

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Varuby 90 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 90 mg ролапитант (rolapitant) (като хидрохлорид монохидрат)

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 230 mg лактоза (като монохидрат) на доза (две таблетки).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Таблетките са сини, с вдлъбнато релефно означение „T0101“ от едната страна и „100“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на забавено гадене и повръщане, свързани със силно и умерено еметогенна противоракова химиотерапия при възрастни

Varuby се прилага като част от комбинирано лечение (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Varuby се прилага като част от схема на лечение, която включва дексаметазон и 5-HT₃ ренденторен антагонист.

180 mg (две таблетки) трябва да се приложат в рамките на 2 часа преди започването на всеки цикъл химиотерапия, но на интервали, не по-кратки от 2 седмици.

Няма лекарствено взаимодействие между ролапитант и дексаметазон, така че не се налага коригиране на дозата дексаметазон.

За предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с еметогенна противоракова терапия, се препоръчват следните схеми на лечение:

Схема на лечение при силно еметогенна химиотерапия

	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4
Varuby	180 mg перорално; в рамките на 2 часа преди химиотерапия	не се прилага		
Дексаметазон	20 mg перорално; 30 минути преди химиотерапия	8 mg перорално, два пъти дневно	8 mg перорално, два пъти дневно	8 mg перорално, два пъти дневно
5-НТ ₃ рецепторен антагонист	Стандартна доза 5-НТ ₃ рецепторен антагонист. За информация за подходящото дозиране на едновременно прилагания 5-НТ ₃ рецепторен антагонист вижте кратката характеристика на продукта.	не се прилага		

Схема на лечение при умерено еметогенна химиотерапия

	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4
Varuby	180 mg перорално; в рамките на 2 часа преди химиотерапия	не се прилага		
Дексаметазон	20 mg перорално; 30 минути преди химиотерапия	не се прилага		
5-НТ ₃ рецепторен антагонист	Стандартна доза 5-НТ ₃ рецепторен антагонист. За информация за подходящото дозиране на едновременно прилагания 5-НТ ₃ рецепторен антагонист вижте кратката характеристика на продукта.	За информация за подходящото дозиране на едновременно прилагания 5-НТ ₃ рецепторен антагонист вижте кратката характеристика на продукта.		

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Данните от употреба при пациенти на възраст 75 и повече години са ограничени. При тези пациенти Varuby трябва да се използва с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Данните за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са ограничени, а за пациенти в терминален стадий на бъбречна болест, които са на хемодиализа, липсват данни. При тези пациенти Varuby трябва да се използва с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Липсват данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. При тези пациенти Varuby трябва да се използва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ролапитант при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Приложение в комбинация с жълт кантарион (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане

Липсват данни за пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). При тези пациенти Varuby трябва да се използва с повишено внимание. Ако употребата не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции към Varuby (вж. точка 4.8).

Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане

Данните за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са ограничени (вж. точка 5.2). При тези пациенти Varuby трябва да се използва с повишено внимание. Ако употребата не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции към Varuby (вж. точка 4.8).

Взаимодействия

Varuby не се препоръчва при пациенти, при които се налага хронично приложение на силни (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, ензалутамид, фенитоин) или умерени ензимни индуктори (напр. ефавиренц, рифабутин) (вж. точка 4.5).

Ефикасността и безопасността на ролапитант при едновременна употреба с друг NK₁ рецепторен антагонист (напр. апрепитант и комбинация от нетупитант и палоносетрон хидрохлорид) все още не са установени и поради тази причина не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.5).

Лактоза

Varuby съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на Varuby върху фармакокинетиката на други активни вещества

Субстрати на CYP2D6

Ролапитант е умерен инхибитор на CYP2D6. Повишаването на плазмените концентрации на субстрати на CYP2D6 може да доведе до потенциални нежелани реакции. 3-кратно увеличаване на експозицията на декстрометорфан, субстрат на CYP2D6, е наблюдавано 7 дни след прилагане на единична перорална доза ролапитант и може да трае по-дълго.

Поради тази причина трябва да се подхожда с повишено внимание, когато ролапитант се прилага в комбинация с лекарствен продукт, който се метаболизира от CYP2D6, особено

лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец (напр. пропafenон, тамоксифен, метопролол, използван при сърдечна недостатъчност, тиоридазин, пимозид).

Субстрати на UGT1A1 и UGT2B7 (напр. съответно иринотекан и морфин)

Ролапитант умерено инхибира UGT1A1 и UGT2B7 *in vitro*. Следователно не може да се изключи потенциално взаимодействие, свързано с инхибирането на тези UGT ензими в червата.

Субстрати на BCRP

Ролапитант е инхибитор на протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast-Cancer-Resistance Protein, BCRP). Повишаването на плазмените концентрации на субстрати на BCRP (напр. метотрексат, иринотекан, топотекан, митоксантрон, розувастатин, сулфасалазин, доксорубин, бендамустин) може да доведе до потенциални нежелани реакции. Едновременното приложение на единична доза 180 mg ролапитант със сулфасалазин, субстрат на BCRP, води до приблизително 2-кратно увеличаване на C_{max} и AUC на сулфасалазин. Ако употребата на комбинацията не може да се избегне, трябва да се провежда клинично и биологично наблюдение за нежелани реакции към едновременно прилагания лекарствен продукт. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза розувастатин.

Субстрати на P-gp

Ролапитант е инхибитор на P-гликопротеина (P-gp). При прилагане на единична доза 180 mg ролапитант са наблюдавани 70 % увеличаване на C_{max} и 30 % увеличаване на AUC на дигоксин, субстрат на P-gp. Поради тази причина, когато ролапитант се прилага в комбинация с дигоксин или други субстрати на P-gp (напр. дабигатран или колхицин) и по-специално при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва да се провежда клинично наблюдение за нежелани реакции и, ако е възможно, биологично наблюдение.

Субстрати на OATP1B1 и 1B3

In vitro проучванията дават основания да се счита, че не се очаква ролапитант да инхибира OATP1B1 при клинично значими концентрации и ролапитант не е инхибитор на OATP1B3 при тестваните концентрации до 20 μ M.

Субстрати на OAT1

In vitro, ролапитант не е инхибитор на OAT1 при тестваните концентрации до 20 μ M.

Субстрати на CYP3A4

In vivo не се очаква ролапитант да демонстрира ефект на инхибиране или индукция по отношение на CYP3A4. Приложението на единична доза 180 mg ролапитант не оказва значими ефекти върху фармакокинетиката на мидазолам в сравнение със самостоятелно прилаган перорален мидазолам в доза 3 mg на ден 1, ден 8 и ден 11.

Ондансетрон

Ролапитант не оказва значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, приложен интравенозно едновременно с единична доза 180 mg доза ролапитант в един и същи ден.

Дексаметазон

Ролапитант не оказва значими ефекти върху фармакокинетиката на дексаметазон, когато дексаметазон се прилага перорално на ден 1 до 3 след едновременно приложена единична доза 180 mg ролапитант на ден 1.

Други CYP

Не се очаква значимо взаимодействие със следните лекарствени продукти, когато се прилагат с единична доза 180 mg ролапитант на ден 1 и без ролапитант на ден 8: репаглинид 0,25 mg (субстрат на CYP2C8), ефавиренц 600 mg (субстрат на CYP2B6), толбутамид 500 mg (субстрат на CYP2C9) или омепразол 40 mg (субстрат на CYP2C19).

Ролапитант няма ефект върху фармакокинетиката на кофеина (субстрат на CYP1A2) при приложение на перорална доза 200 mg кофеин с единична доза 180 mg ролапитант на ден 1 и без ролапитант на ден 8 и ден 15.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на Varuby

Ензимни индуктори

Едновременното приложение на рифампицин, силен ензимен индуктор, значително понижава системната експозиция на ролапитант и на активния му метаболит. При прилагане на 600 mg рифампицин веднъж дневно в продължение на 7 дни преди и 7 дни след приложението на единична доза 180 mg ролапитант средната му AUC се понижава с 87 %, а на активния му метаболит с 89 %, в сравнение със самостоятелно прилаган ролапитант. Varuby не се препоръчва при пациенти, при които се налага хронично приложение на силни индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, ензалутамид, фенитоин) (вж. точка 4.4).

Ефектът на умерените индуктори (напр. ефавиренц, рифабутин) не е установен. Поради тази причина не се препоръчва употребата на ролапитант при пациенти, на които вече се прилага умерен индуктор (вж. точка 4.4).

Поради силния си индуциращ ефект, жълтият кантарион е противопоказан при употреба на ролапитант (вж. точка 4.3).

Инхибитори на CYP3A4

При приложение на кетоназол, силен инхибитор на CYP3A4, с ролапитант не се наблюдава клинично значим ефект. Съпътстващото приложение на 400 mg кетоназол веднъж дневно в продължение на 21 дни, последвано от 90 mg доза ролапитант, не повлиява в значима степен C_{max} на ролапитант, но AUC се увеличава с 21 %. Не се очаква това взаимодействие да е клинично значимо.

Други взаимодействия

Ефикасността и безопасността на ролапитант при едновременна употреба с друг NK₁ рецепторен антагонист (напр. апрепитант и комбинация от нетупитант и палоносетрон хидрохлорид) все още не са установени и поради тази причина не се препоръчва едновременно приложение (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ролапитант при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенни или ембриофетални ефекти. При проучване на пре- и постнаталното развитие с прилагане на доза, еквивалентна на половината от препоръчителната доза при хора, има намалена памет при женските малки, демонстрирана при тест с лабиринт, и намалено телесно тегло при малките (вж. точка 5.3). Varuby не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е изрично необходимо.

Кърмене

Няма данни за наличието на ролапитант в кърмата. Демонстрирано е наличие на ролапитант в кърмата при пероралното му приложение при женски плъхове с лактация. Не се препоръчва да се кърми по време на лечение с Varuby.

Фертилитет

Ролапитант не повлиява фертилитета или общата репродуктивна функция на мъжки плъхове. В проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при женски плъхове се наблюдава понижаване на броя на жълтите тела и точките на имплантиране (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Varuby повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прилагане на ролапитант е възможно да се появят замайване и умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Над 4 375 пациенти са лекувани с Varuby или с лекарствен продукт за сравнение в клинични проучвания от фаза 1, 2 и 3. Общо 2 798 участници са получавали ролапитант перорално в някаква доза, включително 1 567 участници в проучвания за предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане (ПХГП).

Най-честите нежелани реакции са умора (1,9 %) и главоболие (1,5 %). Профилът на безопасност при удължавания с многократни цикли на проучванията за силно и умерено еметогенна химиотерапия с продължителност до 6 цикъла на химиотерапия е подобен на профила, наблюдаван при цикъл 1.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции се наблюдават при сборен анализ на данни от проучвания за силно еметогенна химиотерапия (СЕХ) и умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ).

Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Нежелани реакции по системо-органен клас			
Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		гъбична инфекция в устата	кандидоза орална кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система		неутропения	понижена стойност на международно нормализирано съотношение левкопения намален брой на неутрофилите тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		понижен апетит	обезводняване хипомагнезиемия
Психични нарушения		инсомния	тревожност бруксизъм
Нарушения на нервната система	главоболие	замайване нарушено внимание дисгеузия сомноленция	нарушение в равновесието двигателно нарушение синкоп
Нарушения на ухото и			хипакузис

Нежелани реакции по системо-органен клас			
Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
лабиринта			тинитус
Нарушения на очите			замъглено зрение
Сърдечни нарушения			ускорен сърдечен ритъм
Стомашно-чревни нарушения	запек	диария диспепсия гадене абдоминална дистензия коремна болка стоматит	абдоминален дискомфорт промяна в ритъма на дефекация сухота в устата гастрозофагеална рефлуксна болест позиви за повръщане
Съдови нарушения			хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		хълцане	диспнея
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			алопеция ангиоедем акнеiformен дерматит суха кожа
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		миалгия	артралгия болка в гърба мускулна слабост рабдомиолиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	астения	нарушение в походката

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози ролапигант до 720 mg са прилагани в клинични проучвания без опасения за безопасността. В случай на предозиране приложението на лекарствения продукт трябва да се преустанови и трябва да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичното действие на ролапигант, медикаментозното индуциране на повръщане може да се окаже неэффективно. Не са провеждани проучвания при диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиеметици и лекарства против гадене, други антиеметици, АТС код: A04AD14

Механизъм на действие

Ролапигант е селективен антагонист на рецепторите за субстанция P при хора /неврокинин 1 (NK₁).

Клинична ефикасност и безопасност

Силно еметогенна химиотерапия (СЕХ) на базата на цисплатин

Проучване 1 и проучване 2 (СЕХ)

В две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, паралелногрупово, контролирани клинични проучвания (проучване 1 и проучване 2) на схема на лечение с ролапигант (180 mg ролапигант, 10 µg/kg интравенозно прилаган гранисетрон и 20 mg перорално прилаган дексаметазон) е сравнявана с контролна терапия (плацебо, 10 µg/kg интравенозно прилаган гранисетрон и 20 mg перорално прилаган дексаметазон) на ден 1 при пациенти на химиотерапия, включваща цисплатин ≥ 60 mg/m². На ден 2 до ден 4 пациентите получават 8 mg дексаметазон перорално, два пъти дневно. Лекарствените продукти за проучването са прилагани преди химиотерапията на ден 1 на следните интервали: ролапигант (1 до 2 часа преди), гранисетрон и дексаметазон (30 минути преди).

В проучване 1 и проучване 2 общо 1 087 пациенти са рандомизирани за схема на лечение с ролапигант (N = 544) или за контролна терапия (N = 543). 1 070 пациенти са включени в оценката на ефикасността, от които 37 % са жени, а 63 % са мъже. От 1 070-те пациенти 26 % са над 65-годишна възраст, а 3 % са над 75-годишна възраст.

Първичната крайна точка и в двете проучвания е пълен отговор (дефиниран като липса на еметични епизоди и липса на прилагане на спасителен лекарствен продукт) през фазата на забавен ефект (> 24 до 120 часа) на предизвикани от химиотерапията гадене и повръщане. Оценени са и следните предварително набелязани крайни точки: пълен отговор през фазата на остър ефект (0 до 24 часа) и през общата фаза (0 до 120 часа), липса на емеzis през всяка от фазите на ПХГП, без значително гадене през всяка от фазите на ПХГП и времето до първи епизод на емеzis или употреба на спасителен лекарствен продукт.

Резултатите са оценени за всяко проучване поотделно и за двете проучвания заедно. Резултатите от проучване 1, резултатите от проучване 2, както и обобщените ключови резултати от комбинирания анализ са представени в таблица 1 по-долу.

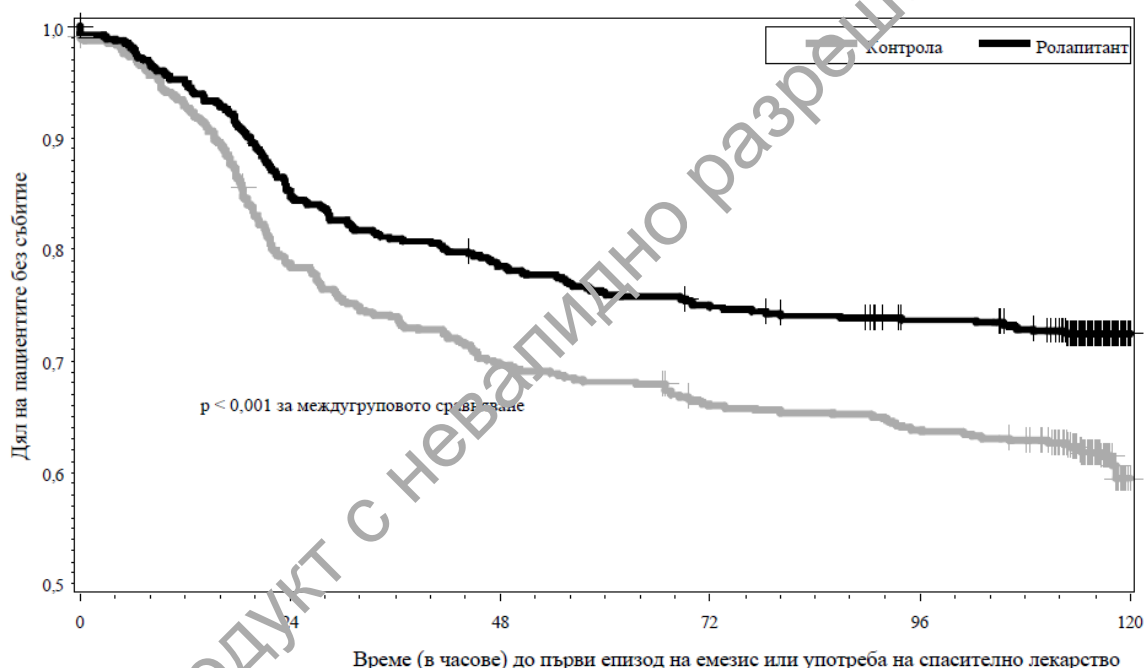
Крайни точки за ефикасност ^a	СЕХ - проучване 1			СЕХ - проучване 2			Комбинирани резултати от проучвания 1 и 2		
	Ролапигант (N = 264) стойност (%)	Контрол (N = 262) стойност (%)	P-стойност ^b	Ролапигант (N = 271) стойност (%)	Контрол (N = 273) стойност (%)	P-стойност ^b	Ролапигант (N = 535) стойност (%)	Контрол (N = 535) стойност (%)	P-стойност ^b
Пълен отговор									
забавена фаза	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
остра фаза	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	НЗ	83,6	76,6	0,004
обща фаза	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	НЗ	68,8	58,5	< 0,001
Без емеzis									
остра фаза	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	НЗ	86,0	78,9	0,002
забавена фаза	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
обща фаза	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	НЗ	73,1	61,7	< 0,001
Без значително гадене									
остра фаза	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	НЗ	88,2	82,6	0,009
забавена фаза	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	НЗ	74,0	66,9	0,011
обща фаза	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	НЗ	72,1	65,4	0,017

Таблица 1: Дял на пациентите с отговор, получаващи химиотерапия с цисплатин, по лечебна група и фаза (резултати за СЕХ от проучване 1 и проучване 2 поотделно)

Крайни точки за	СЕХ - проучване 1	СЕХ - проучване 2	Комбинирани резултати от проучвания 1 и 2
^a Първичната крайна точка е пълен отговор през фазата на забавен ефект. Забавена фаза: > 24 до 120 часа след прилагане на лечението с цисплатин; остра фаза: 0 до 24 часа след прилагане на лечението с цисплатин; обща фаза: 0 до 120 часа след прилагане на лечението с цисплатин			
^b Некоригираните Р-стойности са получени чрез теста на Cochran-Mantel-Haenszel със стратифициране по пол.			
^c Некоригираните Р-стойности са получени чрез теста на Cochran-Mantel-Haenszel със стратифициране по проучване и по пол.			
НЗ = незначима стойност (p > 0,05)			
*Незначима стойност след прилагане на мултипликационен анализ с предварително коригиране.			

Изчисленото време до първи епизод на емезис при анализа на комбинираните данни е представено графично чрез кривата на Kaplan-Meier на **Фигура 1**.

Фигура 1: Крива на Kaplan-Meier за дял на пациентите без емезис или употреба на спасително лекарство (комбинирани резултати от проучване 1 и проучване 2 - СЕХ)



Умерено еметогенна химиотерапия и комбинации от антрациклин и химиотерапия с циклофосфамид

Проучване 3 (VEX)

В проучване 3, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово, контролирано клинично проучване на умерено еметогенна химиотерапия, схема на лечение с ролапитант (180 mg ролапитант, 2 mg перорално прилаган гранисетрон и 20 mg перорално прилаган дексаметазон) е сравнявана с контролна терапия (плацебо, 2 mg перорално прилаган гранисетрон и 20 mg перорално прилаган дексаметазон) в ден 1 при пациенти на умерено еметогенна химиотерапия, при която на 53 % от пациентите е прилагана комбинация от антрациклин и циклофосфамид (АС). В ден 2 до ден 3 пациентите получават 2 mg гранисетрон перорално, веднъж дневно. Лекарствените продукти за проучването се прилагат преди химиотерапията в ден 1 на следните интервали: ролапитант (1 до 2 часа преди), гранисетрон и дексаметазон (30 минути преди). При създаването на дизайна на това проучване, химиотерапевтичните схеми с АС са считани за умерено еметогенни. Според последните

актуализирани препоръки тези схеми са силно еметогенни. 30 % от пациентите са получавали лечение с карбоплатин по време на цикъл 1.

Общо 1 369 пациенти са рандомизирани за лечебна схема с ролапитант (n = 684) или за контролна терапия (n = 685). Общо 1 332 пациенти са включени в оценката на ефикасността, от които 80 % са жени, а 20 % са мъже. От тези 1 332 пациенти 28 % са над 65-годишна възраст, а 6 % са над 75-годишна възраст. От тези 1 332 пациенти 629 са получавали химиотерапия без АС.

Първичната крайна точка е пълен отговор (дефиниран като липса на еметични епизоди и липса на прилагане на спасителен лекарствен продукт) през фазата на забавен ефект (> 24 до 120 часа) на предизвикани от химиотерапия гадене и повръщане. Оценени са и следните предварително набелязани крайни точки: пълен отговор през фазата на остър ефект (0 до 24 часа) и през общата фаза (0 до 120 часа), липса на емезис през всяка от фазите на ПХГП, без значително гадене през всяка от фазите на ПХГП и времето до първи епизод на емезис или употреба на спасителен лекарствен продукт.

Обобщени данни от резултатите от проучването за УЕХ (проучване 3) са представени в таблица 2 по-долу. Обобщени данни от резултатите в подгрупите на лечение съответно с АС и без АС са представени в таблица 3.

Таблица 2: Дял на пациентите с отговор, които са на умерено еметогенна химиотерапия, по лечебна група и фаза			
	Проучване 3 - УЕХ		
	Ролапитант (N = 666) стойност (%)	Контрола (N = 666) стойност (%)	Р-стойност ^б
Крайни точки за ефикасност^а			
Пълен отговор			
забавена фаза	71,3	61,6	< 0,001
остра фаза	83,5	80,3	НЗ
обща фаза	68,6	57,8	< 0,001*
Без емезис			
остра фаза	87,8	84,5	НЗ
забавена фаза	80,5	69,8	< 0,001*
обща фаза	78,7	65,3	< 0,001*
Без значително гадене (максимална стойност от оценката по VAS < 25 по скала от 0 - 100)			
остра фаза	82,1	84,7	НЗ
забавена фаза	72,7	69,4	НЗ
обща фаза	70,6	66,5	НЗ
^а Първичната крайна точка е пълен отговор през фазата на забавен ефект. Остра фаза: 0 до 24 часа след прилагане на химиотерапия с АС или без АС; забавена фаза: > 24 до 120 часа след прилагане на химиотерапия с АС или без АС; обща фаза: 0 до 120 часа след прилагане на химиотерапия с АС или без АС ^б Некоригираните Р-стойности са получени чрез теста на Cochran-Mantel-Haenszel със стратифициране по пол. НЗ = незначима стойност (p > 0,05) *Незначима стойност след прилагане на мултипликационен анализ с предварително коригиране.			

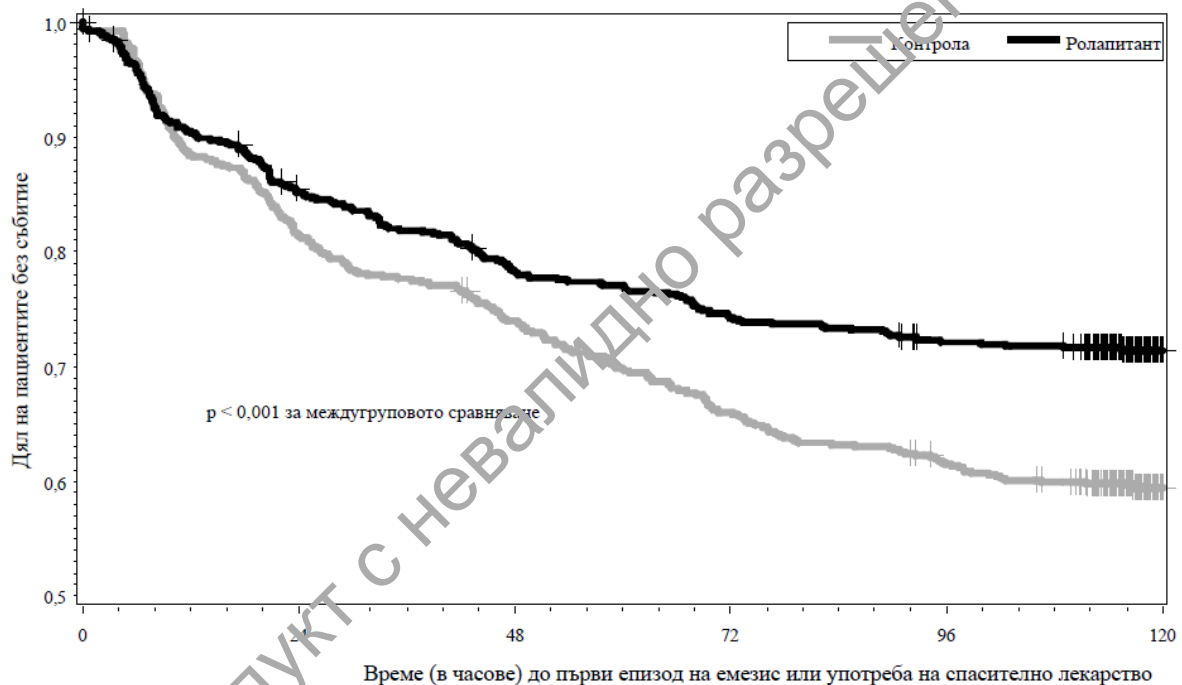
Таблица 3: Дял на пациентите с пълен отговор, които са на химиотерапия със или без АС

Пълен отговор	Ролапитант	Контрола	Р-стойност ^a
Без АС	N = 322	N = 307	
забавена фаза	76,1	63,8	< 0,001
остра фаза	90,7	84,4	0,016
обща фаза	74,8	61,2	< 0,001
АС	N = 344	N = 359	
забавена фаза	66,9	59,6	0,047
остра фаза	76,7	76,9	НЗ
обща фаза	62,8	54,9	0,033

^a Некоригираните Р-стойности са получени чрез теста на Cochran-Mantel-Haenszel.
НЗ = незначима стойност (p > 0,05)

Изчисленото време до първи епизод на емезис или употреба на спасителен лекарствен продукт при пациентите на УЕХ е представено графично чрез кривата на Kaplan-Meier на фигура 2.

Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier за дял на пациентите без емезис или употреба на спасително лекарство (проучване 3--УЕХ)



Въздействието на гаденето и повръщането върху обичайния начин на живот на пациентите е оценено с помощта на Въпросника за функционална оценка на качеството на живот при емезис (Functional Living Index - Emesis, FLIE). Делът на пациентите без въздействие върху обичайния начин на живот е по-висок в групата на Vaguby, отколкото в контролната група (УЕХ: 73,2 % спрямо 67,4 %; p = 0,027).

Възбуждение с многократни цикли: При всяко от проучванията на пациентите е давана възможност да продължат в проучване с многократни цикли до 5 допълнителни цикъла на химиотерапия, като им се прилага същото лечение, както назначеното в цикъл 1. В ден 6 до ден 8 след започване на химиотерапията пациентите са помолени да си спомнят дали са имали епизоди на повръщане, позиви за повръщане или гадене, които са попречили на нормалните им ежедневни дейности. При пациентите, които са продължили във всеки от многократните цикли, антиеметичното действие на ролапитант се запазва през последващите цикли.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ролапитант във всички подгрупи на педиатричната популация при превенция на остро и забавено гадене и повръщане, свързани с начален и повторни курсове на силно еметогенна противоракова терапия на базата на цисплатин и умерено еметогенна противоракова терапия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Ролапитант показва линейна фармакокинетика, при която увеличаването на експозициите е пропорционално на увеличаването на дозата. Ролапитант се елиминира бавно със среден терминален полуживот приблизително 7 дни. Ролапитант се елиминира главно по хепатобилиарен път и в много малка степен чрез бъбреците. Ролапитант се метаболизира от CYP3A4 до основния си активен метаболит M19. *In vitro* проучванията дават основания да се предполага, че ролапитант не е инхибитор на CYP2E1.

Абсорбция

След прилагане на единична доза 180 mg ролапитант на здрави участници на гладно, наличието на ролапитант в плазмата в измеримо количество се установява в рамките на 30 минути и пиковата плазмена концентрация (C_{max}) на ролапитант се постига след около 4 часа, а средната C_{max} е 968 ng/ml (% CV: 28 %). След прилагане на многократни перорални дози от 9 до 45 mg ролапитант веднъж дневно, кумулирането на ролапитант е почти 5-кратно.

Увеличаването на системните експозиции (C_{max} и AUC) на ролапитант е пропорционално на увеличаването на дозата ролапитант от 4,5 mg до 180 mg. При увеличаване на дозата с 4 пъти повече от препоръчителната клинична доза 180 mg, C_{max} и AUC на ролапитант се увеличават съответно 3,1 пъти и 3,7 пъти.

Абсолютната бионаличност на ролапитант е приблизително 100 %, което показва минимален ефект при първо преминаване.

Едновременното приемане на храни с високо съдържание на мазнини не повлиява в значима степен фармакокинетиката на ролапитант след приложение на 180 mg ролапитант.

Разпределение

Ролапитант е с висока степен на свързване с протеините в човешката плазма (99,8 %). При здрави участници привидният обем на разпределение (Vd/F) е 460 l, което показва висока степен на тъканно разпределение на ролапитант. При един популационен фармакокинетичен анализ на ролапитант Vd/F е 387 l при пациенти с раково заболяване.

Биотрансформация

Ролапитант се метаболизира от CYP3A4 до основния си активен метаболит M19 (С4-пирролидин-хидроксилиран ролапитант). В едно проучване на баланса на масите метаболитът M19 е основният циркулиращ метаболит. Формирането на M19 е забавено значително със средно t_{max} 120 часа (диапазон: 24-168 часа), а средният полуживот на M19 е 158 часа. Съотношението на експозиция на M19 спрямо ролапитант в плазмата е приблизително 50 %.

Елиминиране

След приложение на единични перорални дози (4,5 до 180 mg) ролапитант средният терминален полуживот ($t_{1/2}$) на ролапитант варира между 169 и 183 часа (приблизително 7 дни) и е не зависи от дозата. При един популационен фармакокинетичен анализ привидният общ клирънс (CL/F) на ролапитант при пациенти с раково заболяване е 0,96 l/час.

Ролапитант се елиминира основно по хепатобилиарен път. След приложение на единична перорална доза 180 mg [¹⁴C]-ролапитант средно 14,2 % (между 9 % и 20 %) и 73 % (между 52 % и 89 %) от дозата са открити съответно в урината и фекалиите за период от 6 седмици. При сборни проби, вземани за период от 2 седмици, 8,3 % от дозата са открити в урината главно под формата на метаболити, а 37,8 % от дозата са открити във фекалиите под формата на непроменен ролапитант. При сборната проба урина няма открит непроменен ролапитант или M19. Метаболизиращите лекарства ензими (и лекарствените транспортери), различни от СУРЗА4, които вземат участие в хепатобилиарното елиминиране на ролапитант, все още не са уточнени.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст, пол и расова/етническа принадлежност

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта, полът и расовата принадлежност нямат значимо влияние върху фармакокинетиката на Varuby. Данните от употреба при пациенти на 75 и повече години са ограничени.

Чернодробно увреждане

След прилагане на единична доза 180 mg ролапитант на пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh), фармакокинетиката на ролапитант е сравнима с тази при здрави участници. При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) средната C_{max} е с 25 % по-ниска, а средната AUC е подобна в сравнение с тази при здрави участници. Средното t_{max} за M19 е забавено до 204 часа при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение със 168 часа при здрави участници. Фармакокинетиката на Varuby не е проучвана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане

При популационни фармакокинетични анализи креатининовият клирънс (CL_{Cr}) на изходното ниво не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на ролапитант при пациенти с раково заболяване и лека (CL_{Cr}: 60 до 90 ml/мин.) или умерена степен на (CL_{Cr}: 30 до 60 ml/мин.) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с раково заболяване и нормална бъбречна функция. Информацията за ефекта при тежка степен на бъбречно увреждане е недостатъчна. Фармакокинетиката на Varuby не е проучвана при пациенти в терминален стадий на бъбречна болест, налагащ хемодиализа.

Връзка между концентрация и ефект

Степен на свързване с NK₁ рецепторите

Едно проучване с позитронно-емисионна томография (PET) на ролапитант при хора показва, че ролапитант прониква през кръвно-мозъчната бариера и се свързва с мозъчните NK₁ рецептори. Наблюдава се независимо от дозата увеличаване в средната степен на свързване с NK₁ рецепторите при дозов диапазон от 4,5 mg до 180 mg ролапитант. При плазмени концентрации на ролапитант > 15 ng/ml и 348 ng/ml степените на свързване с NK₁ рецепторите в мозъчната кора са приблизително съответно > 50 % и 90 %. При доза 180 mg ролапитант средната степен на свързване с NK₁ рецепторите в мозъчната кора е по-висока от 90 % за най-малко 120 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност, тератогенен потенциал и канцерогенен потенциал.

Механизмът на значителната разлика между полуживотите, наблюдавани при плъх и маймуна (6-8 часа) и при човек (7 дни), все още не е изяснен.

При гризачи ролапигант е тестван в проучвания за перорална токсичност при многократно прилагане за период до 26 седмици и черният дроб, щитовидната жлеза, бъбреците, епидидима и матката са идентифицирани като прицелни органи. В едно тримесечно проучване при плъхове при едно животно се наблюдават клонични конвулсии при 125 mg/kg/ден (приблизително 6 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на телесна повърхност). В едно едномесечно проучване при маймуни конвулсии се наблюдават при 60 mg/kg/ден (приблизително 5,8 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на телесна повърхност). Значението на тези данни за конвулсии при хората е неизвестно.

В едно проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при женски плъхове ролапигант хидрохлорид, прилаган като перорална доза, еквивалентна на 9 mg/kg на ден като свободна база (приблизително 0,5 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на телесна повърхност), причинява преходно намаляване в наддаването на телесно тегло на майката и увеличаване на случаите на пре- и постимплантационна загуба. При доза, еквивалентна на 4,5 mg/kg на ден като свободна база (приблизително 0,2 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на телесна повърхност), има намаляване на броя на жълтите тела и точките на имплантиране.

При проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове токсичността за майките е видно от смъртни/морибундни случаи, намалено телесно тегло и намалена консумация на храна, пълна загуба на потомството, удължено раждане, намалена продължителност на бременността и увеличен брой неотчетени точки на имплантиране при доза, еквивалентна на 22,5 mg/kg на ден като свободна база (приблизително 1,2 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на телесна повърхност). При тази доза ефектите върху потомството включват намалена постнатална преживяемост и намалено телесно тегло, и намалено наддаване на телесно тегло, и може да са свързани с наблюдаваната токсичност за майката. При прилагана на майката доза, еквивалентна на 9 mg/kg на ден на ролапигант като свободна база (приблизително 0,5 пъти препоръчителната доза при хора въз основа на телесна повърхност), има намалена памет при женските малки, демонстрирана при тест с лабиринт, и намалено телесно тегло при малките.

Въз основа на оценката на риска за околната среда ролапигант се счита за много устойчив, биокумулативен и лесно биоразградим.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетката

Лактоза монохидрат
Прежелатинизирана скорбяла
Микрокристална целулоза (E 460)
Повидон (K-30)
Кроскармелоза натрий
Колоиден силициев двуокис
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

Поливинилов алкохол
Титанов двуокис (E171)
Макрогол
Талк
Индигокармин (E 132)
Полисorbit 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Двоен блистер от поливинил хлорид/полихлортрифлуороетилен/алуминиево фолио.
Опаковка с две таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1180/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 април 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАНИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

Картонена карта тип „портфейл“, всяка съдържаща по 2 филмирани таблетки – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Varuby 90 mg филмирани таблетки
Ролапитант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 90 mg ролапитант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Единична доза = 2 таблетки

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1180/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА / ЗБУКА

VARUBY

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
MI:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Varuby 90 mg таблетки
Ролапитант (*rolapitant*)

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Varuby 90 mg филмирани таблетки Ролапитант (rolapitant)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, които са описани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Varuby и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Varuby
3. Как да приемате Varuby
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Varuby
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Varuby и за какво се използва

Какво представлява Varuby

Varuby съдържа активното вещество ролапитант.

За какво се използва Varuby

Varuby се използва при възрастни с раково заболяване за предотвратяване на гадене или повръщане по време на противораково лечение с химиотерапия.

Как действа Varuby

Химиотерапията може да бъде причина организмът да произвежда т. нар. „субстанция Р“. Субстанция Р се свързва с нервни клетки в центъра за повръщане на мозъка и това Ви кара да изпитвате гадене или да повръщате. Ролапитант, активното вещество във Varuby, блокира свързването на субстанцията Р с нервните клетки и това помага да се предотвратят гаденето и повръщането.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Varuby

Не приемайте Varuby:

- ако сте алергични към ролапитант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате билково лекарство с жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използвано за лечение на депресия и проблеми със съня (вж. точка 2 в „Други лекарства и Varuby“).

Ако не сте сигурни, консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство:

- ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми
- ако се налага да приемате определени лекарства, които може да намалят ефективността на Varuby, като:
 - рифампицин за лечение на туберкулоза и други инфекции
 - карбамазепин за лечение на епилепсия и неврогенна болка
 - фенобарбитал за лечение на епилепсия
 - ензалутамид за лечение на рак на простатната жлеза
 - фенитоин за лечение на епилепсия
 - ефавиренц за лечение на човешки имунодефицитен вирус (ХИВ)
 - рифабутин за лечение на туберкулоза и други инфекции
 - други лекарства, които съдържат антагонист на рецептора за NK₁, като апрепитант и комбинация от нетупитант и палоносетрон хидрохлорид (за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с противоракова химиотерапия) (вижте точка 2 в „Други лекарства и Varuby“)

Деца и юноши

Varuby не трябва да се приема от деца или юноши под 18-годишна възраст, тъй като все още не е проучван при тази група.

Други лекарства и Varuby

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Varuby може да повлияе на действието на други лекарства. Тези лекарства са:

- пропафенон, (използван за лечение на неравномерен или нарушен сърдечен ритъм)
- тамоксифен (използван за лечение на рак на гърдата)
- метопролол (използван за лечение на високо кръвно налягане и сърдечни заболявания)
- тиоридазин (използван за лечение на психични заболявания като шизофрения)
- пимозид (използван за лечение на психични заболявания като шизофрения)
- морфин (използван за лечение на умерена до силна болка)
- метотрексат (използван за лечение на рак, псориазис и ревматоиден артрит)
- иринотекан (използван за лечение на рак)
- топотекан (използван за лечение на рак)
- митоксантрон (използван за лечение на рак)
- сулфасалазин (използван за лечение на чревно заболяване и ревматоиден артрит)
- доксорубицин (използван при противоракова химиотерапия)
- бендамустин (използван при лечение на левкемия)
- дигоксин (използван за лечение на сърдечни заболявания)
- дабигатран (използван за предотвратяване на образуване на съсиреци в кръвта)
- колхицин (използван за лечение на подагра)
- лекарства, наречени „статици“, като например аторвастатин, флувастатин, розувастатин и симвастатин, които се използват при лечението на високи нива на мазнини (като холестерол) в кръвта
- бозентан (използван за лечение на високо кръвно налягане в белодробната артерия)
- фексофенадин (използван за лечение на симптоми на алергия)

Бременност и кърмене

Липсва информация за ефектите на това лекарство при употреба по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Не е известно дали Varuby присъства в кърмата. По тази причина не се препоръчва да се кърми по време на лечение с това лекарство. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите, преди да приемете това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Varuby повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приемане на това лекарство може да почувствате замаяване или умора. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Varuby съдържа лактоза

Всяка доза (2 таблетки) съдържа по 230 mg лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Varuby

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво количество да приемате

- Препоръчителната доза е 180 mg (две таблетки по 90 mg). Погълчайте таблетките цели с вода.
- Приемете таблетката в рамките на 2 часа преди започването на Вашия цикъл на химиотерапия.
- Може да приемате Varuby със или без храна.

Приемането на Varuby преди химиотерапия предотвратява гадене и повръщане. Не приемайте това лекарство в дните след химиотерапията, освен ако не Ви предстои друг цикъл на химиотерапия. Не приемайте Varuby повече от веднъж на всеки две седмици.

Ако сте приели повече от необходимата доза Varuby

Обичайната доза е две таблетки. Ако смятате, че може да сте приели повече от необходимата доза, незабавно кажете на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Varuby

Ако сте забравили да приемете дозата си, незабавно кажете на Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Varuby

Varuby помага за предотвратяване на гадене и повръщане, когато сте на химиотерапия. Ако не желаете да приемате лекарството, обсъдете това с Вашия лекар

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:

Сериозни нежелани реакции:

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

Ако получите симптоми на алергична реакция като внезапен задух, подуване на устните или езика, или промяна във вкуса, отичане на кожа или тъкан, или внезапна поява на обрив или висока температура, или ускорен сърдечен ритъм, **незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра**. Те ще Ви осигурят подходящото лечение.

Други нежелани реакции:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- главоболие
- запек
- чувство на умора

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- болезненост или болка в мускулите
- чувство на замайване, затруднено концентриране, липса на енергия, сънливост (сомнолентност) или трудно заспиване (инсомния)
- проблеми със стомаха, включващи стомашен дискомфорт, подуване, гадене, болка, лошо храносмилане и диария
- ниски нива на вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (наблюдават се при кръвни изследвания)
- инфекция в устата
- язви в устата
- понижен апетит
- хълцане
- слабост

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- млечница (дрождена инфекция) в устата или на кожата
- намален брой на тромбоцитите (наблюдават се при кръвни изследвания)
- увеличен риск от кървене
- намаляване на вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите (наблюдават се при кръвни изследвания)
- обезводняване
- ниски нива на магнезий в кръвта (наблюдава се при кръвни изследвания)
- чувство на тревога или страх, безпокойство
- скърцане със зъби
- загуба на равновесие
- затруднени движения
- загуба на съзнание или чувство, че ще изгубите съзнание
- частична загуба на слух
- звънене в ушите
- замъглено зрение
- укорен сърдечен ритъм
- стомашен дискомфорт
- промяна в навичките за изхождане
- сухота в устата
- стомашни киселини или парене зад гръдната кост
- гадене или чувство, че Ви се повръща
- високо кръвно налягане
- косопад
- обрив, подобен на акне
- суха кожа
- ставна болка
- болка в гърба
- мускулна слабост
- мускулна слабост, болезненост или болка, особено ако едновременно с това се чувствате неразположен(а), имате висока температура или тъмна урина. Тези симптоми може да са причинени от увреждане, свързано с патологично разпадане на мускулна тъкан (наречено рабдомиолиза).
- проблеми с ходенето

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Varuby

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Varuby

Активното вещество е ролапитант. Всяка таблетка съдържа 90 mg ролапитант.

Другите съставки са:

- Ядро на таблетката: лактоза монохидрат (вижте точка 2 под „Varuby съдържа лактоза“), пржелатинизирана скорбяла, микрокристална целулоза (E460), повидон (K-30), кроскармелоза натрий, колоиден силициев двуокис и магнезиев стеарат.
- Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов двуокис (E171), макрогол, талк, индигокармин (E 132) и полисорбат 80.

Как изглежда Varuby и какво съдържа опаковката

Таблетките са сини, с вдлъбнато релефно означение „T0101“ от едната страна и „100“ от другата страна.

Опаковка с две таблетки в двоен блистер от поливинилхлорид/полихлортрифлуороетилен/алуминиево фолио.

Притежател на разрешението за употреба

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joor Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Нидерландия

Производители

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

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

Нидерландия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +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.

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.
☎ +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

Italia

TESARO Bio Italy S.r.l.

+39 068 7501295

Κύπρος

TESARO Bio Netherlands B.V.

+44 330 3328100

Latvija

TESARO Bio Netherlands B.V.

+44 330 3328100

+44 330 3328100

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM/ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба