

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Varuby 90 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 90 mg rolapitanto (hidrochlorido monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato vienoje dozėje (dvi tabletės) yra 230 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletės yra mėlynos, jų vienoje pusėje įspausta T0101, o kitoje – 100.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų labai ir vidutiniškai emetogeninės vėžio chemoterapijos sukkelto vėlyvojo pykinimo ir vėmimo profilaktika.

Varuby skiriamas kaip kombinuotosios terapijos dalis (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems

Varuby skiriamas kartu su deksametazonu ir 5-HT₃ receptorių antagonistu.

180 mg (dvi tabletės) reikia suvartoti per 2 valandas prieš pradedant kiekvieną chemoterapijos ciklą, bet ne mažesniais kaip 2 savaitžių intervalais.

Vaistinių preparatų sąveikos tarp rolapitanto ir deksametazono nėra, todėl deksametazono dozės koreguoti nereikia.

Su emetogenine vėžio terapija susijusio pykinimo ir vėmimo profilaktikai rekomenduojami toliau nurodyti gydymo planai.

Labai emetogeninės chemoterapijos gydymo planas

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

Varuby	180 mg per burną; Per 2 valandas prieš chemoterapiją	Nieko		
Deksametazonas	20 mg per burną; 30 min. prieš chemoterapiją	8 mg per burną du kartus per parą	8 mg per burną du kartus per parą	8 mg per burną du kartus per parą
5-HT ₃ receptorių antagonistas	Standartinė 5-HT ₃ receptorių antagonistų dozė. Atitinkamą informaciją apie dozę rasite kartu vartojamo 5-HT ₃ receptorių antagonistų preparato charakteristikų santraukoje.	Nieko		

Vidutiniškai emetogeninės chemoterapijos gydymo planas

	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena
Varuby	180 mg per burną; Per 2 valandas prieš chemoterapiją	Nieko		
Deksametazonas	20 mg per burną; 30 minučių prieš chemoterapiją	Nieko		
5-HT ₃ receptorių antagonistas	Standartinė 5-HT ₃ receptorių antagonistų dozė. Atitinkamą informaciją apie dozę rasite kartu vartojamo 5-HT ₃ receptorių antagonistų preparato charakteristikų santraukoje.	Atitinkamą informaciją apie dozę rasite kartu vartojamo 5-HT ₃ receptorių antagonistų preparato charakteristikų santraukoje.		

Ypatingos populiacijos

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia. Apie 75 metų ir vyresnius pacientus yra mažai duomenų. Šiems pacientams Varuby reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra su sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra mažai ir visiškai nėra duomenų apie pacientus, sergančius galutinės stadijos inkstų liga, kuriems atliekama hemodializė. Šiems pacientams Varuby reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Apie sunkų kepenų sutrikimą turinčius pacientus duomenų nėra. Šiems pacientams Varuby reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Rolapitanto saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabletes reikia nuryti nepažeistas, užsigeriant vandeniu ir jas galima vartoti su valgiu arba be jo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kartu su jonažolėmis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių). Šiems pacientams Varuby reikia vartoti atsargiai. Jeigu vartojimas neišvengiamas, pacientus būtina stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų į Varuby (žr. 4.8 skyrių).

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų yra mažai (žr. 5.2 skyrių). Šiems pacientams Varuby reikia vartoti atsargiai. Jeigu vartojimas neišvengiamas, pacientus būtina stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų į Varuby (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika

Varuby nerekomenduojamas pacientams, kuriems būtina ilgai vartoti stiprių (pvz., rifampicino, karbamazepino, fenobarbitalio, enzalutamido, fenitoino) ar vidutinio stiprumo fermentų induktorių (pvz., efavirenzo, rifabutino) (žr. 4.5 skyrių).

Rolapitanto veiksmingumas ir saugumas kartu vartojant kitą NK₁ receptorių antagonistą (pvz., aprepitantą ir netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinį) nebuvo nustatytas, todėl kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė

Varuby sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Varuby poveikis kitų veikliųjų medžiagų farmakokinetikai

CYP2D6 substratai

Rolapitantas yra vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius. Padidėjusi CYP2D6 substratų koncentracija plazmoje gali lemti nepageidaujamą reakcijas. Praėjus 7 dienoms po vienkartinės geriamosios rolapitanto dozės pavartojimo buvo stebima 3 kartus padidėjusi deksmetorfano, CYP2D6 substrato, ekspozicija, kuri gali tęstis ir ilgiau.

Todėl reikia būti atsargiems, kai rolapitantas vartojamas derinyje su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, ypač su tais, kurių siauros terapinio poveikio ribos (pvz., propafenonu, tamoksiferu, metoprololiu, vartojamu širdies nepakankamumui gydyti, tioridazinu, pimizidu).

UGT1A1 ir UGT2B7 substratai (pvz., atitinkamai irinotekanas ir morfinas)

Rolapitantas silpnai slopino UGT1A1 ir UGT2B7 *in vitro*, todėl negalima atmesti vaistinių preparatų sąveikos, susijusios su UGT fermentų slopinimu žarnyne, galimybės.

BCRP substratai

Rolapitantas yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast-Cancer-Resistance Protein*, BCRP) inhibitorius. Padidėjusi BCRP substratų (pvz., metotreksato, irinotekano, topotekano, mitoksantono, rozuvastatino, sulfasalazino, doksorubicino, bendamustino) koncentracija plazmoje gali lemti nepageidaujamą reakcijas. Pavartojus vienkartinę 180 mg rolapitanto dozę kartu su sulfasalazinu, BCRP substratu, maždaug 2 kartus padidėjo sulfasalazino C_{max} ir AUC. Jeigu derinio vartojimo negalima išvengti, reikia atlikti klinikinį ir biologinį nepageidaujamų reakcijų, susijusių su vaistinių preparatų vartojimu kartu, stebėjimą. Reikia vartoti mažiausią veiksmingą rozuvastatino dozę.

P-gp substratai

Rolapitantas yra P glikobaltymo (P-gp) inhibitorius. Pavartojus vienkartinę 180 mg rolapitanto dozę kartu su P-gp substratu digoksinu, buvo stebėtas digoksino 70 % C_{max} ir 30 % AUC padidėjimas. Todėl rekomenduojamas klinikinis nepageidaujamų reakcijų ir, jeigu įmanoma, biologinis stebėjimas, kai rolapitantas vartojamas derinyje su digoksinu arba kitais P-gp substratais (pvz., dabigatranu ar kolchicinu), ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

OATP1B1 ir 1B3 substratai

In vitro tyrimai rodo, kad rolapitantas neturėtų slopinti OATP1B1 vartojant kliniškai priimtinais koncentracijomis ir esant tiriamajai ne didesnei kaip 20 μ M koncentracijai rolapitantas neslopina OATP1B3.

OCT1 substratai

Esant tiriamajai ne didesnei kaip 20 μ M koncentracijai rolapitantas *in vitro* OCT1 neslopina.

CYP3A4 substratai

Nesitikima, kad rolapitantas *in vivo* turės slopinantį ar skatinantį poveikį CYP3A4. Viena 180 mg rolapitanto dozė neturėjo reikšmingo poveikio midazolamo farmakokinetikai, palyginus su vieno 3 mg geriamojo midazolamo vartojimu 1-ą dieną, 8-ą dieną ir 11-ą dieną.

Ondansetronas

Rolapitantas neturėjo reikšmingo poveikio intraveninio ondansetrono farmakokinetikai, vartojant kartu su viena 180 mg rolapitanto doze tą pačią dieną.

Deksametazonas

Rolapitantas neturėjo reikšmingo poveikio deksametazono farmakokinetikai, kai geriamasis deksametazonas buvo vartojamas 1–3 dienomis, po vienkartinės 180 mg rolapitanto dozės pavartojimo kartu 1-ą dieną.

Kiti CYP substratai

Kai 1-ą dieną vartojama viena 180 mg rolapitanto dozė ir 8-ą dieną nevartojama rolapitanto, nesitikima jokios kliniškai reikšmingos sąveikos su šiais vaistiniais preparatais: repaglinidu 0,25 mg (CYP2B6 substratas), efavirenu 600 mg (CYP2B6 substratas), tolbutamidu 500 mg (CYP2C9 substratas) ar omeprazoliu 40 mg (CYP2C19 substratu).

Rolapitantas neturėjo poveikio kofeino (CYP1A2 substrato) farmakokinetikai 200 mg kofeino dozė per burną suvartojus su viena 180 mg rolapitanto doze 1-ą dieną ir be rolapitanto 8-ą dieną bei 15-ą dieną.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Varuby farmakokinetikai

Fermentų induktoriai

Kartu vartojant stipraus fermentų induktoriaus rifampicino, stipriai sumažėjo sisteminis rolapitanto ir jo aktyviojo metabolito poveikis. Kai 600 mg rifampicino buvo vartojama kartą per parą 7 dienas prieš ir 7 dienas po vienos 180 mg rolapitanto dozės vartojimo, vidutinė AUC sumažėjo 87 %, o jo aktyviojo metabolito – 89 %, palyginus su vieno rolapitanto vartojimu. Varuby nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems reikalingas ilgalaikis stiprių induktorių vartojimas (pvz., rifampicino, karbamazepino, enzalutamido, fenitoino) (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinio stiprumo induktorių (pvz., efavireno, rifabutino) poveikis nenustatytas, todėl pacientams, vartojantiems vidutinio stiprumo induktorių, nerekomenduojama vartoti rolapitanto (žr. 4.4 skyrių).

Dėl stipraus indukcinio poveikio jonažolės preparatų vartoti su rolapitantu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

Kai kartu su rolapitantu buvo vartojamas stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas, nebuvo pastebėtas kliniškai reikšmingas poveikis rolapitanto farmakoninetikai. Kartu vartojant 400 mg ketokonazolo kartą per parą 21 dieną po vienos 90 mg rolapitanto dozės pavartojimo, nebuvo reikšmingo poveikio rolapitanto C_{max} , o tuo tarpu jo AUC padidėjo 21 %. Nesitikima, kad tai būtų kliniškai reikšminga.

Kitos sąveikos

Rolapitanto veiksmingumas ir saugumas kartu vartojant kitą NK_1 receptorių antagonistą (pvz., aprepitantą bei netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinį) nebuvo nustatytas, todėl kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie rolapitanto vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais nepatvirtino teratogeninio poveikio ar poveikio embrionui ar vaisiui. Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu vartojant dozę, atitinkančią pusę žmogui rekomenduotinos dozės, labirinto tyrimuose susilpnėjo jauniklių patelių atmintis ir sumažėjo jauniklių svoris (žr. 5.3 skyrių). Varubų nėštumo metu vartoti negalima, nebent tai būtina.

Žindymas

Nėra duomenų, ar rolapitantas išsiskiria į motinos pieną. Geriamasis rolapitantas, skirtas žindančioms žiurkių patelėms, išsiskyrė į jų pieną. Gydomo Varubų neturi žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Rolapitantas neturėjo poveikio žiurkių patinų vaisingumui ar apskritai reprodukcijai. Žiurkių patelių vaisingumo ir ankstyvojo embrionų vystymosi tyrimuose buvo stebimas geltonkūnių ir implantavimo vietų sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Varubų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po rolapitanto vartojimo gali atsirasti svaigulys ir nuovargis (žr. 4.5 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

1-os, 2-os ir 3-ios fazės klinikinių tyrimų metu daugiau kaip 4375 pacientai buvo gydomi Varubų arba palyginamuoju preparatu. 2798 tiriamieji buvo gydomi bet kokios dozės geriamuoju rolapitantu, įskaitant 1567 tiriamuosius chemoterapijos sukulto pykinimo ir vėmimo (angl. *chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV*) tyrimuose.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (1,9 %) ir galvos skausmas (1,5 %). Kelių ciklų stipriai ir vidutiniškai emetogeninės chemoterapijos tęstinių tyrimų iki 6 chemoterapijos ciklų saugumo duomenys yra panašūs į 1-ame cikle stebėtus duomenis.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Bendroje stipriai emetogeninės chemoterapijos (angl. *Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC*) ir vidutiniškai emetogeninės chemoterapijos (angl. *Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC*) tyrimų analizėje buvo stebimos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10000$); dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases			
Organų sistemų klasė	Dažnos	Nedažnos	Retos
Infekcijos ir infestacijos		Burnos grybelinė infekcija	Kandidozė Burnos kandidozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija	Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis Leukopenija Sumažėjęs neutrofilų skaičius Trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas	Dehidratacija Hipomagnezemia
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Terimas Bruksizmas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys Dėmesio sutrikimai Disgeuzija Mieguistumas	Pusiausvyros sutrikimai Judėjimo sutrikimai Sinkopė (apalpinimas)
Ausų ir labirintų sutrikimai			Hipakuzija Ūžesys (<i>tinnitus</i>)
Akių sutrikimai			Neaiškus regėjimas
Širdies sutrikimai			Širdies susitraukimų dažnio padidėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas	Viduriavimas Dispepsija Pykinimas Vidurių pūtimas Pilvo skausmas Stomatitas	Nepatogumas viduriuose Tuštinimosi dažnumo pokyčiai Džiūstanti burna Gastroezofaginis refluksas Raugėjimas
Kraujagyslių sutrikimai			Hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Žagsulys	Dispėja
Odos ir po oda audinio sutrikimai			Alopecija Angioedema Aknės tipommatitas Sausa oda
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Mialgija	Artralgija Nugaros skausmas Raumenų silpnumas Rabdomiolizė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Astenija	Eisenos sutrikimai

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyrimuose buvo vartojamos rolapitanto dozės iki 720 mg be jokių saugumo problemų. Perdozavus vaistinio preparato, vartojimą reikia nutraukti, o pacientui turi būti taikomas bendrasis palaikomasis gydymas ir jis turi būti stebimas. Dėl rolapitanto antiemetinio poveikio vaistinio preparato sukelta emezė gali būti neveiksminga. Dializės tyrimų nebuvo atlikta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vėmimą ir pykinimą slopinantys vaistiniai preparatai, kiti vėmimą slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – A04AD14.

Veikimo mechanizmas

Rolapitantas yra selektyvus žmogaus medžiagos P / neurokinino 1 (NK₁) receptorių antagonistas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Stipriai emetogeninė chemoterapija (HEC) cisplatinos preparatais

1-as ir 2-as tyrimas (HEC)

Dviejuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, lygiagrečių grupių, kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose (1-ame tyrime ir 2-ame tyrime) buvo lyginamas pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais $\geq 60 \text{ mg/m}^2$, gydymas rolapitantu (180 mg rolapitanto, 10 $\mu\text{g/kg}$ granisetrono į veną ir 20 mg geriamojo deksametazono) su kontroliniu gydymu (placebu, 10 $\mu\text{g/kg}$ granisetrono į veną ir 20 mg geriamojo deksametazono) 1-ą dieną. 2–4 dienomis pacientai du kartus per parą vartojo 8 mg geriamojo deksametazono. Tiriamieji vaistiniai preparatai buvo vartojami prieš chemoterapiją 1-ą dieną šiais intervalais: rolapitantas (prieš 1–2 valandas); granisetronas ir deksametazonas (prieš 30 minučių).

Iš viso 1-ame ir 2-ame tyrimuose 1 087 pacientai atsitiktine tvarka buvo paskirti į rolapitanto grupę (N = 544) arba kontrolinės terapijos grupę (N = 543); 1 070 pacientų dalyvavo veiksmingumo vertinime; 37 % buvo moterys ir 63 % – vyrai. Iš 1 070 pacientų 26 % buvo vyresni kaip 65 metų ir 3 % – daugiau kaip 75 metų.

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiškas atsakas (t. y., nėra emezės epizodų ir nereikia pagalbinių vaistinių preparatų) vėlyvojoje chemoterapijos sukulto pykinimo ir vėmimo fazėje (> 24–120 valandų). Taip pat buvo vertinamos papildomos iš anksto nurodytos vertinamosios baigtys: visiškas atsakas ūminėje fazėje (0–24 valandos) ir bendrojoje fazėje (0–120 valandų); nėra emezės kiekvienoje CINV fazėje, nėra reikšmingo pykinimo kiekvienoje CINV fazėje ir laikas iki pirmos emezės ar pagalbinių vaistinių preparatų vartojimo.

Buvo vertinami kiekvieno tyrimo rezultatai atskirai ir abiejų tyrimų kartu. Atskiri 1-o ir 2-o tyrimų rezultatai bei pagrindinių bendros analizės rezultatų suvestinė pateikiami toliau 1-oje lentelėje.

1 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma chemoterapija cisplatinos preparatais, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę (1-as ir 2-as tyrimai. HEC atskiri rezultatai)

Veiksmingumo vertinamosios baigtys ^a	HEC 1-as tyrimas			HEC 2-as tyrimas			1-as ir 2-as tyrimas kartu		
	Rolapitantas (N = 264) Proporcinė dalis (%)	Kontrolinė terapija (N = 262) Proporcinė dalis (%)	P vertė ^b	Rolapitantas (N = 271) Proporcinė dalis (%)	Kontrolinė terapija (N = 273) Proporcinė dalis (%)	P vertė ^b	Rolapitantas (N = 535) Proporcinė dalis (%)	Kontrolinė terapija (N = 535) Proporcinė dalis (%)	P vertė ^c
Visiškas atsakas									
Vėlyvoji	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Ūminė	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	Nereikšminga	83,6	76,6	0,004
Bendroji	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	Nereikšminga	68,8	58,5	< 0,001
Nėra emezės									
Ūminė	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	Nereikšminga	86,0	78,9	0,002
Vėlyvoji	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Bendroji	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	Nereikšminga	73,1	61,7	< 0,001
Nėra reikšmingo pykinimo									
Ūminė	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	Nereikšminga	88,2	82,6	0,009
Vėlyvoji	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	Nereikšminga	74,0	66,9	0,011
Bendroji	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	Nereikšminga	72,1	65,4	0,017

^a Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiškasis atsakas vėlyvojoje fazėje. Vėlyvoji fazė: > 24–120 valandų po gydymo cisplatiną; ūminė fazė: 0–24 valandų po gydymo cisplatiną; bendroji fazė: 0–120 valandų po gydymo cisplatiną

^b Nekoreguotos P vertės gautos iš Cochran-Mantel Haenszel testo, stratifikuojant pagal lytį.

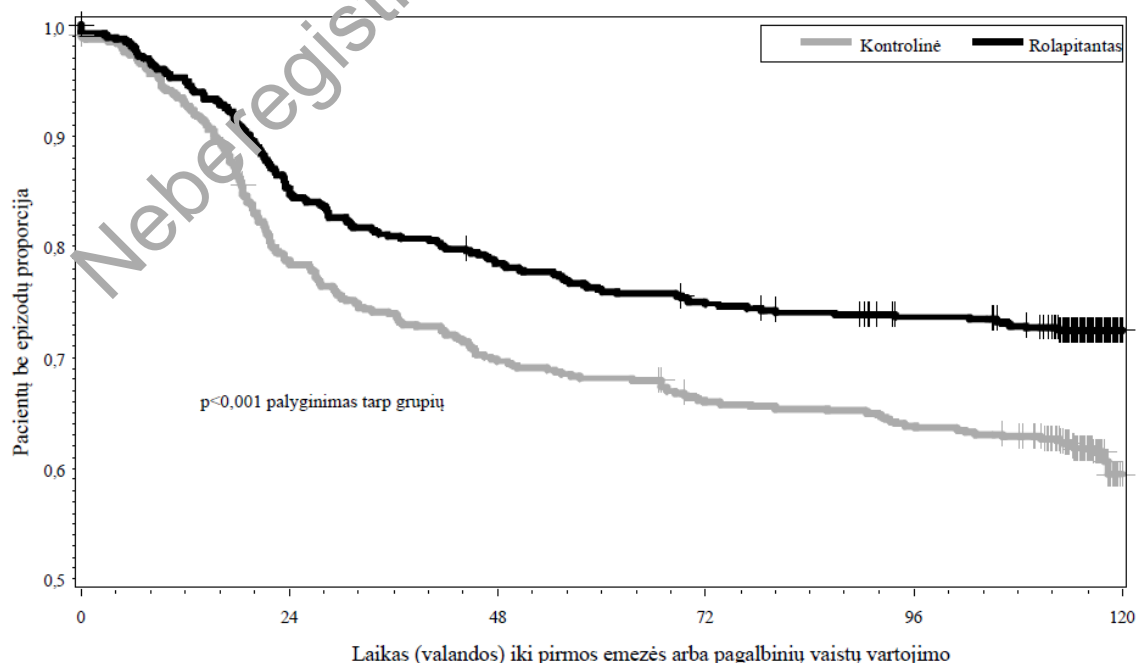
^c Nekoreguotos P vertės gautos iš Cochran-Mantel Haenszel testo, stratifikuojant pagal tyrimą ir lytį.

Nereikšminga (p > 0,05)

* Nereikšminga pritaikius iš anksto nurodytą palyginimų įvairovės koregavimą.

Numatytas laikas iki pirmos emezės bendroje analizėje yra pavaizduotas Kaplano-Mejerio kreivėje 1 pav.

1 pav. Pacientų be emezės ar nevartojusių pagalbinių vaistų proporcijų Kaplano-Mejerio kreivė (1-o ir 2-o tyrimų bendri rezultatai. HEC)



3-ias tyrimas (MEC)

3-iaame daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, lygiagrečių grupių kontroliuojamame klinikiniame vidutiniškai emetogeninės chemoterapijos tyrime rolapitanto schema (180 mg rolapitanto, 2 mg geriamojo granisetrono ir 20 mg geriamojo deksametazono) buvo lyginama su kontroline terapija (placebu, 2 mg geriamojo granisetrono ir 20 mg geriamojo deksametazono) 1-ą dieną pacientams, kuriems buvo taikyta vidutiniškai emetogeninė chemoterapija, kur 53 % pacientų buvo gydomi antraciklino ir ciklofosfamido (AC) deriniu. 2–3 dienomis pacientai kartą per parą vartojo 2 mg geriamojo granisetrono. Tiriamieji vaistiniai preparatai buvo vartojami prieš chemoterapiją 1-ą dieną šiais intervalais: rolapitantas (prieš 1–2 valandas); granisetronas ir deksametazonas (prieš 30 minučių). Planuojant tyrimą chemoterapija naudojant AC preparatus buvo laikoma vidutiniškai emetogeniška. Neseniai šios gydymo schemos buvo priskirtos prie stipriai emetogeniškų. 1-ojo ciklo metu 30 % pacientų buvo gydomi karboplatina.

Iš viso 1 369 pacientai atsitiktiniu būdu buvo paskirti į rolapitanto grupę (N = 684) arba į kontrolinės terapijos grupę (N = 685). Veiksmingumo vertinime dalyvavo 1 332 pacientai, 80 % jų buvo moterys ir 20 % – vyrai. Iš 1 332 pacientų 28 % buvo vyresni kaip 65 metų ir 6 % – daugiau kaip 75 metų. Iš šių 1 332 pacientų 629 buvo taikoma ne AC chemoterapija.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiškasis atsakas (t. y., nėra emezės epizodų ir nereikia pagalbinių vaistinių preparatų) vėlyvojoje chemoterapijos sukkelto pykinimo ir vėmimo fazėje (> 24–120 valandų). Taip pat buvo vertinamos papildomos iš anksto nurodytos vertinamosios baigtys: visiškasis atsakas ūminėje fazėje (0–24 valandų) ir bendrojoje fazėje (0–120 valandų); nėra emezės kiekvienoje CINV fazėje, nėra reikšmingo pykinimo kiekvienoje CINV fazėje ir laikas iki pirmos emezės ar pagalbinių vaistinių preparatų vartojimo.

MEC tyrimo (3-iojo tyrimo) rezultatų santrauka pateikiama toliau 2-oje lentelėje. Ne AC ir AC pogrupių rezultatų santrauka pateikiama 3-ioje lentelėje.

2 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma vidutiniškai emetogeninė chemoterapija, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę			
	3-ias tyrimas. MEC		
	Rolapitantas (N = 666) Proporcinė dalis (%)	Kontrolinė terapija (N = 666) Proporcinė dalis (%)	P vertė^b
Veiksmingumo vertinamosios baigtys^a			
Visiškas atsakas			
Vėlyvoji	71,3	61,6	< 0,001
Ūminė	83,5	80,3	Nereikšminga
Bendroji	68,6	57,8	< 0,001*
Nėra emezės			
Ūminė	87,8	84,5	Nereikšminga
Vėlyvoji	80,5	69,8	< 0,001*
Bendroji	78,7	65,3	< 0,001*
Nėra reikšmingo pykinimo (maksimalus VAS < 25 0–100 skalėje)			
Ūminė	82,1	84,7	Nereikšminga
Vėlyvoji	72,7	69,4	Nereikšminga
Bendroji	70,6	66,5	Nereikšminga

2 lentelė. Reaguojančių pacientų, kuriems buvo taikoma vidutiniškai emetoginė chemoterapija, procentinė dalis pagal gydymo grupę ir fazę

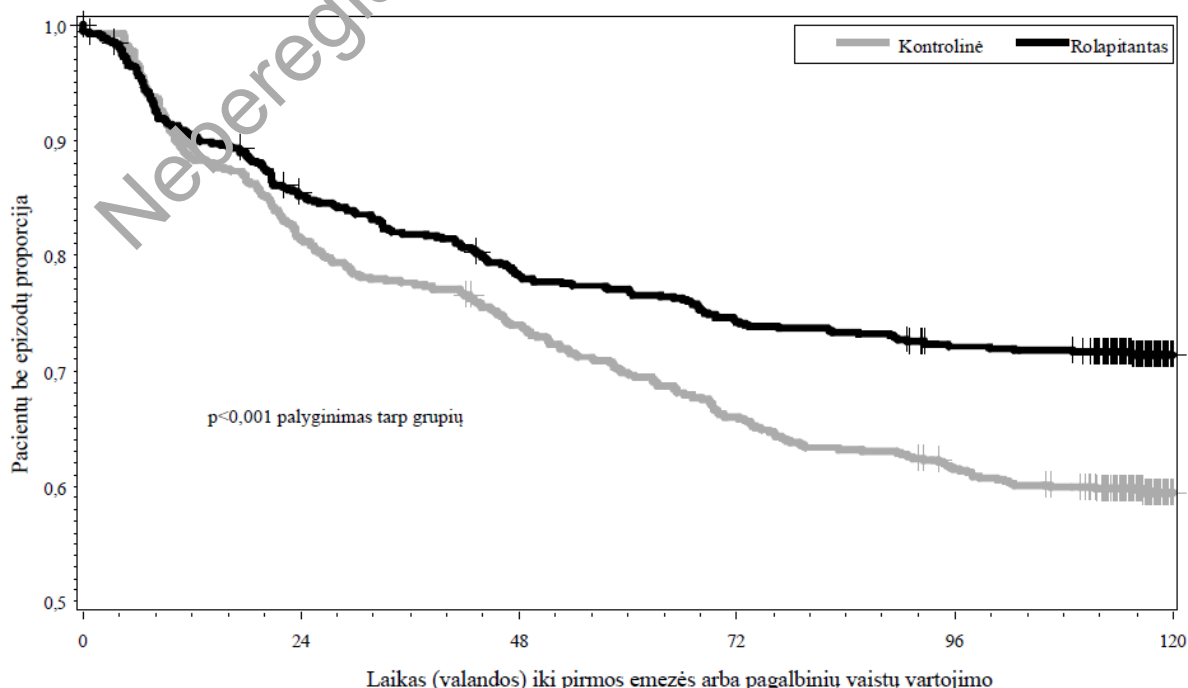
	3-ias tyrimas. MEC		
	Rolapitantas (N = 666) Proporcinė dalis (%)	Kontrolinė terapija (N = 666) Proporcinė dalis (%)	P vertė ^b
Veiksmingumo vertinamosios baigtys^a			
^a Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiškas atsakas vėlyvojoje fazėje. Ūminė fazė: 0–24 valandų po AC ar ne AC gydymo schemas; vėlyvoji fazė: > 24–120 valandų po AC ar ne AC gydymo schemas; bendroji fazė: 0–120 valandų po AC ar ne AC gydymo schemas ^b Nekoreguotos P vertės gautos iš Cochran-Mantel Haenszel testo, stratifikuojant pagal lytį. Nereikšminga (p > 0,05) * Nereikšminga pritaikius iš anksto nurodytą palyginimų įvairovės koregavimą.			

3 lentelė. Visišką atsaką pasiekusių pacientų, kuriems buvo taikoma AC ar ne AC chemoterapija, procentinė dalis

Visiškas atsakas	Rolapitantas	Kontrolinė terapija	P vertė ^a
Ne AC	N = 322	N = 307	
Vėlyvoji	76,1	63,8	< 0,001
Ūminė	90,7	84,4	0,016
Bendroji	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Vėlyvoji	66,9	59,6	0,047
Ūminė	76,7	76,9	Nereikšminga
Bendroji	62,8	54,9	0,033
^a Nekoreguotos P vertės gautos iš Cochran-Mantel Haenszel testo. Nereikšminga (p > 0,05)			

Pacientų, gydytų pagal MEC schemą, numatytas laikas iki pirmos emezės ar pagalbinių vaistinių preparatų naudojimo yra pavaizduotas Kaplano-Mejerio kreivėje 2 pav.

2 pav. Pacientų be emezės ar nevarojusių pagalbinių vaistų proporcijų Kaplano-Mejerio kreivė (3-as tyrimas-- MEC)



Pykinimo ir vėmimo poveikis pacientų kasdieniam gyvenimui buvo įvertintas naudojant vėmimo poveikio kasdieniniam gyvenimui vertinimo indeksą (angl. „*Functional Living Index-Emesis*“, FLIE). Pacientų dalis, kuriems poveikio kasdieniam gyvenimui neturėjo, buvo didesnė Varuby grupėje, nei kontrolinėje grupėje (MEC: 73,2 %, palyginti su 67,4 %; $p = 0,027$).

Kelių ciklų pratęsimas. Kiekviename tyrime pacientai turėjo galimybę dalyvauti kelių-ciklų tęstiniame tyrime iki 5 papildomų chemoterapijos ciklų, gaudami tą patį gydymą, kaip ir buvo skirtas 1-ame cikle. 6–8 dienomis nuo chemoterapijos pradžios pacientų buvo paprašyta prisiminti, ar jiems buvo vėmimo, raugėjimo ar pykinimo epizodų, trukdžiusių jų įprastam kasdieniam gyvenimui. Rolapitanto antiemetinis poveikis buvo išlaikytas per kartotinius ciklus tiems pacientams, kurie tęsė tyrimą kiekviename iš kelių ciklų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti rolapitanto tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis profilaktikai nuo ūminio ir vėlyvojo pykinimo ir vėmimo, susijusio su pirminės ir kartotinės stipriai emetogeninės vėžio terapijos cisplatinos preparatais ir vidutiniškai emetogeninės vėžio terapijos kursų rezultatais (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rolapitantas pasižymi tiesine farmakokinetika (FK), o jo ekspozicija didėja proporcingai dozei. Rolapitantas pašalinamas lėtai – vidutinis galutinės pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 7 dienos. Rolapitantas daugiausia pasišalina per kepenis ir tulžį, nedidelis jo kiekis pasišalina per inkstus. Rolapitantą metabolizuoja CYP3A4 ir sudaro pagrindinį aktyvųjį metabolitą M19. *In vitro* tyrimai rodo, kad rolapitantas nėra CYP2E1 inhibitorius.

Absorbcija

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 180 mg rolapitanto dozę nevalgius, rolapitanto kiekis buvo išmatuojamas plazmoje nuo 30 minučių, o didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo pasiekta praėjus maždaug 4 valandoms ir vidutinis C_{max} buvo 968 ng/ml (% CV:28 %). Po kelių geriamojo rolapitanto 9–45 mg dozių vartojimo kartą per parą, rolapitanto susikaupė maždaug 5-kartus daugiau.

Sisteminė rolapitanto ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėjo proporcingai dozei, kai rolapitanto dozė buvo didinama nuo 4,5 mg iki 180 mg. Padidinus dozę 4 kartus nuo rekomenduojamos 180 mg klinikinės dozės, rolapitanto C_{max} ir AUC atitinkamai padidėjo 3,1 ir 3,7 kartus.

Rolapitanto absorbcijos biologinis prieinamumas yra maždaug 100 %, kas rodo minimalų ikisisteminį metabolizmą.

Kartu vartojamas labai riebus maistas neturėjo reikšmingo poveikio rolapitanto farmakokinetikai, pavartojus 180 mg rolapitanto.

Pasiskirstymas

Didelis kiekis rolapitanto prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (99,8 %). Sveikų tiriamųjų organizmuose pasiskirstymo tūris (V_d/F) buvo 460 l, kas rodo rolapitanto didelį pasiskirstymą audiniuose. Vėžiu sergančių pacientų rolapitanto farmakokinetinėje analizėje V_d/F buvo 387 l.

Biotransformacija

Rolapitantą metabolizuoja CYP3A4 ir sudaro pagrindinį aktyvųjį metabolitą M19 (C4-pirolidin-hidroksilintas rolapitantas). Masės balanso tyrime metabolitas M19 buvo pagrindinis apytakoje esantis metabolitas. M19 susidarė pakankamai vėlai, mediana t_{max} 120 valandų (intervalas: 24-168 valandos)

ir vidutinis M19 pusėjimo laikas buvo 158 valandos. M19 ekspozicijos santykis plazmoje su rolapitantu buvo maždaug 50 %.

Eliminacija

Vartojant vienkartinę geriamąsias rolapitanto dozes (4,5–180 mg), vidutinis galutinis pusinės eliminacijos ($t_{1/2}$) laikas buvo nuo 169 iki 183 valandų (maždaug 7 dienos) ir nepriklausė nuo dozės. Vėžiu sergančių pacientų bendras rolapitanto klirensas (CL/F) buvo 0,96 l/val.

Rolapitantas daugiausia pašalinamas per kepenis ir tulžį. Pavartojus vienkartinę geriamojo [^{14}C] rolapitanto 180-mg dozę vidutiniškai 14,2 % (9–20 %) ir 73 % (52–89 %) dozės atitinkamai išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis per 6 savaites. Per 2 savaites surinktuose mėginiuose 8,3 % dozės išsiskyrė su šlapimu, daugiausia kaip metabolitai, ir 37,8 % dozės išsiskyrė su išmatomis, daugiausia kaip nepakitęs rolapitantas. Nepakitusio rolapitanto arba M19 nebuvo rasta bendrajame paros šlapimo mėginyje. Vaistą metabolizuojantys fermentai (ir vaisto nešikliai), išskyrus CYP3A4, dalyvaujantys rolapitanto šalinime per kepenis ir tulžį, dar turi būti išaiškinti.

Ypatingų populiacijų farmakokinetika

Amžius, lytis ir rasė / etninė priklausomybė

Populiacijų farmakokinetinė analizė parodė, kad amžius, lytis ir rasė neturi reikšmingo poveikio Varuby farmakokinetikai. Apie 75 metų ir vyresnius pacientus duomenų yra mažai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pavartojus vienkartinę 180 mg rolapitanto dozę pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasė), rolapitanto farmakokinetika buvo panaši kaip ir sveikų tiriamųjų organizmuose. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasė), lyginant su sveikais tiriamaisiais, vidutinis C_{max} buvo 25 % mažesnis, o vidutinis rolapitanto AUC buvo panašus. Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, M19 mediana t_{max} užtruko iki 204 valandų, palyginus su 168 valandomis sveikiems tiriamiesiems. Varuby farmakokinetika nebuvo tiriama pacientams, kuriems buvo sunkių kepenų funkcijos sutrikimų (Child-Pugh C klasė).

Sutrikusi inkstų funkcija

Populiacijos farmakokinetikos tyrimo kreatinino klirensas (CL_{cr}) pradinio vizito metu nerodė reikšmingo poveikio rolapitanto farmakokinetikai vėžiu sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas (CL_{cr}: 60–90 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (CL_{cr}: 30–60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, palyginus su normalią inkstų funkciją turintiems vėžiu sergantiems pacientams. Apie poveikį pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, informacijos nepakanka. Varuby farmakokinetika nebuvo tirta pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė.

Ryšys tarp koncentracijos ir poveikio

NK₁ receptorių užvaldymas

Pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimai su rolapitantu parodė, kad rolapitanto prasiskverbia per hematoencefalinį barjerą į smegenis ir jungiasi su NK₁ receptoriais. Rolapitanto dozės intervale nuo 4,5 iki 180 mg buvo pastebėtas vidutinio NK₁ receptorių užvaldymo padidėjimas priklausomai nuo dozės. Esant > 15 ng/ml ir 348 ng/ml rolapitanto koncentracijai plazmoje, NK₁ receptorių užėmimas kortikalinėse srityse buvo atitinkamai maždaug > 50 % ir 90 %. Esant 180 mg rolapitanto dozei, vidutinis NK₁ receptorių užėmimas kortikalinėse srityse buvo didesnis kaip 90 % bent 120 valandų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, galimo teratogeniškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Reikšmingo pusėjimo laikų skirtumo mechanizmas, stebėtas tarp žiurkių ir beždžionių (6–8 val.) ir žmonių (7 dienos), neišaiškintas.

Rolapitanto poveikis graužikams buvo tiriamas kartotinių dozių oralinio toksiškumo tyrimuose, kurie truko ne daugiau kaip 26 savaites ir kur kaip tiksliniai organai buvo nurodyti kepenys, skydliaukė, inkstai, sėklidės prielipas ir gimda. Trijų mėnesių žiurkių tyrime vienam gyvūnui, duodant 125 mg/kg paros dozę (maždaug 6 kartus daugiau rekomenduojamos žmogui dozės pagal kūno paviršiaus plotą), buvo pastebėti kloniniai traukuliai. Vieno mėnesių beždžionių tyrime vienam gyvūnui, duodant 60 mg/kg paros dozę (maždaug 5,8 kartus daugiau rekomenduojamos žmogui dozės pagal kūno paviršiaus plotą), buvo pastebėti traukuliai. Traukulių aktualumas žmonėms yra nežinomas.

Vaisingumo ir ankstyvojo embrionų vystymosi tyrime su žiurkių patelėmis vartojant rolapitanto hidrochlorido geriamąją dozę, prilygstančią 9 mg/kg per parą (maždaug 0,5 karto rekomenduojamos dozės žmogui pagal kūno paviršiaus plotą), patelės laikinai nustojo priaugti svorio ir padažnėjo priešimplantacinis ir poimplantacinis palikuonių netekimas. Esant dozei, kuri atitinka 4,5 mg/kg veikliosios medžiagos laisvos bazės (maždaug 0,2 karto rekomenduojamos dozės žmogui pagal kūno paviršiaus plotą), sumažėjo geltonkūnių ir implantavimosi vietų.

Priešnatalinio ir ponatalinio žiurkių vystymosi tyrime toksiškumas patelėms buvo akivaizdus, remiantis mirštamumo būkle, sumažėjusiu kūno svoriu ir pašaro vartojimu, bendru vados netekimu, ilgesniu gimdymu, trumpesniu nėštumo laikotarpiu ir didesniu skaičiumi dingusių implantavimosi vietų vartojant dozę, kuri atitinka 22,5 mg/kg veikliosios medžiagos laisvos bazės per parą (maždaug 1,2 karto didesnę nei rekomenduojama dozė žmogui pagal kūno paviršiaus plotą). Duodant tokią dozę buvo pastebėtas šis poveikis palikuonims: sumažėjęs jų išgyvenamumas po gimdymo, sumažėjęs kūno svoris ir kūno svorio priaugimas; taip pat vaisto vartojimas gali būti susijęs su stebėtu toksiškumu patelėms. Patelėms vartojant 9 mg/g per parą atitinkančią dozę (maždaug 0,5 karto rekomenduojamos dozės žmogui pagal kūno paviršiaus plotą), labirinto tyrime susilpnėjo jauniklių patelių atmintis ir sumažėjo jauniklių svoris.

Remiantis pavojaus aplinkai vertinimu, rolapitantas laikytinas labai patvariu, bioakumuliaciniu ir sunkiai biologiškai skaidžiu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Pregelifikuotas krakmolas
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Povidonas (K-30)
Kroskarmelozės natrio druska
Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas
Indigokarminas (E132)
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilo chlorido / polichlorotrifluoretileno / aliuminio folijos dviejų vienetų lizdinė plokštelė.
Pakuotės dydis – dvi tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1180/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 20 Balandis 2017

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107o straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

Piniginės formos kortelė, kurių kiekvienoje yra 2 plėvele dengtos tabletės – SU „BLUE BOX“

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Varuby 90 mg plėvele dengtos tabletės
Rolapitantas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 90 mg rolapitanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Išsamesnės informacijos rasite informaciniame lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-Y) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Viena dozė = 2 tabletės

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1180/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

VARUBY

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Varuby 90 mg tabletės
Rolapitantas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistruots vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Varuby 90 mg plėvele dengtos tabletės Rolapitantas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Varuby ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Varuby
3. Kaip vartoti Varuby
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Varuby
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Varuby ir kam jis vartojamas

Kas yra Varuby

Varuby sudėtyje yra veikliosios medžiagos rolapitanto.

Kam Varuby vartojamas

Varuby yra vartojamas vėžiu sergančių, suaugusių pacientų pykinimo ar vėmimo profilaktikai, kai vėžys gydomas chemoterapija.

Kaip Varuby veikia

Vartojant chemoterapinius preparatus organizmas gali išskirti taip vadinamą P medžiagą. P medžiaga prisijungia prie nervų ląstelių vėmimo centre smegenyse, todėl Jus pykina ar vemiate. Rolapitantas, veiklioji Varuby medžiaga, blokuoja P medžiagą, kad neprisijungtų prie šių nervų ląstelių ir tai padeda apsaugoti nuo pykinimo ir vėmimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Varuby

Varuby vartoti negalima:

- jeigu yra alergija rolapitantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu vartojate jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų, naudojamų depresijai ir nemigai gydyti (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Varuby“).

Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, jeigu:

- turite sunkių kepenų ar inkstų problemų;

- reikia vartoti tam tikrų vaistų, galinčių sumažinti Varuby veiksmingumą, pavyzdžiui:
 - rifampiciną (tuberkuliozei ir kitoms infekcijoms gydyti);
 - karbamazepiną (epilepsijai ir nerviniam skausmui gydyti);
 - fenobarbitalį (epilepsijai gydyti);
 - enzalutamidą (prostatos vėžiui gydyti);
 - fenitoiną (epilepsijai gydyti);
 - efavirenzą (gydyti nuo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV));
 - rifabutiną (tuberkuliozei ir kitoms infekcijoms gydyti);
 - kitų vaistų, kurių sudėtyje yra NK₁ antagonisto, pavyzdžiui aprepitantą ir netupitanto ir palonosetrono hidrochlorido derinį (pykinimo ir vėmimo, susijusio su vėžio chemoterapija, profilaktikai) (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir Varuby“).

Vaikams ir paaugliams

Vaikai ir paaugliai iki 18 metų turi nevartoti Varuby, nes nebuvo atlikta jo tyrimų su šia pacientų grupe.

Kiti vaistai ir Varuby

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Varuby gali turėti poveikio kai kurių kitų vaistų veikimui. Tai yra:

- propafenonas (vartojamas nereguliariam ar nenormaliam širdies plakimui gydyti);
- tamoksifenas (vartojamas krūties vėžio gydymui)
- metoprololis (vartojamas dideliame kraujospūdžiui ir širdies ligoms gydyti);
- tioridazinas (vartojamas psichikos ligoms, pavyzdžiui, šizofrenijai gydyti);
- pimozidas (vartojamas psichikos ligoms, pavyzdžiui, šizofrenijai gydyti);
- morfinas (vartojamas vidutinio stiprumo ir stipriam skausmui malšinti);
- metotreksatas (vartojamas vėžiui, psoriazei ir reumatoidiniam artritui gydyti);
- irinotekanas (vėžiui gydyti);
- topotekanas (vėžiui gydyti);
- mitoksantronas (vartojamas vėžiui gydyti);
- sulfasalazinas (vartojamas žarnų ligai ir reumatoidiniam artritui gydyti);
- doksorubicinas (vartojamas vėžio chemoterapijai);
- bendamustinas (vartojamas leukemijai gydyti);
- digoksinas (vartojamas širdies ligoms gydyti);
- dabigatranas (vartojamas kraujo krešulių profilaktikai);
- kolchicinas (vartojamas podagrai gydyti);
- statinai vadinami vaistais, t. y. atorvastatinas, fluvastatinas, rozuvastatinas ir simvastatinas, kurie vartojami dideliems kiekiams riebalų (pvz., cholesterolio) kraujyje gydyti;
- bozentanas (vartojamas dideliame kraujospūdžiui plaučių arterijoje gydyti);
- feksofenadinas (vartojamas alergijos simptomams gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Apie šio vaisto vartojimą nėštumo metu duomenų nėra. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nežinoma, ar Varuby išskiriamas su motinos pienu, todėl vartojant šį vaistą žindyti nerekomenduojama. Jeigu žindote arba planuojate žindyti, tai prieš vartodama šį vaistą būtinai pasakykite savo gydytojui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Varuby gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus šio vaisto gali svaigti galva arba galite jausti nuovargį. Jeigu taip nutiktų, nevairuokite ir nenaudokite jokių įrankių ar mechanizmų.

Varuby sudėtyje yra laktozės

Vienoje dozėje (dviejose tabletėse) yra 230 mg laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Varuby

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vartoti

- Rekomenduojama dozė yra 180 mg (dvi 90 mg tabletės). Tabletes prarykite nesmulkintas, užgerdami vandeniu.
- Išgerkite tabletes likus 2 valandoms iki Jūsų chemoterapijos ciklo.
- Varuby galite gerti valgio metu arba be maisto.

Geriamas prieš chemoterapiją Varuby apsaugo nuo pykinimo ir vėmimo. Negerkite šio vaisto dienomis po chemoterapijos, nebent Jums greitai bus vykdomas kitas chemoterapijos ciklas. Nevartokite Varuby dažniau nei kartą per dvi savaites.

Ką daryti pavartojus per didelę Varuby dozę?

Įprasta dozė yra dvi tabletės. Jeigu manote, kad pavartojote per didelę dozę, iškart apie tai praneškite savo gydytojui.

Pamiršus pavartoti Varuby

Jeigu pamiršote išgerti savo dozę, iškart apie tai praneškite savo gydytojui.

Nustojus vartoti Varuby

Varuby padeda apsaugoti nuo pykinimo ir vėmimo, kai Jums atliekama chemoterapija. Jeigu nenorite vartoti šio vaisto, aptarkite tai su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškė šis šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui:

Sunkus šalutinis poveikis

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių.

Jeigu pasireiškia alerginės reakcijos simptomai, pvz., dusulys, ištinsta lūpos ar liežuvis, pasikeičia skonis, ištinsta oda ar audiniai ar atsiranda staigus išbėrimas ar karščiavimas, greitesnis širdies plakimas, **nedelsiant praneškite apie tai savo gydytojui ar slaugytojui.** Jie pasirūpins tinkamu gydymu.

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- galvos skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- nuovargio pojūtis.

Nedažnas gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- jautrūs ar skausmingi raumenys;
- svaigulys, sunku sutelkti dėmesį, energijos stoka, apsnūdymas (mieguistumas) arba sunku užmigti (nemiga);
- skrandžio problemos, įskaitant nepatogumą skrandyje, pilvo pūtimą, pykinimą, skausmą, nevirškinimą ir viduriavimą;

- mažas baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių prieš infekcijas, kiekis (matomi kraujo tyrimuose);
- infekcija burnoje;
- burnos opos;
- sumažėjęs apetitas;
- žagsulys;
- silpnumas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- burnos ar odos pienligė;
- kraujo plokštelių (trombocitų) skaičiaus sumažėjimas (rodo kraujo tyrimai);
- padidėjusi kraujavimo rizika;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių prieš infekcijas, kiekis (rodo kraujo tyrimai);
- skysčių netekimas (dehidratacija);
- mažas magnio kiekis kraujyje (rodo kraujo tyrimai);
- susirūpinimo ar baimės pojūtis, neramumas;
- dantų griežimas;
- pusiausvyros praradimas;
- sunku judėti;
- apalpinimas arba beveik apalpimo pojūtis;
- dalinis klausos netekimas;
- spengimas ausyse;
- neaiškus regėjimas;
- padidėjęs širdies susitraukimų dažnis;
- nepatogumas skrandyje;
- tuštinimosi dažnumo pokyčiai;
- džiūstanti burna;
- rūgštinis refluksas arba rėmuo;
- gerklės užėmimas arba vėmimo pojūtis;
- didelis kraujospūdis;
- plaukų netekimas;
- odos išbėrimas, panašus į aknę (spuogus);
- sausa oda;
- sąnarių skausmas;
- nugaros skausmas;
- raumenų silpnumas;
- raumenų silpnumas, jautrumas ar skausmas, o ypač jei tuo pačiu metu blogai jaučiatės, Jums yra aukšta temperatūra arba patamsėjęs šlapimas. Šie simptomai gali atsirasti dėl neįprasto raumenų suirimo (ši būklė vadinama rabdomiolize);
- vaikščiojimo problemos;

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Varuby

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Varuby sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rolapitantas. Kiekvienoje tabletėje yra 90 mg rolapitanto.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės branduolys: laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Varuby sudėtyje yra laktozės“), pregelifikuotas krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė (E460), povidonas (K-30), kroskarmeliozės natrio druska, koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas.
 - tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas, indigokarminas (E132) ir polisorbatas 80.

Varuby išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tabletės yra mėlynos, jų vienoje pusėje įspausta „T0101“, o kitoje – 100.

Dviejų tablečių pakuotė – polivinilo chlorido / polichlortrifluoretieno / aliuminio folijos dviejų vienetų lizdinė plokštelė.

Registruotojas

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

Gamintojai

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +358 974 790114

Sverige

TESARO Bio Sweden AB
☎ +46 850 619678

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m.-{mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

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