

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Varuby 90 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 90 mg ta' rolapitant (bħala hydrochloride monohydrate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 230 mg ta' lactose (bħala monohydrate) f'kull doża (żewġ pilloli).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pilloli huma ta' lewn blu, imnaqqxa b'T0101 fuq naħa u 100 fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni ta' dardir u rimettar tardiv assoċjati ma' kimoterapija emetoġenika qawwija u moderata fl-adulti.

Varuby jingħata bħala parti minn terapija kombinata (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti

Varuby jingħata bħala parti minn programm ta' kura li jinkludi dexamethasone u antagonist tar-riċettur 5-HT₃.

80 mg (żewġ pilloli) għandhom jingħataw fi żmien sagħtejn qabel il-bidu ta' kull ċiklu ta' kimoterapija iżda f'intervalli ta' mhux anqas minn għim sagħtejn.

Ma hemm l-ebda interazzjoni bejn il-prodotti mediċinali bejn rolapitant u dexamethasone, għalhekk m'hemm bżonn l-ebda aġġustament tad-doża għal dexamethasone.

Il-programmi ta' kura li ġejjin huma rakkomandati għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar assoċjati ma' terapija tal-kanċer emetoġenika:

Programm ta' kura għal kimoterapija emetoġenika qawwija

	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4
Varuby	180 mg b'mod orali; Fi żmien sagħtejn qabel il-kimoterapija	Xejn		
Dexamethasone	20 mg b'mod orali; 30 min qabel il-kimoterapija	8 mg b'mod orali darbtejn kuljum	8 mg b'mod orali darbtejn kuljum	8 mg b'mod orali darbtejn kuljum
Antagonist tar-riċettur 5-HT ₃	Doża standard tal-antagonist tar-riċettur 5-HT ₃ . Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-antagonist tar-riċettur 5-HT ₃ mogħti fl-istess hin għal informazzjoni xierqa dwar id-dożaġġ.	Xejn		

Programm ta' kura għal kimoterapija moderatament emetoġenika

	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4
Varuby	180 mg b'mod orali; Fi żmien sagħtejn qabel il-kimoterapija	Xejn		
Dexamethasone	20 mg b'mod orali; 30 min qabel il-kimoterapija	Xejn		
Antagonist tar-riċettur 5-HT ₃	Doża standard tal-antagonist tar-riċettur 5-HT ₃ . Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-antagonist tar-riċettur 5-HT ₃ mogħti fl-istess hin għal informazzjoni xierqa dwar id-dożaġġ.	Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-antagonist tar-riċettur 5-HT ₃ mogħti fl-istess hin għal informazzjoni xierqa dwar id-dożaġġ.		

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża għall-anzjani. Hemm tagħrif limitat disponibbli għal pazjenti li għalqu 75 sena u aktar. Varuby għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat. Hemm dejta limitata u var pazjenti b'indeboliment renali sever u ma teżisti l-ebda dejta dwar pazjenti b'mard renali ta' aħħar stadju li jkunu qegħdin jagħmlu emodijalisi. Varuby għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. M'hemm l-ebda dejta dwar pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Varuby għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rolapitant fit-tfal u l-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ, bi ftiit ilma u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Flimkien ma' St John's wort (ara sezzjoni 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'indeboliment epatiku sever

M'hemm l-ebda dejta dwar pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 5.2). Varuby għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti. Jekk l-użu ma jkunx jista' jiġi evitat, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għar-reazzjonijiet avversi għal Varuby (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'indeboliment renali sever

Hemm dejta limitata dwar pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 5.2). Varuby għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti. Jekk l-użu ma jkunx jista' jiġi evitat, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għar-reazzjonijiet avversi għal Varuby (ara sezzjoni 4.8).

Interazzjonijiet

Varuby mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jehtiegu l-amministrazzjoni kronika ta' indutturi qawwija (eż. rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, enzalutamide, phenytoin) jew moderati (eż. efavirenz, rifabutin) tal-enzimi (ara sezzjoni 4.5).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rolapitant flimkien ma' antagonisti ieħor tar-riċettur NK₁ (eż. aprepitant u kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride) mhijiex stabbilita u għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Lactose

Varuby fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malasse b'ment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effetti ta' Varuby fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi attivi ohra

Substrati ta' CYP2D6

Rolapitant huwa inibitur moderat ta' CYP2D6. Iż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' substrati ta' CYP2D6 fil-plażma tista' twassal għal reazzjonijiet avversi potenzjali. Żieda ta' 3 darbiet fl-esponiment ta' dextromethorphan, li huwa substrat ta' CYP2D6, kienet osservata 7 ijiem wara doża orali waħda ta' rolapitant u tista' ddum aktar.

Għalhekk, għandha ssir attenzjoni meta rolapitant jingħata flimkien ma' prodott mediċinali metabolizzat minn CYP2D6, b'mod partikolari dawk li għandhom margini terapewtiku dejjaq (eż. propafenone, tamoxifen, metoprolol li jintuża f'insuffiċjenza tal-qalb, thioridazine, pimozide).

Substrati ta' UGT1A1 and UGT2B7 (eż. irinotecan u morfina, rispettivamente)

Rolapitant inibixxa b'mod moderat UGT1A1 u UGT2B7 *in vitro*. Għalhekk, l-interazzjonijiet potenzjali assoċjati mal-inibizzjoni ta' dawn l-enzimi UGT fil-musrana ma jistgħux jiġu esklużi.

Substrati tal-BCRP

Rolapitant huwa inibitur tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein). Żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' substrati tal-BCRP (eż. methotrexate, irinotecan,

topotecan, mitoxantrone, rosuvastatin, sulfasalazine, doxorubicin, bendamustine) fil-plażma jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi potenzjali. L-ghoti fl-istess hin ta' doża waħda ta' 180 mg rolapitant ma' sulfasalazine, substrat tal-BCRP, wassal għal żieda ta' bejn wiehied u iehor darbtejn fis- C_{max} u l-AUC ta' sulfasalazine. Jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tigi evitata, irid isir monitoraġġ kliniku u bijoloġiku għar-reazzjonijiet avversi relatati mal-prodott mediċinali konkomitanti. Għandha tintuża l-aktar doża baxxa effettiva ta' rosuvastatin.

Substrati tal-P-gp

Rolapitant huwa inibitur tal-glikoproteina P (P-gp – P-glycoprotein). Kienu osservati żieda ta' 70 % fis- C_{max} u żieda ta' 30 % fl-AUC ta' digoxin, li huwa substrat tal-P-gp, meta dan ingħata ma' doża waħda ta' 180 mg rolapitant. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku tar-reazzjonijiet avversi u, jekk ikun possibbli, monitoraġġ bijoloġiku meta rolapitant jingħata ma' digoxin jew ma' substrati oħra tal-P-gp (eż. dabigatran jew colchicine), u b'mod partikolari f'pazjenti b'indeboliment renali.

Substrati ta' OATP1B1 u ta' 1B3

Studji *in vitro* jissuggerixxu li rolapitant mhuwiex mistenni li jinibixxi OATP1B1 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti, u rolapitant mhuwiex inibitur ta' OATP1B3 fil-konċentrazzjonijiet ittestjati sa 20 μ M.

Substrati ta' OCT1

In vitro, rolapitant mhuwiex inibitur ta' OCT1 fil-konċentrazzjonijiet ittestjati sa 20 μ M.

Substrati ta' CYP3A4

In vivo, rolapitant mhuwiex mistenni li juri effetti inibitorji jew induttivi fuq CYP3A4. Doża waħda ta' 180 mg rolapitant ma kellha l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' midazolam meta mqabbel ma' midazolam 3 mg orali waħdu f'Jum 1, Jum 3 u Jum 11.

Ondansetron

Rolapitant ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' ondansetron fil-vini meta ngħata flimkien ma' doża waħda ta' 180 mg ta' rolapitant fl-istess ġurnata.

Dexamethasone

Rolapitant ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' dexamethasone meta dexamethasone orali ngħata fil-jiem 1 sa 3 wara li doża waħda ta' 180 mg ta' rolapitant ingħatat miegħu f'Jum 1.

CYPs oħrajn

Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mal-prodotti mediċinali li ġejjin meta jingħataw ma' doża waħda ta' 180 mg rolapitant f'Jum 1 u mingħajr rolapitant f'Jum 8: repaglinide 0.25 mg (substrat ta' CYP2C8), efavirenz 600 mg (substrat ta' CYP2B6), tolbutamide 500 mg (substrat ta' CYP2C9) jew omeprazole 40 mg (substrat ta' CYP2C19).

Rolapitant ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) meta doża orali ta' 200 mg kaffeina giet mogħtija flimkien ma' doża waħda ta' 180 mg rolapitant f'Jum 1, u mingħajr rolapitant f'Jum 8 u Jum 15.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' Varuby

Indutturi tal-enzimi

L-ghoti fl-istess hin ta' rifampicin, induttur qawwi tal-enzimi naqqas b'mod sinifikanti l-esponiment sistemiku għal rolapitant u għall-metabolit attiv tiegħu. Meta 600 mg rifampicin ingħata darba kuljum għal 7 jiem qabel u 7 ijiem wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 180 mg rolapitant, l-AUC medju tnaqqas b'87% u l-metabolit attiv tiegħu b'89% meta mqabbel mal-ghoti ta' rolapitant waħdu. Varuby mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jehtieġu l-ghoti kroniku ta' indutturi qawwija (eż. rifampicin, carbamazepine, enzalutamide, phenytoin) (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' indutturi moderati (eż. efavirenz, rifabutin) mhuwiex stabbilit; għalhekk, l-użu ta' rolapitant f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jingħataw induttur moderat mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Minhabba l-effett induttiv qawwi tiegħu, St John's wort huwa kontraindikata ma' rolapitant (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri ta' CYP3A4

Ma deher l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' rolapitant meta ngħata ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4, ma' rolapitant. L-għoti fl-istess hin ta' 400 mg ketoconazole darba kuljum għal 21 jum wara doża waħda ta' 90 mg ta' rolapitant, ma affettwax b'mod sinifikanti s-C_{max} ta' rolapitant filwaqt li l-AUC żdiedet b'21%. Dan mhuwiex mistenni li jkun klinikament rilevanti.

Interazzjonijiet oħrajn

L-effikaċja u s-sigurtà ta' rolapitant flimkien ma' antagonist ieħor tar-riċettur NK₁ (eż. aprepitant u kombinazzjoni ta' netupitant u palonosetron hydrochloride) mhijiex stabbilita u għalhekk mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' rolapitant f'nisa tqal. Studji f'annimali ma wrew l-ebda effett teratoġeniku jew fuq l-embriju/fetu. Fl-istudju tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid, b'doża ekwivalenti għal nofs id-doża rakkomandata fil-bniedem, kien hemm naqqis fil-memorja fil-frieħ nisa f'test tal-labirint u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ (ara sezzjoni 5.3). Varuby m'għandux jintuza waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm verament bżonn.

Treddigh

M'hemmx dejta dwar il-preżenza ta' rolapitant fil-halib tas-sider tal-bniedem. Rolapitant mogħti b'mod orali lil firien nisa jreddgħu kien preżenti fil-halib. Mhuwiex rakkomandat treddigh waqt il-kura b'Varuby.

Fertilità

Rolapitant ma affettwax il-fertilità jew il-prestazzjoni riproduttiva ġenerali tal-firien irġiel. Kien osservat biss tnaqqis żgħir fin-numru ta' corpora lutea u tas-siti ta' impjantazzjoni fl-istudju dwar il-fertilità tal-firien nisa u l-iżvilupp bikri tal-embrijun (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Varuby għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm sturdament u għeja wara l-għoti ta' rolapitant (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Aktar minn 4,375 pazjent ingħataw kura b'Varuby jew medikament ta' tqabbil fl-istudji kliniċi ta' Fażi 1, 2, u 3. Total ta' 2,798 pazjent ingħataw rolapitant orali fi kwalunkwe doża, inkluż 1,567 pazjent fl-istudji dwar is-CINV (chemotherapy-induced nausea and vomiting) (dardir u rimettar ikkawżati mill-kimoterapija).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu gheja (1.9 %) u wġiħ ta' ras (1.5 %). Il-profil tas-sigurtà fl-istudji ta' estensjonijiet ta' ċikli multipli ta' kimoterapija emetoġenika qawwija u moderata sa 6 ċikli ta' kimoterapija huwa simili għall-profil osservat f'Ċiklu 1.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati f' analizi kombinata tal-Istudji dwar Kimoterapija Emetoġenika Qawwija (HEC – Highly Emetogenic Chemotherapy) u Kimoterapija Moderatament Emetoġenika (MEC – Moderately Emetogenic Chemotherapy)

Il-frekwenzi huma definiti bħala: Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf: frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi			
Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni fungali orali	Kandidjaż Kandidjażi orali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropenija	Żieda fil-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali Lawkopenija Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili Tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fl-aptit	Deidrazzjoni Livelli baxxi ta' manjeżju
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqađ	Ansjetà Tgħažżiż tas-snien
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiħ ta' ras	Sturdament Disturb fl-attenzjoni Disġewżja Hedla ta' ngħas	Disturb fil-bilanċ Disturb fil-moviment Sinkope
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Telf parzjali tas-smiġħ Żanżin fil-widnejn
Disturbi fl-għajnejn			Vista mċajpra
Disturbi fil-qalb			Żieda fir-rata tal-qalb
Disturbi gastro-intestinali	Stitikezza	Dijarea Dispepsja Dardir Distensjoni addominali Uġiħ addominali Stomatite	Dwejjaq addominali Tibdil fil-mod kif tipporga s-soltu Ħalq xott Mard ta' rifluss gastroesofagali Tagħmel sforzi biex tirremetti
Disturbi vaskulari			Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sulluzzu	Dispneja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt			Alopeċja Anġjoedema

Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi			
Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari
il-ġilda			Dermatite tixbah lill-akne Ġilda xotta
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Mijalgja	Artralġja Uġiġh fid-dahar Dgħufija fil-muskoli Rabdomjoliżi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Astenja	Disturb fil-mixja

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fl-istudji kliniċi ntużaw doži ta' rolapitant sa 720 mg mingħajr l-ek ta' thassib dwar is-sigurtà. F'każ ta' doża eċċessiva, il-prodott għandu jitwaqqaf u għandhom jiġu jipprovduti kura ġenerali ta' appoġġ u monitoraġġ. Minhabba l-attività antiemetika ta' rolapitant, jirrimedjar ikkawżat minn prodott mediċinali jista' ma jkunx effettiv. Ma twettqux studji dwar id-dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemetiċi u antinawsjanti, antiemetiċi oħra, Kodiċi ATC: A04AD14

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rolapitant huwa antagonist selettiv tar-riċetturi tas-sustanza umana P/neurokinin 1 (NK₁).

Effikaċja klinika u sigurtà

Kimoterapija Emetoġenika Qawwija (HEC) Ibbażata fuq Cisplatin

Studju 1 u Studju 2 (HEC)

F'żewġ studji kliniċi multiċentriċi, każwali, double-blind, ikkontrollati, fuq gruppi paralleli (Studju 1 u Studju 2), il-programm ta' kura b' rolapitant (180 mg rolapitant, 10 µg/kg granisetron fil-vini u 20 mg dexamethasone orali) ġie mqabbel ma' terapija ta' kontroll (placebo, 10 µg/kg granisetron fil-vini u 20 mg dexamethasone orali) f'Jum 1 f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-programm ta' kura għall-kimoterapija li kien jinkludi cisplatin ≥ 60 mg/m². F'Jum 2 sa 4, il-pazjenti rċeview 8 mg darbtejn kuljum ta' dexamethasone orali. Il-prodotti mediċinali tal-istudju ngħataw qabel il-kimoterapija f'Jum 1 bl-intervalli li ġejjin: rolapitant (siegħa sa sagħtejn qabel); granisetron u dexamethasone (30 minuta qabel).

Total ta' 1,087 pazjent intgħażlu b'mod aleatorju jew għall-programm ta' kura ta' rolapitant (N = 544) jew għat-terapija ta' kontroll (N = 543) fl-Istudju 1 u fl-Istudju 2; 1,070 pazjent kienu inklużi fl-evalwazzjoni tal-effikaċja; 37 % kienu nisa u 63 % kienu rġiel. Mill-1,070 pazjent, 26 % kellhom aktar minn 65 sena u 3 % kellhom aktar minn 75 sena.

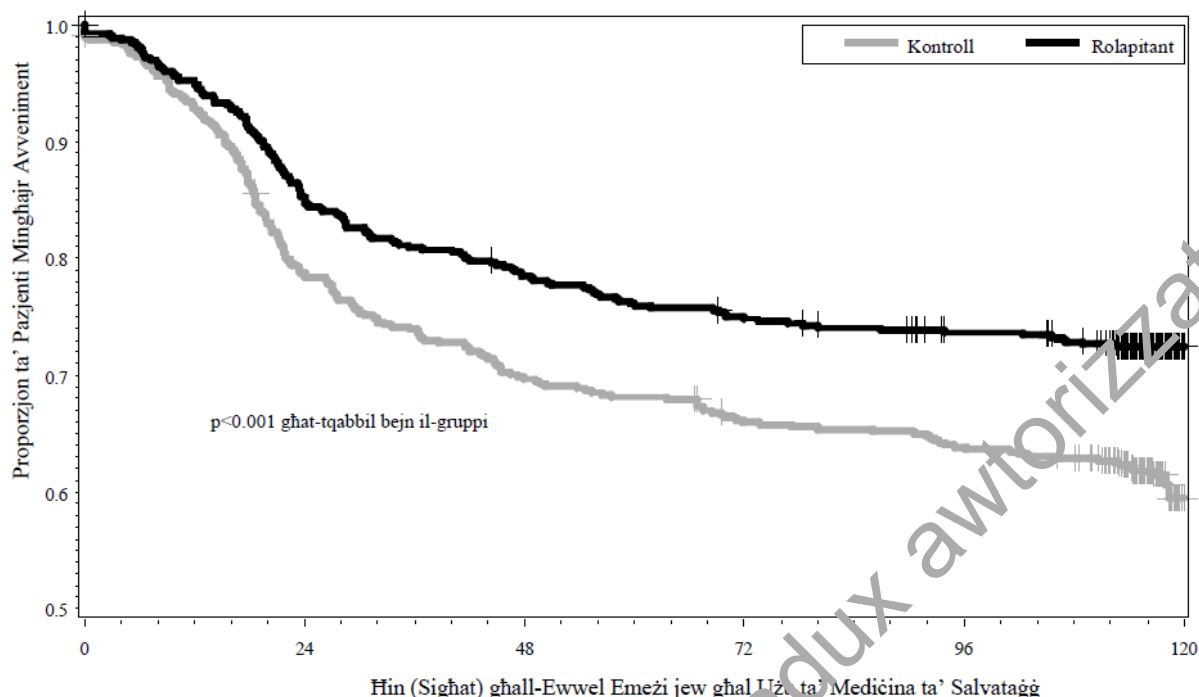
Il-punt ahħari primarju fiż-żewġ studji kien rispons komplet (definit bħala l-ebda episodju ta' rimettar u l-ebda prodott mediċinali ta' salvataġġ) fil-fażi ttardjata (> 24 sa 120 siegħa) ta' dardir u rimettar ikkawżati mill-kimoterapija. Kienu evalwati wkoll il-punti ahħarin addizzjonali speċifikati minn qabel li ġejjin: rispons komplet fil-fażi akuta (0 sa 24 siegħa) u fil-fażi globali (0 sa 120 siegħa); l-ebda rimettar f'kull fażi tas-CINV, l-ebda dardir sinifikanti f'kull fażi tas-CINV, u ż-żmien sal-ewwel rimettar jew l-użu ta' prodott mediċinali ta' salvataġġ.

Ir-riżultati kienu evalwati għal kull studju individwali u għaž-żewġ studji flimkien. Ir-riżultati individwali mill-Istudju 1 u 2 kif ukoll sommarju tar-riżultati ewlenin mill-analiżi kombinata huma murija fit-Tabella 1 hawn taht.

Tabella 1: Proporzjon ta' pazjenti li kienu qeghdin jirċievu kimoterapija b' cisplatin li kellhom rispons skont il-grupp tal-kura u l-fażi (Studju 1 u 2 – Riżultati Individwali dwar HEC)									
Punti Ahħarin ta' Effikaċġaa	Studju HEC 1			Studju HEC 2			Studju Kombinat 1 u 2		
	Rolapitant (N=264) Rata (%)	Kontroll (N=262) Rata (%)	Valur P^b	Rolapitant (N=271) Rata (%)	Kontroll (N=273) Rata (%)	Valur P^b	Rolapitant (N=535) Rata (%)	Kontroll (N=535) Rata (%)	Valur P^c
Rispons Komplet									
Ittardjat	72.7	58.4	<0.001	70.1	61.9	0.043	71.4	60.2	<0.001
Akut	83.7	73.7	0.005	83.4	79.5	N.S.	83.6	76.6	0.004
Globali	70.1	56.5	0.001	67.5	60.4	N.S.	68.8	58.5	<0.001
L-Ebda Rimettar									
Akut	86.4	76.0	0.002	85.6	81.7	N.S.	86.0	78.9	0.002
Ittardjat	78.0	61.8	<0.001	73.1	65.2	0.046*	75.5	63.6	<0.001
Globali	75.4	59.2	<0.001	70.8	64.1	N.S.	73.1	61.7	<0.001
L-Ebda Dardir Sinifikanti									
Akut	86.4	79.4	0.035	90.0	85.7	N.S.	88.2	82.6	0.009
Ittardjat	73.5	64.9	0.034	74.5	68.9	N.S.	74.0	66.9	0.011
Globali	71.6	63.0	0.037	72.7	67.8	N.S.	72.1	65.4	0.017
^a Il-punt tat-tmiem primarju kien rispons komplet fil-fażi ttardjata. Fażi ttardjata: > 24 sa 120 siegħa wara l-kura b' cisplatin; Fażi akuta: 0 sa 24 siegħa wara l-kura b' cisplatin; Fażi globali: 0 sa 120 siegħa wara l-kura b' cisplatin ^b Il-valuri P mhux aġġustati huma miksuba mit-test ta' Cochran-Mantel Haenszel, stratifikati għas-sess. ^c Il-valuri P mhux aġġustati huma miksuba mit-test ta' Cochran-Mantel Haenszel, stratifikati skont l-istudju u s-sess. N.S.=Mhux sinifikanti (p> 0.05) * Mhux sinifikanti wara l-applikazzjoni tal-aġġustament prespeċifikat għall-multipliċità.									

Iż-żenien stmat sal-ewwel rimettar fl-analiżi kombinata huwa ppreżentat mill-plott ta' Kaplan-Meier f' Figura 1.

Figura 1: Plott ta' Kaplan-Meier tal-Proporzjonijiet ta' Pazjenti minghajr Rimettar jew Użu ta' Medikazzjoni ta' Salvataġġ (Studju 1 u Studju 2 Flimkien – HEC)



Kimoterapija Moderatament Emetoġenika u Kombinazzjonijiet ta' Kimoterapija b' Anthracycline u Cyclophosphamide

Studju 3 (MEC)

Fl-Istudju 3, studju kliniku multicentriku, każwali double-blind, ikkontrollat, fuq grupp parallel dwar kimoterapija moderatament emetoġenika, il-programm ta' kura b'rolapitant (180 mg rolapitant, 2 mg granisetron orali u 20 mg dexamethasone orali) gie mqabbel ma' terapija ta' kontroll (placebo, 2 mg granisetron orali u 20 mg dexamethasone orali) f'Jum 1 f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu programm ta' kura ta' kimoterapija moderatament emetoġenika li kien jinkludi 53 % tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu kombinazzjoni ta' anthracycline u cyclophosphamide (AC). F'Jum 2 sa 3, il-pazjenti rċewew 2 mg darba kuljum ta' granisetron orali. Il-prodott mediċinali tal-istudju ngħataw qabel il-kimoterapija f'Jum 1 bl-intervalli li ġejjin: rolapitant (siegħa sa sagħtejn qabel); granisetron u dexamethasone (30 minuta qabel). Fil-żmien li tfassal l-istudju, il-programmi ta' kura għal kimoterapija li fihom AC kienu meqjusa bħala moderatament emetoġeniċi. Gwida riċenti aġġornat dawn il-programmi ta' kura għal emetoġeniċi qawwija. Il-perċentwal ta' pazjenti li rċewew carboplatin fiċ-Ċiklu 1 kien ta' 30 %.

Total ta' 1,359 pazjent ġew magħżula b'mod aleatorju jew għall-programm ta' kura ta' rolapitant (N = 685) jew għat-terapija ta' kontroll (N = 685). Fl-evalwazzjoni tal-effikaċja kienu inklużi total ta' 1,332 pazjent, 80 % kienu nisa u 20 % kienu rġiel. Minn dawn l-1,332 pazjent, 28 % kellhom aktar minn 65 sena u 6 % kellhom aktar minn 75 sena. U għal darba oħra minn dawn l-1,332 pazjent, 629 rċewew kimoterapija mhux-AC.

Il-punt tat-tmiem primarju kien rispons komplet (definit bħala l-ebda episodju ta' rimettar u l-ebda prodott mediċinali ta' salvataġġ) fil-fażi ttardjata (> 24 sa 120 siegħa) ta' dardir u rimettar ikkawżati mill-kimoterapija. Kienu evalwati wkoll il-punti tat-tmiem speċifikati minn qabel addizzjonali li ġejjin: rispons komplet fil-fażi akuta (0 sa 24 siegħa) u fil-fażi globali (0 sa 120 siegħa); l-ebda rimettar f'kull fażi tas-CINV, l-ebda dardir sinifikanti f'kull fażi tas-CINV, u ż-żmien sal-ewwel rimettar jew l-użu ta' prodott mediċinali ta' salvataġġ.

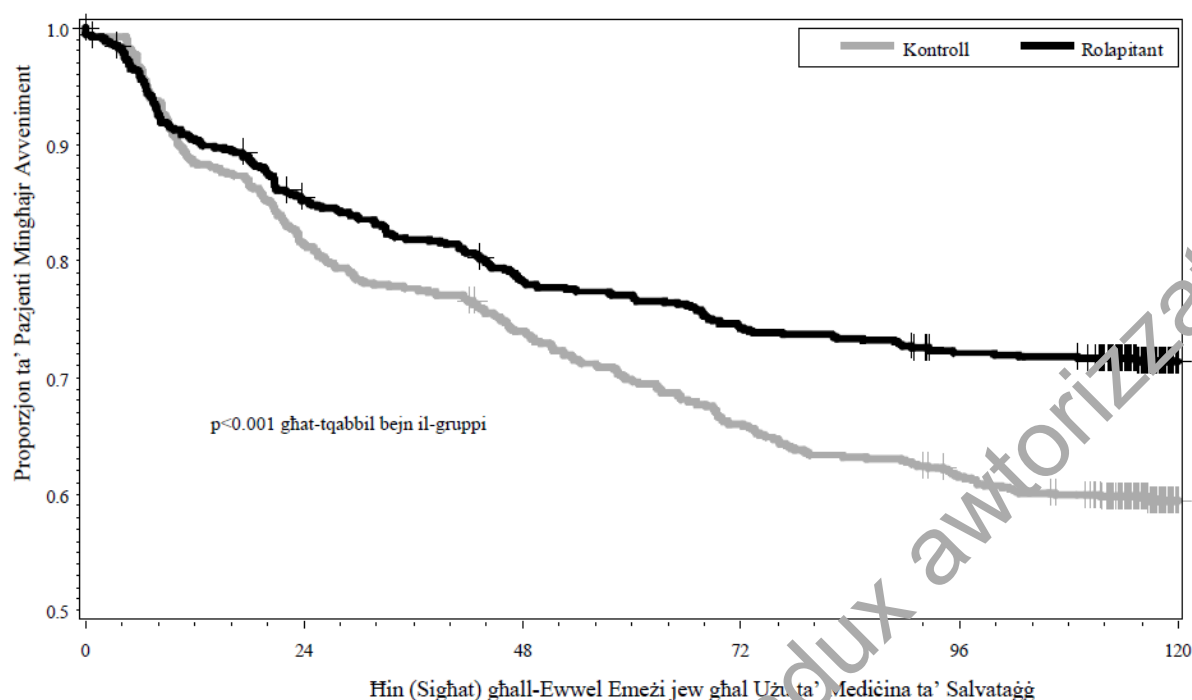
Sommarju tar-riżultati tal-istudju mill-Istudju dwar il-MEC (Studju 3) huwa muri f'Tabella 2. Sommarju tar-riżultati mis-subsettijiet mhux AC u AC huwa mogħti f'Tabella 3.

Tabella 2: Proporzjon tal-Pazjenti li Kienu Qeghdin Jirčievu Kimoterapija Moderatament Emetoġenika Li Kellhom Rispons skont il-Grupp tal-Kura u l-Fażi			
	Studju 3 – MEC		
Punti ahharital-Effikaċja^a	Rolapitant (N = 666) Rata (%)	Kontroll (N = 666) Rata (%)	Valur-P^b
Rispons Komplet			
Ittardjata	71.3	61.6	< 0.001
Akuta	83.5	80.3	N.S.
Globali	68.6	57.8	< 0.001*
L-Ebda Rimettar			
Akuta	87.8	84.5	N.S.
Ittardjata	80.5	69.8	< 0.001*
Globali	78.7	65.3	< 0.001*
L-Ebda Dardir Sinifikanti (VAS massima < 25 fuq skala ta' 0-100)			
Akuta	82.1	84.7	N.S.
Ittardjata	72.7	69.4	N.S.
Globali	70.6	66.5	N.S.
^a Il-punt ahhari primarju kien rispons komplet fil-fażi ttardjata. Fażi akuta: 0 sa 24 siegħa wara kors AC jew mhux AC; Fażi ttardjata: > 24 sa 120 siegħa wara kors AC jew mhux AC; Fażi globali: 0 sa 120 siegħa wara kors AC jew mhux-AC ^b Il-valuri P mhux aġġustati huma miksuba mit-test ta' Cochran-Mantel Haenszel, stratifikati skont is-sess. N.S.=Mhux sinifikanti (p> 0.05) * N.S. wara aġġustament speċifikat minn qabel għall-multipliċità.			

Tabella 3: Proporzjon tal-Pazjenti li Kienu Qeghdin Jirčievu Kimoterapija AC jew mhux-AC li Kisbu Rispons Komplet			
Rispons Komplet	Rolapitant	Kontroll	Valur-P^a
Mhux-AC	N = 322	N = 307	
Ittardjata	76.1	63.8	< 0.001
Akuta	89.7	84.4	0.016
Globali	74.8	61.2	< 0.001
AC	N = 344	N = 359	
Ittardjata	66.9	59.6	0.047
Akuta	76.7	76.9	N.S.
Globali	62.8	54.9	0.033
^a Il-valuri-P mhux aġġustati huma miksuba mit-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel. N.S.=Mhux sinifikanti (p> 0.05)			

L-żmien stmat sal-ewwel rimettar jew l-użu ta' prodott mediċinali ta' salvataġġ f'pazjenti li kienu qeghdin jirčievu programm ta' kura ta' MEC huwa pprezentat mill-plott ta' Kaplan-Meier f'Figura 2.

Figura 2: Plott ta' Kaplan-Meier tal-Proporzjonijiet ta' Pazjenti mingħajr Rimettar jew Użu ta' Medikazzjoni ta' Salvataġġ (Studju 3-MEC)



L-impatt tad-dardir u r-rimettar fuq il-ħajja ta' kuljum tal-pazjenti kien valutat bl-użu tal-Indiċi tal-Għajxien Funzjonali-Rimettar (FLIE – Functional Living Index Emesis). Il-proporzjon ta' pazjenti bl-ebda impatt fuq il-ħajja ta' kuljum kien oghla fil-grupp li ha' varuby milli fil-grupp ta' kontroll (MEC: 73.2 % vs. 67.4 %; $p = 0.027$).

Estensjoni ta' ċikli multipli: F'kull studju, il-pazjenti kellhom l-għażla li jkomplu f'estensjoni ta' ċikli multipli sa 5 ċikli addizzjonali ta' kimoterapija billi jirċievu l-istess kura kif assenjata fl-ewwel ċiklu. F'Jum 6 sa 8 wara l-bidu tal-kimoterapija, il-pazjenti kienu mitluba jiftakru jekk kellhom xi episodju ta' rimettar jew sforz biex jirrimettaw jew dardir li fixkel il-ħajja tagħhom ta' kuljum. L-attività antiemetika ta' rolapitant inżamm matul ċikli ripetuti għal dawk il-pazjenti li komplew f'kull wieħed miċ-ċikli multipli.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'rolapitant f'kull set tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' dardir u rimettar akut u ttardjat assoċjati ma' korsijiet inizjali u ripetuti ta' terapija emetogenika ħafna kontra l-kanċer ibbażata fuq cisplatin u terapija moderatament emetogenika kontra l-kanċer (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Rolapitant juri farmakokinetika lineari bl-esponimenti jżiedu b'mod proporzjonali għad-doża. Rolapitant jiġi eliminat bil-mod b'*half-life* terminali medja ta' madwar 7 ijiem. Rolapitant jiġi eliminat prinċipalment mill-fwied u l-marrara, b'kontribut żgħir mill-eliminazzjoni mill-kliewi. Rolapitant jiġi metabolizzat minn CYP3A4 biex jifforma metabolit attiv prinċipali, M19. Studji *in vitro* jissuggerixxu li rolapitant mhuwiex inibitur ta' CYP2E1.

Assorbiment

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 180 mg rolapitant f'kundizzjonijiet ta' sawm lil individwi b'saħħithom, rolapitant seta' jitkejjel fil-plażma bejn 30 minuta u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) għal rolapitant li ntlahqet f'madwar 4 sigħat u $s-C_{max}$ medja kienet 968 ng/mL.

(%CV:28 %). Wara doži orali multipli ta' 9 sa 45 mg darba kuljum ta' rolapitant; l-akkumulazzjoni ta' rolapitant kienet ta' madwar 5 darbiet.

L-esponimenti sistemiċi (C_{max} u AUC) għal rolapitant żdiedu b'mod proporzjonali għad-doża meta d-doża ta' rolapitant żdiedet minn 4.5 mg għal 180 mg. B'żieda ta' 4 darbiet fid-doża mid-doża klinika rakkomandata ta' 180 mg, is- C_{max} u l-AUC ta' rolapitant żdiedu b'3.1 darbiet u 3.7 darbiet, rispettivament.

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' rolapitant hija ta' madwar 100 %, li tindika effett minimu tal-ewwel passaġġ.

L-għoti konkomitanti ta' ikla b'kontenut għoli ta' xaham ma affettwax b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' rolapitant wara l-għoti ta' 180 mg rolapitant.

Distribuzzjoni

Rolapitant wehel hafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (99.8 %). Il-volum tad-distribuzzjoni apparenti (V_d/F) kien 460 L f'individwi b'saħħithom, li jindika distribuzzjoni estensiva ta' rolapitant fit-tessuti. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni b'rolapitant, il- V_d/F kien 383 L f'pazjenti morda bil-kanċer.

Bijotrasformazzjoni

Rolapitant jiġi metabolizzat minn CYP3A4 biex jifforma metabolit attiv prinċipali, M19 (C4-pyrrolidine-hydroxylated rolapitant). Fi studju ta' bilanċ tal-massa, il-metabolit M19 kien il-metabolit prinċipali fiċ-ċirkolazzjoni. Il-formazzjoni ta' M19 kienet ittardjata b'mod sinifikanti bit- T_{max} medjan ta' 120 siegħa (medda: 24-168 siegħa) u l-*half-life* medja ta' M19 kienet 158 siegħa. Il-proporzjon tal-esponiment ta' M19 għal rolapitant kien ta' madwar 50 % fil-plażma.

Eliminazzjoni

Wara doži orali waħdiena (4.5 sa 180 mg) ta' rolapitant, il-*half-life* terminali medja ($t_{1/2}$) ta' rolapitant kienet tvarja minn 169 sa 183 siegħa (madwar 7 ijiem) u kienet indipendenti mid-doża. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħa apparenti totali (CL/F) ta' rolapitant kienet ta' 0.96 L/siegħa f'pazjenti morda bil-kanċer.

Rolapitant jitneħħa prinċipalment mill-fwied u l-marrara. Wara l-għoti ta' doża orali waħda ta' 180-mg [^{14}C]-rolapitant, medja ta' 14.2 % (medda ta' 9 % sa 20 %) u 73 % (medda ta' 52 % sa 89 %) tad-doża kienet irkuprata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament fuq perjodu ta' 6 ġimgħat. F'kampjuni kombinati miġburin fuq perjodu ta' ġimgħtejn, 8.3 % tad-doża kienet irkuprata fl-awrina prinċipalment bħala metaboliti u 37.8 % tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar prinċipalment bħala rolapitant mhux mibdul. Rolapitant mhux mibdul jew M19 ma nstabux fil-kampjun kombinat tal-awrina. Enzimi li jimmobilizzaw il-mediċina (u trasportaturi tal-mediċina) għajr CYP3A4 involuti fl-eliminazzjoni ta' rolapitant mill-fwied u l-marrara għad iridu jiġu ċċarati.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Età, Sess u Razza/Etniċità

L-analizzijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni indikaw li s-sess u r-razza ma kellhom l-ebda impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' Varuby. In-numru ta' individwi ta' < 45 u > 75 sena huwa meqjus bħala mhux suffiċjenti sabiex tiġi kkaratterizzata b'mod sħiħ l-effikaċja ta' rolapitant f'dawn il-gruppi ta' etajiet. Hemm data limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Indeboliment Epatiku

Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 180 mg rolapitant lil pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A), il-farmakokinetika ta' rolapitant kienet komparabbli ma' dik ta' individwi b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B), is- C_{max} medja kienet 25 % aktar baxxa filwaqt li l-AUC medja ta' rolapitant kienet simili meta mqabbla ma' dawk ta'

individwi b'saħħithom. It- T_{max} medjan għal M19 kien ittardjat għal 204 sigħat f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat meta mqabbel ma' 168 siegħa f'individwi b'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' Varuby ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C).

Indeboliment Renali

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, it-tneħħija tal-kreatinina (CLcr) fil-linja bażi ma wrietx effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' rolapitant f'pazjenti morda bil-kanċer li kellhom indeboliment renali ħafif (CLcr: 60 sa 90 mL/min) jew moderat (CLcr: 30 sa 60 mL/min) meta mqabbel ma' pazjenti morda bil-kanċer li kellhom funzjoni tal-kliewi normali. L-informazzjoni mhijiex suffiċjenti għall-effett ta' indeboliment renali sever. Il-farmakokinetika ta' Varuby ma ġietx studjata f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jettiegu emodjalisi.

Relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni u l-effett

Okkupanza tar-Riċetturi NK_1

Studju ta' Tomografija b'Emissjoni ta' Pożitroni (PET – Positron Emission Tomography) fil-bniedem b'rolapitant wera li rolapitant jaqşam il-barriera ematoencefalika u jikkupa r-riċetturi NK_1 tal-moħħ. Kienet osservata żieda dipendenti fuq id-doża fl-okkupanza medja tar-riċetturi NK_1 fil-medda ta' doži minn 4.5 mg sa 180 mg ta' rolapitant. B'konċentrazzjonijiet ta' rolapitant fil-plażma ta' > 15 ng/mL u 348 ng/mL, l-okkupanzi tar-riċetturi NK_1 fir-reġjuni kortikali kienu madwar > 50 % u 90 % rispettivament. Bid-doża ta' 180 mg ta' rolapitant, l-okkupanza medja tar-riċetturi NK_1 fir-reġjuni kortikali kienet akbar minn 90 % għal mill-anqas 120 siegħa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, potenzjal teratoġeniku, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-mekkaniżmu tad-differenza sinifikanti fil-half-lives osservati bejn il-far u x-xadina (6-8 sigħat) u l-bniedem (7 ijiem) għadu ma ġiex ċċarat.

F'annimali gerriema, rolapitant ġie ttestjat f' studji ta' tossiċità orali b'doži ripetuti li damu sa 26 ġimgħa, u l-fwied, it-tirojde, il-kliewi, l-epididime u l-utru kienu identifikati bħala organi fil-mira. Fi studju ta' tliet xhur fuq il-firien, kienu osservati konvulżjonijiet kloniċi f'animal wiehed b'doża ta' 125 mg/kg/jum (madwar 6 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem). Fi studju ta' xahar fuq ix-xadini, kienu osservati konvulżjonijiet b'doża ta' 60 mg/kg/jum (madwar 5.8 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem). Ir-rilevanza tal-konvulżjonijiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju fuq firien nisa, rolapitant hydrochloride f'doża orali ekwivalenti għal 9 mg/kg kuljum bażi libera (madwar 0.5 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem) ikkawża tnaqqis temporanju fiż-żieda fil-piż tal-ġisem ta' omm u żidiet fl-inċidenza tat-telf qabel u wara l-impjant. B'doża ekwivalenti għal 4.5 mg/kg kuljum bażi libera (madwar 0.2 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem), kien hemm tnaqqis fin-numru ta' corpora lutea u fis-siti tal-impjantazzjoni.

Fi studju tal-iżvilupp tal-firien qabel u wara t-twelid, l-effett tossiku fl-omm kien evidenti abbażi tal-kundizzjoni ta' mortalità/moribonda, it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-konsum tal-ikel, it-telf totali tal-boton, it-twelid fit-tul, it-tnaqqis fit-tul tat-tqala, u ż-żieda fin-numru ta' siti ta' impjantazzjoni mhux spjegati b'doża ekwivalenti għal 22.5 mg/kg kuljum bażi libera (madwar 1.2 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem). L-effetti fuq il-frieħ b'din id-doża kienu jinkludu tnaqqis fis-sopravivenza wara t-twelid, u tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem u fiż-żieda fil-piż, u jistgħu jkunu relatati mal-effett tossiku osservat fl-omm. B'doża fl-omm ekwivalenti għal 9 mg/kg kuljum ta' rolapitant bażi libera (madwar 0.5 darbiet id-doża rakkomandata fil-bniedem abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem), kien hemm tnaqqis fil-memorja fil-frieħ nisa f'test tal-labirint u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ.

Abbażi ta' stima ta' riskju ambjentali, rolapitant jitqies bhala persistenti hafna, bjoakkumulattiv u mhux faċilment bijodegradabbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola

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

Kisja tal-pillola

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

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għadux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-polyvinyl chloride/polychlorotrifluoroethylene/fojl tal-aluminju għal żewġ pilloli
Pakkett ta' żewġ pilloli

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1180/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 April 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
L-Olanda

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
L-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tigi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

Kard tal-kartiera, kull wahda fiha 2 pilloli miksijin b'rita – BI "BLUE BOX"

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Varuby 90 mg pilloli miksijin b'rita

Rolapitant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 90 mg ta' rolapitant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHAM

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Doża wahda = 2 pilloli

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1180/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINCHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAJLE

VARUBY

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollha l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Varuby 90 mg pilloli
Rolapitant

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Varuby 90 mg pilloli miksijin b'rita Rolapitant

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Varuby u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Varuby
3. Kif għandek tiehu Varuby
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Varuby
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Varuby u għalxiex jintuża

X'inhu Varuby

Varuby fih is-sustanza attiva rolapitant.

Għalxiex jintuża Varuby

Varuby jgħin sabiex jipprevjeni persuni adulti morda bil-kanċer milli iħossuhom imqallgħa (imdardra) jew milli jkunu mdardra (rimettar) waqt li jkunu qegħdin jiehdu kura ta' kimoterapija għall-kanċer.

Kif jahdem Varuby

Il-kimoterapija tista' għiegħel lill-ġisem jerħi "sustanza P." Is-sustanza P jeħel maċ-ċelluli tan-nervi fiċ-ċentru tar-rimettar il-moħħ, u b'hekk thossok imdardar jew li ser tkun imdardar. Rolapitant, is-sustanza attiva i Varuby jimblokka s-sustanza P milli teħel ma' dawn iċ-ċelluli tan-nervi u dan jgħin jipprevjeni d-dardir u r-rimettar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Varuby

Għid li Varuby:

- jekk inti allergiku għal rolapitant jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk tiehu mediċina erboristika msejha St John's wort (*Hypericum perforatum*), użata għall-kura tad-dipressjoni u d-diffikultà biex torqod (ara sezzjoni 2 taħt 'Mediċini oħra u Varuby').

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu din il-mediċina jekk:

- għandek problemi severi fil-fwied jew fil-kliewi

- trid tiehu ċerti mediċini li jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Varuby, bħal:
 - rifampicin, għall-kura tat-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra
 - carbamazepine, għall-kura ta' epilessija u l-uġiġh fin-nervi
 - phenobarbital, għall-kura ta' epilessija
 - enzalutamide, għall-kura tal-kanċer tal-prostata
 - phenytoin, għal trattament ta' epilessija
 - efavirenz, għall-kura tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV)
 - rifabutin għall-kura tat-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra
 - mediċini oħra li fihom antagonist ta' NK₁, bħal aprepitant u netupitant u palonosetron hydrochloride (għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar assoċjati ma' kimoterapija għall-kanċer) (ara sezzjoni 2 taht 'Mediċini oħra u Varuby')

Tfal u adolexxenti

Varuby m'għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti ta' taht it-18-il sena minhabba li ma għiex studjati f'dan il-grupp.

Mediċini oħra u Varuby

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħer jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Varuby jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Dawn jinkludu:

- propafenone (użat għal trattament ta' tahbit irregolari jew abnormali tal-qalb)
- tamoxifen (użat għal trattament tal-kanċer tas-sider)
- metoprolol (użat għall-kura tal-pressjoni għolja tad-dem, u kundizzjonijiet tal-qalb)
- thioridazine (użat għal trattament ta' kundizzjonijiet psikjatriċi bħal skizofrenja)
- pimozone (użat għal trattament ta' kundizzjonijiet psikjatriċi bħal skizofrenja)
- morfina (użata biex tikkura uġiġh moderat sa sever)
- methotrexate (użat għall-kura tal-kanċer, il-psorijasi u l-artrite reumatika)
- irinotecan (użata għall-kura tal-kanċer)
- topotecan (użata għall-kura tal-kanċer)
- mitoxantrone (użat għall-kura tal-kanċer)
- sulfasalazine (użat għall-kura ta' ċertu tip ta' marda tal-imsaren u għall-kura tal-artrite reumatika)
- doxorubicin (użata fil-kimoterapija għall-kanċer)
- bendamustine (użata fil-kura tal-lewċimja)
- digoxin (użat għall-kura ta' kundizzjonijiet tal-qalb)
- dabigatran (użat biex jipprevjeni emboli tad-dem)
- colchicine (użat għal trattament tal-gotta)
- mediċini msejja 'statins' bħal atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin u simvastatin, li jintużaw fil-kura ta' livelli għoljin ta' xaħam (bħall-kolesterol) fid-dem
- bosentan (użat għall-kura ta' pressjoni għolja tad-dem fl-arterja pulmonari)
- fexofenadine (użat għall-kura ta' sintomi ta' allergija)

Tqala u treddiġh

M'hemmx tagħrif disponibbli dwar l-effetti ta' din il-mediċina jekk tittiehed waqt it-tqala. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Varuby hux prezenti fil-ħalib; għalhekk, it-treddiġh mhuwiex rakkomandat waqt il-kura b'din il-mediċina. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda' qabel tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Varuby għandu effett minuri fuq il-ħila biex issuq u tuża magni. Tista' thossok stordut jew għajjen wara li tiehu din il-mediċina. Jekk dan isefh, m'għandek issuq jew tuża l-ebda għodod jew magni.

Varuby fih il-lactose

Kull doża (żewġ pilloli) fiha 230 mg ta' lattosju. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċertu tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif ghandek tiehu Varuby

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

- Id-doża rakkomandata hija 180 mg (żewġ pilloli ta' 90 mg). Ibla' l-pilloli sħaħ, ma' f'it ilma.
- Hu l-pilloli fi żmien sagħtejn qabel tibda ċ-ċiklu tal-kimoterapija tieghek.
- Tista' tiehu Varuby mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Meta tiehu Varuby qabel il-kimoterapija jiġi evitat milli jiżviluppa dardir u li thossok mdardar. Tihux din il-medicina fil-jiem ta' wara li tiehu l-kimoterapija - sakemm ma tkunx wasalt biex tiehu ċiklu ieħor ta' kimoterapija. Tihux Varuby aktar minn darba kull ġimagħtejn.

Jekk tiehu Varuby aktar milli suppost

Id-doża tas-soltu hija żewġ pilloli. Jekk taħseb li stajt haċċ aktar milli suppost, għid lit-tabib tieghek mill-ewwel.

Jekk tinsa tiehu Varuby

Jekk insejt tiehu d-doża tieghek, għid lit-tabib tieghek mill-ewwel.

Jekk tiegħaf tiehu Varuby

Varuby jgħin biex jiġi evitat li thossok imdardar u li tkun imdardar meta tiehu l-kimoterapija. Jekk ma tridx tiehu din il-medicina, iddiskuti dan mat-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina usta' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji rari

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000

Jekk ikollok sintomi ta' reazzjoni allergika, bħal qtugħ ta' nifs f'daqqa, nefha tax-xofftejn jew l-ilsien jew bidli fil-toġhma, nefha tal-ġilda jew tat-tessut jew raxx jew deni f'daqqa, jew taħbit tal-qalb mgħaġġel, **għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament**. Dawn jagħtuk kura xierqa.

Effetti sekondarji oħra:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- uġiġħ ta' ras
- stitikezza
- thossok għajjen

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- uġiġħ fil-muskoli
- thossok stordut, diffikultà tikkonċentra, nuqqas ta' enerġija, thossok bi nġhas (sonnolenza) jew diffikultà biex torqod (insomnja)

- problemi fl-istonku li jinkludu dwejjaq fl-istonku, nefha, dardir, uġiġh, indiġestjoni jew dijarea
- livelli baxxi ta' ċelloli bojod tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjonijiet (jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- infezzjoni fil-ħalq
- feriti fil-ħalq
- tnaqqis fl-aptit
- sulluzzu
- dgħufija

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000

- traxx fil-ħalq jew fil-ġilda
- tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlits (jidher fit-testijiet tad-demmm)
- riskju akbar ta' tnixxija ta' demmm
- tnaqqis f'ċelloli bojod tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjonijiet (jidher fit-testijiet tad-demmm)
- deidrazzjoni
- livelli baxxi ta' manjeżju fid-demmm (jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- sentimenti ta' inkwiet jew ta' biża', aġitazzjoni
- tgħažziż tas-snien
- telf tal-bilanċ
- diffikultà biex tiċċaqlaq
- itik ħass ħażin jew thossok li kważi se jtik ħass ħażin
- telf parzjali tas-smiġh
- żanżin fil-widnejn
- vista mċajpra
- zieda fir-rata tal-qalb
- dwejjaq fl-istonku
- tibdil fil-mod kif tipporga s-soltu
- ħalq xott
- rifluss tal-aċidu jew hruq ta' stonku
- thossok tifga jew sensazzjoni li tirremetti
- pressjoni għolja tad-demmm
- twaqqiġh tax-xagħar
- raxx tal-ġilda, simili għall-akne
- ġilda xotta
- uġiġh fil-ġogi
- uġiġh fid-dahar
- dgħufija, sensittività jew uġiġh fil-muskoli, u partikolarment jekk fl-istess hin ma thossokx f'sikktek, ikollok temperatura għolja jew tgħaddi awrina skura. Dan jista' jkun ikkawżat minn kollass abnormali ta' muskoli (kundizzjoni li tissejjaħ rabdomijolisi).
- problemi biex tinxi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Varuby

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Varuby

Is-sustanza attiva hi rolapitant. Kull pillola fiha 90 mg ta' rolapitant.

L-ingredjenti l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 taħt 'Varuby fih lactose'), pregelatinised starch, microcrystalline cellulose (E460), povidone (K-30), croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide u magnesium stearate.
- Il-kisja tal-pillola: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, indigo carmine (E 132), u polysorbate 80.

Kif jidher Varuby u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli huma ta' lewn blu, imnaqqxa b'T0101 fuq naħa u 100 fuq in-naħa l-oħra.

Pakkett ta' żewġ pilloli f'folja tal-polyvinyl chloride/polychlorotrifluoroethylene/fejl tal-aluminju għal żewġ pilloli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifatturi

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
L-Olanda

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenveen
L-Olanda

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

Għal kull taħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

TESARO BIO SPAIN S.L.U.,
SUCURSAL EM PORTUGAL
☎ +351 21 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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>