau lieto mērenus induktorus, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Divšķautņņu asinszāles lietošana līdz ar rolapitantu ir kontrindicēta, jo tā ir spēcīgs induktors (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīgi ar rolapitantu lietojot ketokonazolu (spēcīgu CYP3A4 inhibitoru), klīniski būtiska ietekme uz rolapitanta farmakokinētiku netika konstatēta. 21 dienu vienlaicīgi lietojot vienu reizi dienā 400 mg

ketokonazola un vienu 90 mg rolapitanta devu, būtiska ietekme uz rolapitanta C_{max} netika konstatēta, bet AUC pieauga par 21 %. Nav sagaidāms, ka tas būs klīniski nozīmīgs.

Citas mijiedarbības

Rolapitanta efektivitāte un drošums, lietojot vienlaicīgi ar citu NK_1 receptoru antagonistu (piem., aprepitantu un netupitanta un palonosetrona hidrohlorīda kombināciju), nav pierādīts, un līdz ar to tas nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par rolapitanta lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ne teratogēnu iedarbību, ne iedarbību uz embriju un augli. Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā, lietojot devu, kas bija ekvivalenta pusei no ieteicamās devas cilvēkam, sieviešu dzimuma mazuļiem pasliktinājās atmiņa labirinta testā un samazinājās mazuļu ķermeņa svars (skatīt 5.3. apakšpunktu). Varuby nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Datu par rolapitanta klātbūtni cilvēka pienā nav. Laktējošām žurku mātītēm perorāli ievadīts rolapitants tika konstatēts pienā. Ārstēšanas ar Varuby laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Rolapitants neietekmēja žurku tēviņu auglību un vispārējo reproduktīvo potenciālu. Žurku fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā tika konstatēta dzelteno ķermeņu skaita un implantēšanās vietu skaita samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Varuby maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc rolapitanta lietošanas ir iespējams reibonis un nespēks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

1., 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos ar Varuby vai salīdzinājuma zālēm ir ārstēti vairāk nekā 4375. Kādu no rolapitanta devām iekšķīgi lietoja kopumā 2798 pētāmās personas, tostarp 1567 pētāmās personas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas (CINV - *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) pētījumos.

Visbiežākās blakusparādības bija nespēks (1,9 %) un galvassāpes (1,5 %). No vairākiem cikliem sastāvošos (līdz 6 ķīmijterapijas cikliem) izteikti un mēreni emetogēnas ķīmijterapijas pētījumu pagarinājumos drošuma profils ir līdzīgs profilam 1. ciklā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Izteikti emetogēnas ķīmijterapijas un mēreni emetogēnas ķīmijterapijas pētījumu apkopotajā analīzē tika konstatētas šādas blakusparādības.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamās blakusparādības sadalījumā pa orgānu sistēmu klasēm			
Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas		Mutes mikozes	Kandidoze Mutes kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija	Paaugstināts starptautiskais normalizētais koeficients Leikopēnija Samazināts neitrofilu skaits Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Pavājināta ēstgriba	Dehidratācija Hipomagnēmija
Psihiskie traucējumi		Bezmiēgs	Trauksme Bruksisms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Uzmanības traucējumi Disgeizija Miegainība	Līdzsvara traucējumi Kustību traucējumi Ģibonis
Ausu un labirinta bojājumi			Hipoakūzija Tinīts
Acu bojājumi			Redzes miglošanās
Sirds funkcijas traucējumi			Paātrināta sirdsdarbība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums	Caureja Dispepsija Šķebinašana Vēdera uzpūšanās Sāpes vēderā Stomatīts	Nepatīkamas sajūtas vēderā Izmaiņas vēdera izejā Sausa mute Gastroezofageālā atvīļņa slimība Rīstīšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Žagas	Dispnoja
Ādas un zemādas audu bojājumi			Alopēcija Angioedēma <i>Dermatitis acneiformis</i> Sausa āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Mialģija	Artralģija Muguras sāpes Muskuļu vājums Rabdomiolīze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Vājums	Astēnija	Gaitas traucējumi

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos, lietojot līdz 720 mg lielas rolapitanta devas, netika konstatētas ar drošumu saistītas problēmas. Pārdozēšanas gadījumā zāļu lietošana ir jāpārtrauc, un ir jānodrošina vispārēja balstterapija un novērošana. Rolapitanta antiemētiskās iedarbības dēļ var neizdoties izraisīt vemšanu medikamentozi. Pētījumi par dialīzi nav veikti.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret vemšanu un sliktu dūšu, citi līdzekļi pret vemšanu, ATĶ kods: A04AD14

Darbības mehānisms

Rolapitants ir selektīvs cilvēka audu P vielas/neurokinīna 1 (NK₁) receptoru antagonists.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Uz cisplatīnu balstīta izteikti emetogēna ķīmijterapija (Highly Emetogenic Chemotherapy [HEC])

1. pētījums un 2. pētījums (HEC)

Divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, paralēlu grupu, kontrolētos klīniskajos pētījumos (1. pētījums un 2. pētījums) rolapitanta terapijas shēma (180 mg rolapitanta, 10 µg/kg intravenozi lietota granisetrona un 20 mg iekšķīgi lietota deksametazona) tika salīdzināta ar kontrolterapiju (placebo, 10 µg/kg intravenozi lietota granisetrona un 20 mg iekšķīgi lietota deksametazona) 1. dienā pacientiem, kas saņēma ķīmijterapijas shēmu, kurā ietilpa cisplatīns ≥ 60 mg/m². 2. un 4. dienā pacienti saņēma 8 mg deksametazona iekšķīgi divas reizes dienā. Pētījuma zāles tika lietotas pirms ķīmijterapijas 1. dienā šādos laikos: rolapitants – no 1 līdz 2 stundām iepriekš; granisetrons un deksametazons – 30 minūtes iepriekš.

Pavisam 1087 pacienti tika randomizēti vai nu rolapitanta terapijas shēmai (N = 544), vai kontrolterapijai (N = 543) 1. un 2. pētījumā; 1070 pacienti tika iekļauti efektivitātes izvērtējumā; 37 % bija sievietes un 63 % bija vīrieši. No šiem 1070 pacientiem 26 % bija pārsnieguši 65 gadu vecumu, bet 3 % bija pārsnieguši 75 gadu vecumu.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija pilnīga atbildes reakcija (pacientam nav vemšanas epizožu un netiek lietotas glābējzāles) ķīmijterapijas ierosinātas sliktas dūšas un vemšanas vēlinajā fāzē (no > 24 līdz 120 stundām). Tika novērtēti arī šādi iepriekš noteikti mērķa kritēriji: pilnīga reakcija akūtajā fāzē (no 0 līdz 24 stundām) un vispārējā fāzē (no 0 līdz 120 stundām); nav vemšanas katrā no CINV fāzēm, nav būtiskas sliktas dūšas katrā no CINV fāzēm un laiks līdz pirmajai vemšanas reizei vai līdz glābējzāļu lietošanai.

Rezultāti tikai vērtēti katram pētījumam atsevišķi un abiem pētījumiem kopā. 1. un 2. pētījuma individuālie rezultāti, kā arī galveno kopējās analīzes rezultātu kopsavilkums ir parādīts 1. tabulā.

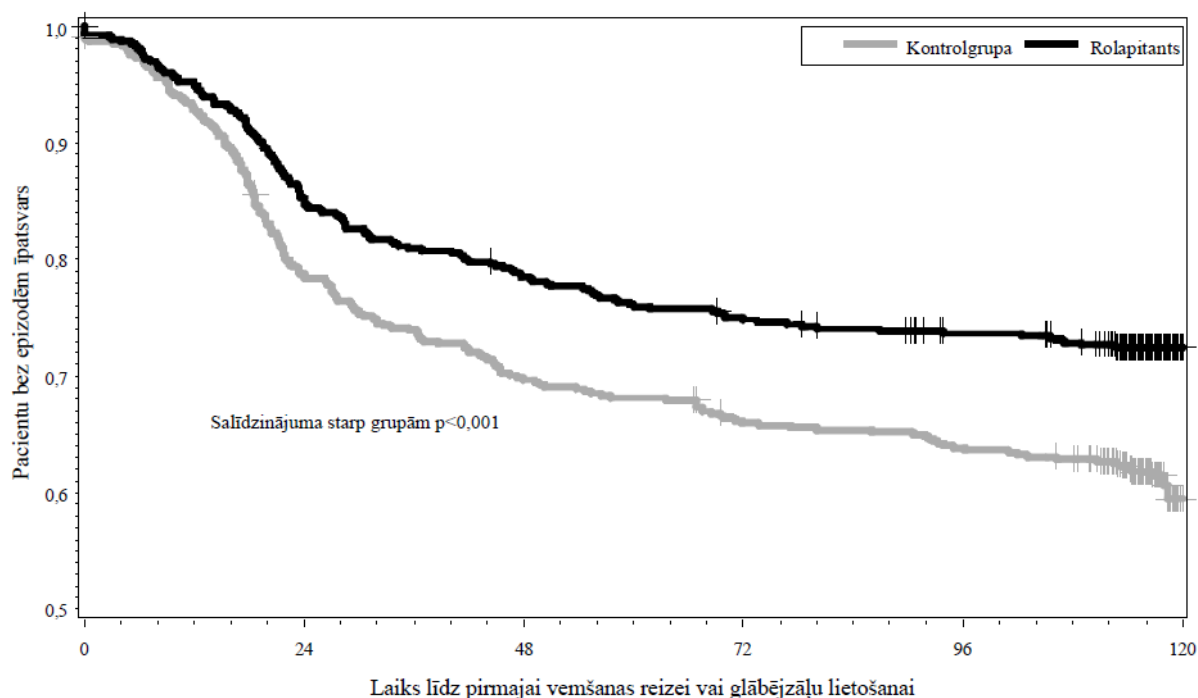
1. tabula Cisplatīnu saturošu ķīmijterapiju lietojušo reaģējušo pacientu īpatsvars atbilstoši terapijas grupai un fāzei (1. un 2. pētījums – HEC individuālie rezultāti)									
Efektivitātes mērķa kritērijs ^a	HEC 1. pētījums			HEC 2. pētījums			1. un 2. pētījums kopā		
	Rolapitants (N = 264) Īpatsvars (%)	Kontrole (N = 262) Īpatsvars (%)	P-vērtība ^b	Rolapitants (N = 271) Īpatsvars (%)	Kontrole (N = 273) Īpatsvars (%)	P-vērtība ^b	Rolapitants (N = 535) Īpatsvars (%)	Kontrole (N = 535) Īpatsvars (%)	P-vērtība ^c
Pilnīga atbildes reakcija									
Vēlinā	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akūtā	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004

1. tabula Cisplatīnu saturošu ķīmijterapiju lietojušo reaģējušo pacientu īpatsvars atbilstoši terapijas grupai un fāzei (1. un 2. pētījums – HEC individuālie rezultāti)									
Vispārējā	HEC 1. pētījums			HEC 2. pētījums			1. un 2. pētījums kopā		
	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Bez vemšanas									
Akūtā	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Vēlīnā	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Vispārējā	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
Bez būtiskas sliktas dūšas									
Akūtā	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Vēlīnā	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Vispārējā	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

^a Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga atbildes reakcija vēlīnājā fāzē. Vēlīnā fāze: no > 24 līdz 120 stundām pēc cisplatīna terapijas. Akūtā fāze: no 0 līdz 24 stundām pēc cisplatīna terapijas. Vispārējā fāze: no 0 līdz 120 stundām pēc cisplatīna terapijas.
^b Nekoriģētas P vērtības tiek iegūtas, izmantojot Cochran-Mantel-Haenszel testu un stratificējot atbilstoši dzimumam.
^c Nekoriģētas P vērtības tiek iegūtas, izmantojot Cochran-Mantel-Haenszel testu un stratificējot atbilstoši pētījumam un dzimumam.
N.S. = nav svarīgi (p > 0,05)
*Nav nozīmīgs pēc iepriekš noteiktas daudzkārtēju testu korekcijas.

Sagaidāmais laiks līdz pirmajai vemšanas reizei (saskaņā ar kopējo analīzi) ir attēlots, izmantojot Kaplan-Meier grafiku (1. attēls).

1. attēls: Kaplan-Meier attiecību grafiks par pacientiem, kam nebija vemšanas un kas nelietoja glābējzāles (1. pētījums un 2. pētījums kopā – HEC)



Mēreni emetogēna ķīmijterapija un antraciklīna un ciklofosfamīda kombinētas ķīmijterapijas 3. pētījums (MEC)

3. pētījumā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu, kontrolētā mēreni emetogēnas ķīmijterapijas klīniskajā pētījumā rolapitanta terapijas shēma (180 mg rolapitanta, 2 mg iekšķīgi lietota granisetrona un 20 mg iekšķīgi lietota deksametazona) tika salīdzināta ar kontrolterapiju (placebo, 2 mg iekšķīgi lietota granisetrona un 20 mg iekšķīgi lietota deksametazona) 1. dienā pacientiem, kas saņēma mēreni emetogēnas ķīmijterapijas shēmu, tai skaitā 53 % pacientu, kas saņēma antraciklīna un ciklofosfamīda (AC) kombināciju. 2. un 3. dienā pacienti saņēma 2 mg perorāla granisetrona reizi dienā. Pētījuma zāles tika lietotas pirms ķīmijterapijas 1. dienā ar šādiem starplaikiem: rolapitants (no 1 līdz 2 stundām iepriekš); granisetrons un deksametazons (30 minūtes iepriekš). Šī pētījuma izstrādes

laikā AC saturošas ķīmijterapijas shēmas tika uzskatītas par mēreni emetogēnām. Jaunākajās vadlīnijās šīs shēmas klasifikācija ir nomainīta uz izteikti emetogēnu. 1. ciklā karboplatīnu saņēmušo pacientu daļa atbilda 30 %.

Pavisam 1369 pacienti tika randomizēti vai nu rolapitanta terapijas shēmai (N = 684), vai kontrolterapijai (N = 685). Efektivitātes vērtējumā tika iekļauti 1332 pacienti, 80 % bija sievietes un 20 % bija vīrieši. No šiem 1332 pacientiem 28 % bija pārsnieguši 65 gadu vecumu, bet 6 % bija pārsnieguši 75 gadu vecumu. No šiem 1332 pacientiem 629 saņēma ne-AC ķīmijterapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga atbildes reakcija (pacientam nav vemšanas epizožu un netiek lietotas glābējzāles) ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas vēlīnajā fāzē (no > 24 līdz 120 stundām). Tika novērtēti arī šādi iepriekš noteikti mērķa kritēriji: pilnīga reakcija akūtajā fāzē (no 0 līdz 24 stundām) un vispārējā fāzē (no 0 līdz 120 stundām); nav vemšanas katrā no CINV fāzēm, nav būtiskas sliktas dūšas katrā no CINV fāzēm un laiks līdz pirmajai vemšanas reizei vai līdz glābējzāļu lietošanai.

MEC pētījuma (3. pētījums) rezultātu kopsavilkums ir parādīts 2. tabulā. Ne-AC un AC apakšgrupu rezultāti ir redzami 3. tabulā.

2. tabula. Mēreni emetogēnu ķīmijterapiju lietojušo pacientu, kuriem ir konstatēta atbildes reakcija, īpatsvars pa terapijas grupām un fāzēm			
Efektivitātes mērķa kritēriji^a	3. pētījums – MEC		
	Rolapitants (N = 666) Īpatsvars (%)	Kontrole (N = 666) Īpatsvars (%)	P-vērtība^b
Pilnīga atbildes reakcija			
Vēlīnā	71,3	61,6	< 0,001
Akūtā	83,5	80,3	N.S.
Vispārējā	68,6	57,8	< 0,001*
Bez vemšanas			
Akūtā	87,8	84,5	N.S.
Vēlīnā	80,5	69,8	< 0,001*
Vispārējā	78,7	65,3	< 0,001*
Bez būtiskas sliktas dūšas (maksimālais VAS < 25 skalā 0-100)			
Akūtā	82,1	84,7	N.S.
Vēlīnā	72,7	69,4	N.S.
Vispārējā	70,6	66,5	N.S.
^a Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga atbildes reakcija vēlīnajā fāzē. Akūtā fāze: no 0 līdz 24 stundām pēc AC vai ne-AC režīma. Vēlīnā fāze: no > 24 līdz 120 stundām pēc AC vai ne-AC režīma. Vispārējā fāze: no 0 līdz 120 stundām pēc AC vai ne-AC režīma ^b Nekorrigētas P vērtības tiek iegūtas, izmantojot <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> testu un stratificējot atbilstoši dzimumam. N.S. = nav nozīmīgs (p> 0,05) *N.S. pēc iepriekš noteiktas daudzkārtēju testu korekcijas.			

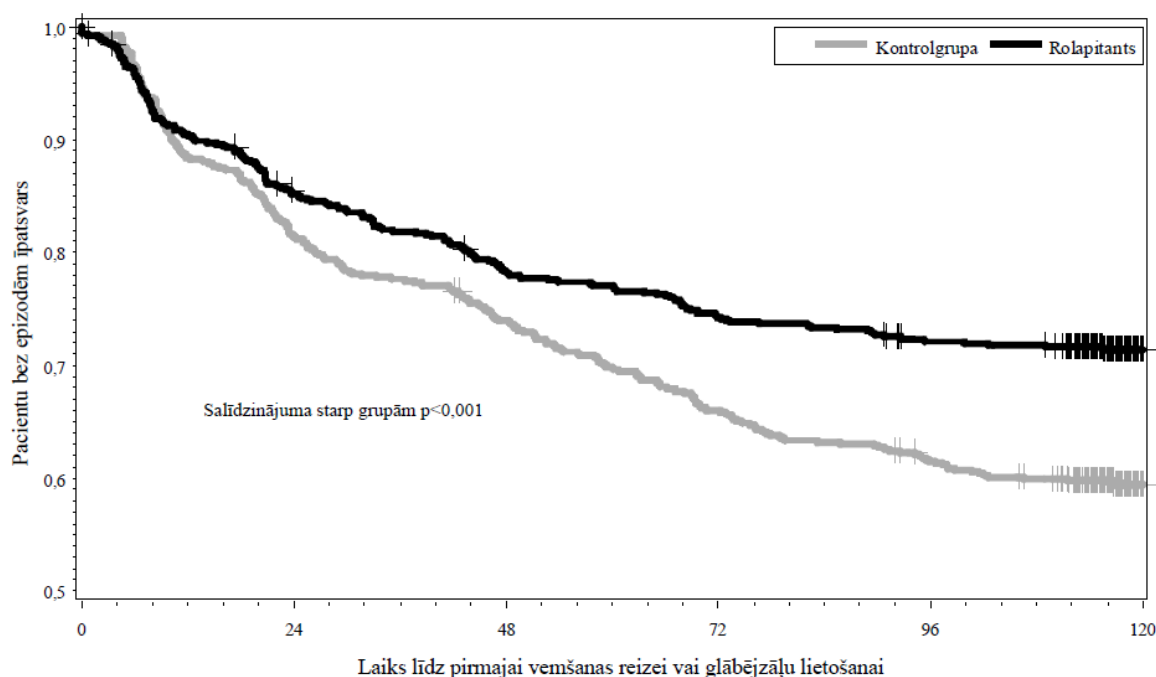
3. tabula. AC vai ne-AC ķīmijterapiju saņēmušo un pilnīgu atbildes reakciju sasniegušo pacientu īpatsvars			
Pilnīga atbildes reakcija	Rolapitants	Kontrole	P-vērtība^a
ne-AC	N = 322	N = 307	
Vēlīnā	76,1	63,8	< 0,001
Akūtā	90,7	84,4	0,016

Vispārējā	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Vēlīnā	66,9	59,6	0,047
Akūtā	76,7	76,9	N.S.
Vispārējā	62,8	54,9	0,033

^a Nekoriģētas P-vērtības tiek iegūtas, izmantojot *Cochran-Mantel-Haenszel* testu
N.S. = navnozīmīgs ($p > 0,05$)

Sagaidāmais laiks līdz pirmajai vemšanas reizei vai arī glābējzāļu lietošanai pacientiem, kas saņēma MEC shēmu, ir attēlots 2. attēlā, izmantojot *Kaplan-Meier* grafiku.

2. attēls: *Kaplan-Meier* attiecību grafiks par pacientiem, kam nebija vemšanas un kas nelietoja glābējzāles (3. pētījums--MEC)



Sliktas dūšas un vemšanas ietekmi uz pacientu ikdienu novērtēja, izmantojot dzīves kvalitātes rādītāju – anketu par vemšanu (Functional Living Index-Emesis (FLIE)). To pacientu, kuru ikdienas dzīve netika ietekmēta, īpatsvars Varuby grupā bija lielāks nekā kontrolgrupā (MEC 73,2 %, salīdzinot ar 67,4 %; $p = 0,027$).

No vairākiem cikliem sastāvošs pagarinājums: katrā pētījumā pacienti varēja izvēlēties, vai piedalīties vairāku ciklu pagarinājumā uz laiku līdz 5 ķīmijterapijas papildu cikliem, kuros viņi saņēma tādu pašu terapiju, kāda bija ordinēta 1. ciklā. No 6. līdz 8. dienai pēc ķīmijterapijas uzsākšanas pacienti tika lūgti atsaukt atmiņā, vai viņiem bija bijušas vemšanas vai rīstīšanās, vai sliktas dūšas epizodes, kas bija traucējušas normālo ikdienas dzīvi. Pacientiem, kas turpināja katru no nākamajiem cikliem, antiemetiskā iedarbība saglabājās katrā no atkārtotajiem cikliem.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt rolapitanta pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās par akūtas un vēlīnas sliktas dūšas un vemšanas, kas saistīta ar izteiktu emetogēnu uz cisplatīnu balstītu pretvēža terapiju un mēreni emetogēnu pretvēža terapiju, novēršanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rolapitants uzrāda lineāru PK, un iedarbība pieaug devai proporcionālā veidā. Rolapitants tiek lēni eliminēts, un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 7 dienas. Rolapitants tiek eliminēts galvenokārt caur aknām/ar žulti, un eliminācijas caur nierēm loma ir niecīga. Rolapitantu metabolizē CYP3A4, veidojot svarīgu aktīvo metabolītu M19. *In vitro* pētījumi ļauj secināt, ka rolapitants nav CYP2E1 inhibitors.

Uzsūkšanās

Pēc vienas 180 mg rolapitanta devas ievadīšanas veseliem cilvēkiem tukšā dūšā rolapitants bija nosakāms plazmā no 30 minūtēm līdz brīdim, kad tas sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}), kas rolapitanta gadījumā tika sasniegta apmēram 4 stundu laikā, un vidējais C_{max} bija 968 ng/ml (%CV:28 %). Pēc vairākām iekšķīgi vienu reizi dienā lietotām no 9 līdz 45 mg rolapitanta devām rolapitanta uzkrāšanās bija apmēram 5-kārtīga.

Rolapitanta devai palielinoties no 4,5 mg līdz 180 mg, rolapitanta sistēmiskā iedarbība (C_{max} un AUC) pieauga devai proporcionālā veidā. 4 reizes palielinot ieteikto klīnisko devu, kas ir 180 mg, rolapitanta C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 3,1 un 3,7 reizes.

Rolapitanta absolūtā biopiejamība ir apmēram 100 %, kas liecina par minimālu pirmā loka efektu.

Līdztekus apēsta maltīte ar augstu tauku saturu rolapitanta farmakokinētiku pēc 180 mg rolapitanta lietošanas būtiski neietekmēja.

Izkliede

Rolapitants izteikti saistījās ar cilvēka plazmas proteīniem (99,8 %). Šķietamais izklijes tilpums (Vd/F) bija 460 l veseliem indivīdiem, kas liecina par rolapitanta plašu izklijedi audos. Rolapitanta populāciju farmakokinētikas analizē Vd/F vēža slimniekiem bija 387 l.

Biotransformācija

Rolapitantu metabolizē CYP3A4, veidojot svarīgu aktīvo metabolītu M19 (C4-pirolīn-hidroksilēts rolapitants). Masu līdzsvara pētījumā metabolīts M19 bija galvenais cirkulējošais metabolīts. M19 veidošanās bija būtiski aizkavēta: t_{max} mediāna bija 120 stundas (intervāls: 24 - 168 stundas), un M19 vidējais pusperiods bija 158 stundas. M19 iedarbības attiecība pret rolapitanta iedarbību bija 50 % plazmā.

Eliminācija

Pēc vienreizējām iekšķīgi lietotām rolapitanta devām (no 4,5 līdz 180 mg) rolapitanta vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija no 169 līdz 183 stundām (apmēram 7 dienas), un tas bija no devas neatkarīgs. Populācijas farmakokinētikas analizēs rolapitanta šķietamais kopējais klirens (CL/F) vēža slimniekiem bija 0,96 l/stundā.

Rolapitants tiek eliminēts galvenokārt caur aknām/ar žulti. Pēc vienas 180-mg [^{14}C]-rolapitanta devas iekšķīgas lietošanas vidēji 14,2 % (no 9 % līdz 20 %) no devas tika konstatēti urīnā, bet 73 % (no 52 % līdz 89 %) – fecēs (6 nedēļu laikā). Kopējos paraugos, kuri tika ņemti 2 nedēļas, 8,3 % no devas tika konstatēti urīnā (galvenokārt metabolītu veidā), un 37,8 % no devas tika konstatēti fecēs (galvenokārt neizmainīta rolapitanta veidā). Neizmainīts rolapitants vai M19 kopējā urīna paraugā netika konstatēts. Rolapitanta eliminācijā caur aknām/ar žulti iesaistītie zāles metabolizējošie enzīmi (un zāļu transportvielas), kas nav CYP3A4, vēl ir jānoskaidro.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Vecums, dzimums un rase/etniskā piederība

Populāciju farmakokinētikas analīzes liecināja, ka vecumam, dzimumam un rasei nav būtiskas ietekmes uz Varuby farmakokinētiku. Dati par slimniekiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem ir ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Rolapitanta farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* skalas A klase) pēc vienas 180 mg rolapitanta devas ievadīšanas bija līdzīga veselu indivīdu farmakokinētikai. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* skalas B klase), rolapitanta vidējais C_{max} bija par 25 % mazāks, bet vidējais AUC līdzīgs kā veselām personām. M19 vidējais t_{max} pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tika sasniegts tikai pēc 204 stundām, salīdzinot ar 168 stundām veselām personām. Varuby farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* skalas C klase) nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzēs vēža slimniekiem ar viegliem (CL_{cr} no 60 līdz 90 ml/min) vai vidēji smagiem (CL_{cr}: no 30 līdz 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss (CL_{cr}) atskaites brīdī neliecināja par būtisku ietekmi uz rolapitanta farmakokinētiku, salīdzinot ar vēža slimniekiem, kuru nieru darbība bija normālas. Informācija par smagu nieru darbības traucējumu ietekmi ir nepietiekama. Varuby farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kuriem ir nepieciešama hemodialīze.

Attiecība starp koncentrāciju un iedarbību

Piesaiste NK₁ receptoriem

Pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) pētījumā cilvēkiem ir pierādīts, ka rolapitants šķērso hematoencefālisko barjeru un piesaistās smadzeņu NK₁ receptoriem. No devas atkarīga vidējās piesaistes NK₁ receptoriem pastiprināšanās tika konstatēta devu intervālā no 4,5 mg līdz 180 mg rolapitanta. Rolapitanta koncentrācijām plazmā esot no > 15 ng/ml līdz 348 ng/ml, piesaiste NK₁ receptoriem garozas reģionos bija attiecīgi > 50 % un 90 %. Lietojot 180 mg devu, rolapitanta vidējā piesaiste NK₁ receptoriem garozas reģionos vismaz 120 stundas pārsniedza 90 %.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti, iespējamu teratogenitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām un pērtiķiem konstatētā pusperioda (6 - 8 h) un cilvēkiem konstatētā pusperioda (7 dienas) nozīmīgā atšķirība nav noskaidrota.

Rolapitanta toksicitāte grauzējiem ir pētīta līdz 26 nedēļām ilgos vairāku devu iekšķīgas lietošanas pētījumos, un tajos konstatētie mērķa orgāni bija aknas, vairogdziedzeris, nieres, sēklinieka piedēklis un dzemde. Trīs mēnešus ilgā pētījumā ar žurkām kloniski krampji tika konstatēti vienam dzīvniekam, kas bija saņēmis 125 mg/kg/dienā (apmēram 6-kārtīga ieteicamā deva cilvēkam atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam). Vienu mēnesi ilgā pētījumā ar pērtiķiem kloniski krampji tika konstatēti, lietojot 60 mg/kg/dienā (apmēram 5,8-kārtīga ieteicamā deva cilvēkam atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam). Vai un cik bieži krampji attīstās cilvēkiem, nav zināms.

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā ar žurku mātītēm rolapitanta hidrohlorīds perorālā devā, kas bija ekvivalenta 9 mg/kg brīvās bāzes dienā (apmēram 0,5-kārtīga ieteicamā deva cilvēkam atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam), izraisīja pārejošu mātītes ķermeņa svara pieauguma samazināšanos un palielināja pirms un pēc implantācijas bojāejas biežumu. Ja deva bija ekvivalenta 4,5 mg/kg brīvās bāzes dienā (apmēram 0,2-kārtīga ieteicamā deva cilvēkam atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam), samazinājās dzelteno ķermeņu un implantācijas vietu skaits.

Žurku prenatalās un postnatalās attīstības pētījumā toksiskā iedarbība uz mātīti izpaudās kā mirstība/pirmsnāves stāvoklis, samazināts ķermeņa svara pieaugums un barības patēriņš, visa metiena

bojāja, ietilgušas dzemdības, saīsināts grūsnības ilgums un palielināts zaudēto implantācijas vietu skaits, lietojot devu, kas bija ekvivalenta 22,5 mg/kg brīvās bāzes dienā (apmēram 1,2-kārtīga ieteicamā deva cilvēkam atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam). Šajā devā ietekme uz pēcnācējiem cita starpā izpaudās kā pazemināta dzimušo izdzīvošana, kā arī nepietiekams ķermeņa svars un samazināts ķermeņa svara pieaugums, un tas var būt saistīts ar novēroto toksisko iedarbību uz māti. Ja mātei lietotā deva bija ekvivalenta 9 mg/kg brīvās bāzes dienā (apmēram 0,5-kārtīga ieteicamā deva cilvēkam atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam), sieviešu dzimuma mazuļiem pasliktinājās atmiņa labirinta testā, un samazinājās mazuļu ķermeņa svars.

Pamatojoties uz vides risku novērtējumu, rolapitants uzskatāms par ļoti noturīgu, bioakumulatīvu un viegli bioloģiski nenoārdošos vielu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes sastāvs

Laktozes monohidrāts
Preželatinizēta ciete
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Povidons (K-30)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloīdais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Indigokarmīns (E 132)
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna/alumīnija folijas divu tablešu blisteris.
Iepakojuma lielums: divas tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1180/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20 Aprīlis 2017

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

Salokāma kartīte, kurā ir 2 apvalkotās tabletes – AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Varuby 90 mg apvalkotās tabletes

Rolapitant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 90 mg rolapitanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Viena deva = 2 tabletes

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1180/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

VARUBY

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Varuby 90 mg tabletes
Rolapitants

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Varuby 90 mg apvalkotas tabletes

Rolapitant

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Varuby un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Varuby lietošanas
3. Kā lietot Varuby
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Varuby
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Varuby un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Varuby

Varuby aktīvā viela ir rolapitants.

Kādam nolūkam lieto Varuby

Varuby lieto, lai pieaugušiem vēža slimniekiem palīdzētu novērst sliktu dūšu (šķebināšanu) vai vemšanu pretvēža terapijas (ķīmijterapijas) laikā.

Kā Varuby darbojas

Ķīmijterapija var izraisīt "P vielas" izdalīšanos organismā.

P viela piesaistās galvas smadzeņu vemšanas refleksa centrā esošajām nervu šūnām, izraisot sliktu dūšu vai vemšanu. Rolapitants (Varuby aktīvā viela) bloķē P vielas piesaistīšanos šīm nervu šūnām, tādējādi palīdzot novērst sliktu dūšu un vemšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Varuby lietošanas

Nelietojiet Varuby šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rolapitantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja lietojat jebkādas divšķautņu asinszāli (*hypericum perforatum*) saturošas augu izcelsmes zāles (lieto depresijas un miega traucējumu ārstēšanai) (skatīt 2. punktu „Citas zāles un Varuby”).

Neskaidrību gadījumā pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- Jums ir jālieto noteiktas zāles, kas var mazināt Varuby efektivitāti:
 - rifampicīns tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai;
 - karbamazepīns epilepsijas un nervu sāpju ārstēšanai;

- fenobarbitāls epilepsijas ārstēšanai;
- enzalutamīds prostatas vēža ārstēšanai;
- fenitoīns epilepsijas ārstēšanai;
- efavirensz cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) ārstēšanai;
- rifabutināns tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai;
- citas jebkādu NK₁ receptoru antagonistu (piemēram, aprepitantu un netupitanta un palonosetrona hidrohlorīda kombināciju) saturošas zāles ar pretvēža ķīmijterapiju saistītas slikta dūšas un vemšanas novēršanai (skatīt 2. punktu „Citas zāles un Varuby”).

Bērni un pusaudži

Varuby nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam, jo tās šajā grupā nav pētītas.

Citas zāles un Varuby

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Varuby var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Šādas zāles ir:

- propafenons (lieto neregulāras vai patoloģiskas sirdsdarbības ārstēšanai);
- tamoksifēns (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- metoprolols (lieto augsta asinsspiediena un sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- tioridazīns (lieto psihisku traucējumu (piemēram, šizofrēnijas) ārstēšanai);
- pimozīds (lieto psihisku traucējumu (piemēram, šizofrēnijas) ārstēšanai);
- morfīns (lieto mērenu līdz stipru sāpju ārstēšanai);
- metotreksāts (lieto vēža, psoriāzes un reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- irinotekāns (lieto vēža ārstēšanai);
- topotekāns (lieto vēža ārstēšanai);
- mitoksantrons (lieto vēža ārstēšanai);
- sulfasalazīns (lieto zarnu trakta slimības un reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- doksorubicīns (lieto pretvēža ķīmijterapijā);
- bendamustīns (lieto leikozes ārstēšanā);
- digoksīns (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- dabigatrāns (lieto, lai novērstu trombu veidošanos);
- kolhicīns (lieto podagras ārstēšanai);
- tā sauktās statīnu grupas zāles (piemēram, atorvastatīns, fluvastatīns, rozuvastatīns un simvastatīns), kuras lieto augstas tauku (piemēram, holesterīna) koncentrācijas asinīs ārstēšanai;
- bosentāns (lieto augsta asinsspiediena plaušu artērijā ārstēšanai);
- feksofenadīns (lieto alerģijas simptomu ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nav informācijas par šo zāļu iedarbību, ja tās lieto grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai Varuby izdalās pienā, tādēļ šo zāļu lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama. Ir svarīgi pirms šo zāļu lietošanas izstāstīt ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Varuby maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc šo zāļu lietošanas Jūs, iespējams, jutīsiet reiboni vai nogurumu. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

Varuby satur laktozi

Vienā devā (divās tabletēs) ir 230 mg laktozes. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Varuby

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz lietot

- Ieteicamā deva ir 180 mg (divas 90 mg tabletes). Tabletes ir jānorij veselas, uzdzērot ūdeni.
- Tabletes ir jālieto 2 stundu laikā pirms ķīmijterapijas cikla uzsākšanas.
- Varuby varat lietot ar ēdienu vai bez tā.

Lietojot Varuby pirms ķīmijterapijas, tiek novērsta slikta dūša (šķebināšana) un vemšana. Nelietojiet šīs zāles dienās pēc ķīmijterapijas, izņemot gadījumus, kad ir paredzēts vēl viens ķīmijterapijas cikls. Nelietojiet Varuby biežāk kā vienu reizi divās nedēļās.

Ja esat lietojis Varuby vairāk nekā noteikts

Parastā deva ir divas tabletes. Ja domājat, ka esat lietojis(-usi) vairāk nekā vajadzētu, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Varuby

Ja esat aizmirsis(-usi) lietot savu devu, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Ja pārtraucat lietot Varuby

Varuby palīdz novērst sliktu dūšu un vemšanu ķīmijterapijas laikā. Ja nevēlaties lietot šīs zāles, apspriediet to ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Izstāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no tālāk tekstā minētajām blakusparādībām.

Nopietnas blakusparādības

Reti: iespējamās līdz 1 no 1000 cilvēkiem

Ja Jums ir alerģiskas reakcijas simptomi (piemēram, pēkšņs elpas trūkums, lūpu vai mēles pietūkums, garšas sajūtas izmaiņas, ādas vai audu pietūkums, pēkšņi izsitumi, drudzis vai paaugstināta sirdsdarbība, **nekavējoties izstāstiet to ārstam vai medmāsai.** Viņi nodrošinās nepieciešamo ārstēšanu.

Citas blakusparādības

Biežas: iespējamās līdz 1 cilvēkam no 10:

- galvassāpes;
- aizcietējums;
- noguruma sajūta.

Retākas: iespējamās līdz 1 cilvēkam no 100:

- muskuļu sāpīgums vai sāpes;
- reiboņa sajūta, grūtības koncentrēties, enerģijas trūkums, miegainība vai miega traucējumi (bezmiegs);
- kuņģa problēmas, tai skaitā nepatīkamas sajūtas kuņģī, vēdera uzpūšanās, šķebināšana, sāpes, gremošanas traucējumi un caureja;
- samazināts balto asins šūnu –tie cīnās ar infekcijām – daudzums (to konstatē asins izmeklējumos);
- infekcijas mutes dobumā;
- jēlumi mutes dobumā;
- pavājināta ēstgriba;

- žagas;
- vājums.

Retas: iespējamās līdz 1 cilvēkam no 1000:

- rauga sēnīšu izraisīta infekcija mutes dobumā vai uz ādas;
- trombocītu daudzuma samazināšanās (to konstatē asins izmeklējumos);
- palielināts asiņošanas risks;
- balto asins šūnu –tie cīnās ar infekcijām – daudzuma samazināšanās (to konstatē asins izmeklējumos);
- organisma atūdeņošanās (dehidratācija);
- pazemināta magnija koncentrācija asinīs (to konstatē asins izmeklējumos);
- uztraukuma vai baiļu sajūta, nemiers;
- zobu griešana;
- nespēja noturēt līdzsvaru;
- apgrūtinātas kustības;
- samaņas zudums (ģībonis) vai sajūta, ka tūlīt zaudēsiet samaņu (ģībšanas sajūta);
- daļējs dzirdes zudums;
- dzīkstēšana ausīs;
- redzes miglošanās;
- pātrināta sirdsdarbība;
- nepatīkama sajūta kuņģī;
- izmaiņas vēdera izejā;
- sausa mute;
- skābes atvilkis vai grēmas;
- rīstīšanās vai sajūta, ka tūlīt vemsiet;
- augsts asinsspiediens;
- matu izkrišana;
- pinnēm līdzīgi izsitumi uz ādas;
- sausa āda;
- sāpes locītavās;
- muguras sāpes;
- muskuļu vājums;
- muskuļu vājums, sāpīgums vai sāpes (it īpaši, ja vienlaicīgi ir slikta pašsajūta, augsta temperatūra vai tumšs urīns). To var izraisīt patoloģiska muskuļu noārdīšanās (rabdomiolīze);
- grūtības staigāt.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Varuby

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Varuby satur

Aktīvā viela ir rolapitants. Katra tablete satur 90 mg rolapitanta.

Citas sastāvdaļas ir:

- **Tabletes kodols:** laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu „Varuby satur laktozi”), preželatinizēta ciete, mikrokristāliskā celuloze (E460), povidons (K-30), nātrija kroskarmelozes sāls, koloīdais silīcija dioksīds un magnija stearāts.
- **Apvalks:** polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, indigokarmīns (E 132) un polisorbāts 80.

Varuby ārējais izskats un iepakojums

Tabletes ir zilas, ar iespiestu T0101 vienā pusē un 100 – otrā pusē.

Iepakojuma lielums ir divas tabletes polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna/alumīnija folijas divu tablešu blisterī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotāji

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg


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

Magyarország

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


Malta

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +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

 +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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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