

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Varuby 90 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje rolapitantum 90 mg (ve formě monohydrátu hydrochloridu).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 230 mg monohydrátu laktózy v jedné dávce (dvě tablety).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tablety jsou modré, na jedné straně vyraženo „T0101“, na druhé straně „100“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence opožděné nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce a středně emetogenní protinádorovou chemoterapií.

Přípravek Varuby se podává jako součást kombinované terapie (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Přípravek Varuby se podává jako součást léčebného režimu, který zahrnuje dexametazon a antagonistu receptoru 5-HT₃.

Během dvou hodin před zahájením každého cyklu chemoterapie, ale minimálně v dvoutýdenních intervalech, je třeba podávat 180 mg (dvě tablety).

Mezi rolapitantem a dexametazonem neexistuje žádná interakce léčivých přípravků, takže není nutná žádná úprava dávkování dexametazonu.

K prevenci nevolnosti a zvracení v souvislosti s emetogenní protinádorovou chemoterapií se doporučují následující režimy:

Vysoce emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den	4. den
Varuby	180 mg perorálně; Během dvou hodin před chemoterapií	Žádná		
Dexametazon	20 mg perorálně; 30 min. před chemoterapií	8 mg perorálně dvakrát denně	8 mg perorálně dvakrát denně	8 mg perorálně dvakrát denně
Antagonista receptoru 5-HT ₃	Standardní dávka antagonisty receptoru 5-HT ₃ . Informace o vhodném dávkování viz Souhrn údajů o přípravku souběžně podávaného antagonisty receptoru 5-HT ₃ .	Žádná		

Středně emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den	4. den
Varuby	180 mg perorálně; Během dvou hodin před chemoterapií	Žádná		
Dexametazon	20 mg perorálně; 30 min. před chemoterapií	Žádná		
Antagonista receptoru 5-HT ₃	Standardní dávka antagonisty receptoru 5-HT ₃ . Informace o vhodném dávkování viz Souhrn údajů o přípravku souběžně podávaného antagonisty receptoru 5-HT ₃ .	Informace o vhodném dávkování viz Souhrn údajů o přípravku souběžně podávaného antagonisty receptoru 5- HT ₃ .		

Zvláštní skupiny pacientů:

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších osob není nutno dávku nijak upravovat. Pro pacienty ve věku 75 let a starší jsou k dispozici omezená data. Přípravek Varuby je u těchto pacientů třeba používat s opatrností (viz bod 5. 2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou či středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří podstupují hemodialýzu. U těchto pacientů je nutno přípravek Varuby používat s opatrností (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou či středně závažnou poruchou funkce jater není třeba dávku nijak upravovat. O účinku u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. U těchto pacientů je nutno přípravek Varuby používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost rolapitantu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety je třeba spolknout vcelku a zapít trochou vody, lze je užívat s jídlem nebo nalačno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

V kombinaci s třezalkou tečkovanou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2). U těchto pacientů je nutno přípravek Varuby používat s opatrností. Pokud se použití přípravku Varuby nelze vyhnout, je třeba sledovat pacienty s ohledem na výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.8).

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.2). U těchto pacientů je nutno přípravek Varuby používat s opatrností. Pokud se použití přípravku Varuby nelze vyhnout, je třeba sledovat pacienty s ohledem na výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.8).

Interakce

Přípravek Varuby se nedoporučuje používat u pacientů, kteří vyžadují chronické podávání silných (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, enzalutamid, fenytoin) nebo středně silných induktorů enzymů (např. efavirenz, rifabutin) (viz bod 4.5).

Účinnost a bezpečnost rolapitantu při souběžném použití jiného antagonisty receptoru NK₁ (např. aprepitantu a kombinace netupitantu a hydrochlorid palonosetronu) není stanovena, a proto se takové používání nedoporučuje (viz bod 4.5).

Laktóza

Přípravek Varuby obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky přípravku Varuby na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Substráty CYP2D6

Rolapitant je středně silný inhibitor CYP2D6. Zvýšené koncentrace substrátů CYP2D6 v plazmě mohou mít za následek potenciální nežádoucí účinky. Trojnásobné zvýšení expozice dextrometorfanu, substrátu CYP2D6, které může přetrvávat delší dobu bylo pozorováno 7 dní po perorálním podání jedné dávky rolapitantu.

Při kombinaci rolapitantu s léčivými přípravky metabolizovanými CYP2D6, zejména těmi, které mají úzké terapeutické rozpětí (např. propafenon, tamoxifen, metoprolol užívaný při srdečním selhání, thioridazin, pimozid), je tedy nutno postupovat s opatrností.

Substráty UGT1A1 a UGT2B7 (tj. irinotekan, resp. morfin)

Rolapitant mírně inhiboval UGT1A1 a UGT2B7 *in vitro*. Proto nelze vyloučit interakce, způsobující inhibici těchto enzymů ve střevě.

Substráty BCRP

Rolapitant je inhibitor proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP). Zvýšení koncentrací substrátů BCRP (metotrexát, irinotekan, topotekan, mitoxantron, rosuvastatin, sulfasalazin, doxorubicin, bendamustin) v plazmě může mít za následek potenciální nežádoucí účinky. Souběžné podání jediné dávky 180 mg rolapitantu se sulfasalazinem, substrátem BCRP mělo za následek přibližně dvojnásobné zvýšení C_{max} a AUC sulfasalazinu. Pokud se této kombinaci nelze vyhnout, je třeba

provádět klinické a biologické sledování výskytu nežádoucích účinků souvisejících se souběžně podávaným léčivým přípravkem. Je nutno podávat nejnižší možnou účinnou dávku rosuvastatinu.

Substráty P-gp

Rolapitant je inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). Při souběžném podání s jedinou dávkou 180 mg rolapitantu byl pozorován 70% nárůst C_{max} a 30% nárůst AUC digoxinu, substrátu P-gp. Pokud se tedy rolapitant podává v kombinaci s digoxinem nebo jinými substráty P-gp (např. dabigatranem nebo kolchicinem), a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, doporučuje se provádět klinické a pokud možno i biologické sledování výskytu nežádoucích účinků.

Substráty OATP1B1 a 1B3

In vitro studie naznačují, že rolapitant by neměl v klinicky relevantních koncentracích inhibovat OATP1B1 a rolapitant není inhibitorem OATP1B3 v testovaných koncentracích až 20 μ M.

Substráty OCT1

Při testech *in vitro* rolapitant neinhibuje OCT1 v testovaných koncentracích až 20 μ M.

Substráty CYP3A4

Nepředpokládá se, že by rolapitant měl jakýkoli inhibiční nebo indukční účinek na CYP3A4 *in vivo*. Jedna dávka 180 mg rolapitantu neměla významný vliv na farmakokinetiku midazolamu ve srovnání s perorálním podáním samotného midazolamu v dávce 3 mg 1. den, 8. den a 11. den.

Ondansetron

Rolapitant neměl významný vliv na farmakokinetiku intravenózně podávaného ondansetronu při souběžném podání jedné 180 mg dávky rolapitantu ve stejný den.

Dexametazon

Rolapitant neměl významný vliv na farmakokinetiku dexametazonu při perorálním podání dexametazonu 1. až 3. den po souběžném podání jedné 180 mg dávky rolapitantu 1. den.

Jiné CYP

U následujících léčivých přípravků se při podání s jedinou 180 mg dávkou rolapitantu 1. den a bez podání rolapitantu 8. den nepředpokládají žádné klinicky významné interakce: repaglinid 0,25 mg (substrát CYP2C8), efavirenz 600 mg (substrát CYP2B6), tolbutamid 500 mg (substrát CYP2C9) nebo omeprazol 40 mg (substrát CYP2C19).

Rolapitant nemá účinky na farmakokinetiku kofeinu (substrát CYP1A2) po perorálním podání 200 mg kofeinu s jednorázovou dávkou 180 mg rolapitantu v 1. den, a bez rolapitantu v 8. a 15. den.

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku přípravku Varuby

Induktory enzymů

Souběžné podávání rifampicinu, silného induktoru enzymů, významně snížilo systémovou expozici rolapitantu a jeho aktivního metabolitu. Při podávání 600 mg rifampicinu jednou denně po dobu 7 dnů před a po dobu 7 dnů po podání jedné 180 mg dávky rolapitantu se střední hodnota AUC snížila o 87 % a jeho aktivního metabolitu o 89 % ve srovnání s podáváním samotného rolapitantu. Přípravek Varuby se nedoporučuje podávat pacientům, kteří vyžadují dlouhodobé podávání silných induktorů (např. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, fenytoin) (viz bod 4.4).

Není stanoven účinek středně silných induktorů (např. efavirenz, rifabutin); rolapitant se tedy nedoporučuje podávat pacientům, kterým již byl podán středně silný induktor (viz bod 4.4).

Kvůli silnému indukčnímu účinku třezalky tečkované je kontraindikováno její souběžné podávání s rolapitantem (viz bod 4.3).

Inhibitory CYP3A4

Při souběžném podání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, a rolapitantu nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku rolapitantu. Souběžné podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně po dobu 21 dní po podání jedné 90 mg dávky rolapitantu významně neovlivnilo C_{max} rolapitantu, zatímco AUC se zvýšilo o 21 %. To se nepovažuje za klinicky relevantní.

Jiné interakce

Účinnost a bezpečnost přípravku rolapitant při souběžném použití jiného antagonisty receptoru NK_1 (např. aprepitantu a kombinace netupitantu a hydrochlorid palonosetronu) není stanovena, a proto se jeho používání nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání přípravku rolapitant u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní nebo embryofetální účinky. V prenatální a postnatální vývojové studii byl po podání dávky odpovídající polovině doporučené dávky pro člověka u samicích mláďat zjištěn pokles funkce paměti v bludišťovém testu a snížení tělesné hmotnosti (viz bod 5.3). Přípravek Varuby by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Neexistují žádné údaje o přítomnosti rolapitantu v lidském mateřském mléku. Rolapitant podávaný perorálně kojícím samicím potkanů byl v mléce přítomen. Kojení se během léčby přípravkem Varuby nedoporučuje.

Fertilita

Rolapitant neměl vliv na fertilitu ani celkovou reprodukční schopnost potkaních samečů. Ve studiích plodnosti samic potkana a raného embryonálního vývoje bylo pozorováno snížení počtu žlutých tělísek a míst implantace (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Varuby má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití přípravku rolapitant se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích fáze 1, 2 a 3 bylo přípravkem Varuby nebo srovnávaným přípravkem léčeno více než 4 375 pacientů. Perorálně užilo rolapitant v jakékoli dávce celkem 2 798 subjektů, včetně 1 567 subjektů ve studiích CINV (chemoterapií navozená nevolnost a zvracení).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava (1,9 %) a bolest hlavy (1,5 %). Bezpečnostní profil ve vícecyklových rozšířených studiích vysoce a středně emetogenní chemoterapie zahrnujících až 6 cyklů chemoterapie je podobný profilu zaznamenanému v cyklu 1.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V souhrnné analýze studií vysoce emetogenní chemoterapie (HEC) a středně emetogenní chemoterapie (MEC) byly pozorovány následující nežádoucí účinky.

Četnosti jsou definovány takto: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit.

Nežádoucí účinky dle třídy orgánových systémů			
Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace		Orální mykotická infekce	Kandidóza Orální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie	INR zvýšený Leukopenie Počet neutrofilů snížený Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Dehydratace Hypomagnezemie
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost Bruxismus
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať Porucha pozornosti Dysgeuzie Somnolence	Porucha rovnováhy Porucha hybnosti Synkopa
Poruchy ucha a labyrintu			Hypoakuzie Tinnitus
Poruchy oka			Rozmazané vidění
Srdeční poruchy			Srdeční frekvence zvýšená
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	Průjem Dyspepsie Nevolnost Břišní distenze Bolest břicha Stomatitida	Břišní diskomfort Změna způsobu vyprazdňování stolice Sucho v ústech Gastroezofageální reflux Pocit na zvracení
Cévní poruchy			Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Škytavka	Dyspnoe
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Alopecie Angioedém Akneformní dermatitis Suchá kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	Artralgie Bolest zad Svalová slabost Rabdomyolýza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Astenie	Poruchy chůze

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly bez jakýchkoli obav o bezpečnost použity dávky rolapitantu až do výše 720 mg. V případě předávkování je nutno léčivý přípravek vysadit a zajistit obecnou podpůrnou terapii a sledování pacienta. Vzhledem k antiemetogennímu účinku rolapitantu může snaha o vyvolání zvracení léčivým přípravkem selhat. Studie dialýzy nebyly provedeny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetika a antinauzetika, jiná antiemetika, ATC kód: A04AD14

Mechanismus účinku

Rolapitant je selektivní antagonist receptorů pro neurokinin 1 (NK₁) humánní substance P.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vysoce emetogenní chemoterapie (HEC) založená na cisplatině

Studie 1 a studie 2 (HEC)

Ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích paralelních skupin (studie 1 a studie 2) byl léčebný režim rolapitantu (180 mg rolapitantu, 10 µg/kg intravenózního granisetronu a 20 mg perorálního dexametazonu) porovnáván s kontrolní léčbou (placebo, 10 µg/kg intravenózního granisetronu a 20 mg perorálního dexametazonu) 1. den u pacientů s chemoterapeutickým režimem, který zahrnoval podávání cisplatinu ≥ 60 mg/m². 2. až 4. den dostali pacienti dvakrát denně 8 mg perorálního dexametazonu. Hodnocené léčivé přípravky byly podávány 1. den před chemoterapií v následujících intervalech: rolapitant (1 až 2 hodiny předem); granisetron a dexametazon (30 minut předem).

Celkem 1087 pacientů bylo randomizováno buď do režimu s rolapitantem (N = 544), nebo do kontrolní léčebné skupiny (N = 543) ve studii 1 a studii 2; do hodnocení účinnosti bylo zahrnuto 1070 pacientů; 37 % žen a 63 % mužů. Z celkem 1070 pacientů bylo 26 % starších 65 let a 3 % starší 75 let.

Primárním cílovým ukazatelem byla v obou studiích úplná odpověď (definovaná jako absence emetických epizod a absence záchranného léčivého přípravku) v prodloužené fázi (> 24 až 120 hodin) studie nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií. Hodnoceny byly také tyto další předem specifikované cílové ukazatele: úplná odpověď v akutní fázi (0 až 24 hodin) a celé fázi (0 až 120 hodin); absence zvracení v každé fázi CINV, absence významné nevolnosti v každé fázi CINV a doba do první epizody zvracení nebo užití záchranného léčivého přípravku.

Výsledky se hodnotily v každé studii jednotlivě a pak pro tyto 2 studie dohromady. Jednotlivé výsledky studií 1 a 2, jakož i shrnutí nejdůležitějších výsledků z kombinované analýzy jsou uvedeny níže v tabulce 1.

Tabulka 1: Podíl pacientů, kteří podstoupili chemoterapii s cisplatinou a odpovídali na léčbu, podle léčebné skupiny a fáze (studie HEC 1 a 2 – jednotlivé výsledky)

Výsledné ukazatele účinnosti ^a	Studie HEC 1			Studie HEC 2			Studie 1 a 2 v kombinaci		
	Rolapitant (N = 264) Podíl (%)	Kontrolní skupina (N = 262) Podíl (%)	Hodnota P ^b	Rolapitant (N = 271) Podíl (%)	Kontrolní skupina (N = 273) Podíl (%)	Hodnota P ^b	Rolapitant (N = 535) Podíl (%)	Kontrolní skupina (N = 535) Podíl (%)	Hodnota P ^c
Úplná odpověď^d									
Opožděná	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akutní	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Celková	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Bez zvracení									
Akutní	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Opožděná	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Celková	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
Bez významné nevolnosti									
Akutní	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Opožděná	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Celková	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

^a Primárním cílovým ukazatelem byla úplná odpověď v opožděné fázi. Opožděná fáze: > 24 až 120 hodin po léčbě cisplatinou; Akutní fáze: 0 až 24 hodin po léčbě cisplatinou; Celková fáze: 0 až 120 hodin po léčbě cisplatinou

^b Neupravené hodnoty P jsou získávány z Cochran-Mantel Haenszelova testu, stratifikace podle pohlaví.

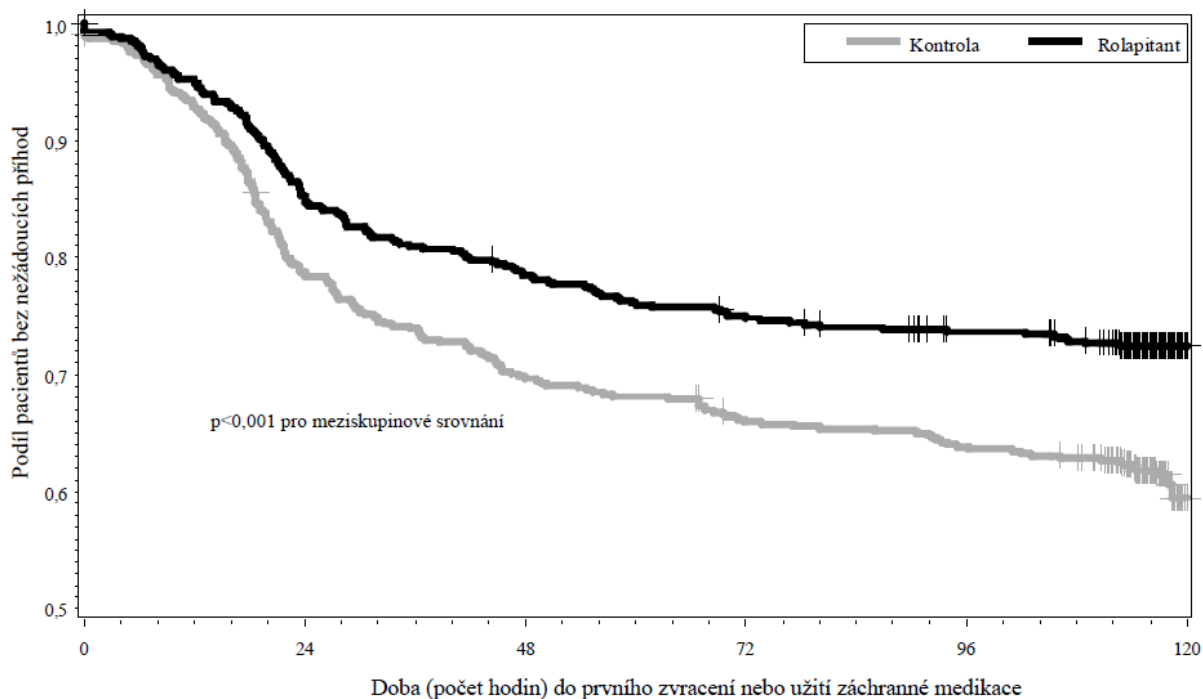
^c Neupravené hodnoty P jsou získávány z Cochran-Mantel Haenszelova testu, stratifikace podle studie a pohlaví.

N.S. = statisticky nevýznamné (p > 0,05)

* Statisticky nevýznamné po použití předem specifikované úpravy multiplicity.

Odhadovaná doba do prvního zvracení v kombinované analýze je zobrazena pomocí Kaplan-Meierova diagramu na Obrázku 1.

Obrázek 1: Kaplan-Meierův diagram podílu pacientů bez případů zvracení nebo použití záchranné medikace (kombinovaná data studií HEC 1 a 2)



Studie 3 (MEC)

Ve studii 3, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii paralelních skupin (u středně emetogenní chemoterapie) byl léčebný režim rolapitantu (180 mg rolapitantu, 2 mg perorálního granisetronu a 20 mg perorálního dexametazonu) porovnáván s kontrolní léčbou (placebo, 2 mg perorálního granisetronu a 20 mg perorálního dexametazonu) 1. den u pacientů se středně emetogenním chemoterapeutickým režimem, který zahrnoval kombinované podávání antracyklinu a cyklofosfamidu (AC) u 53 % pacientů. Den 2. až 3. dostali pacienti jednou denně 2 mg perorálního granisetronu. Hodnocené léčivé přípravky byly podávány 1. den před chemoterapií v následujících intervalech: rolapitant (1 až 2 hodiny předem); granisetron a dexametazon (30 minut předem). V době, kdy byla studie navržena, byly chemoterapie obsahující AC považovány za středně emetogenní. Podle nejnovějších směrnic jsou tyto léčebné režimy považovány za vysoce emetogenní. Procentuální podíl pacientů, kteří v 1. cyklu dostávali karboplatinu, činil 30 %.

Celkem 1369 pacientů bylo randomizováno buď do skupiny léčené rolapitantem (n = 684), nebo do kontrolní skupiny (n = 685). Do hodnocení účinnosti bylo zahrnuto 1332 pacientů, 80 % žen a 20 % mužů. Z těchto 1332 pacientů bylo 28 % pacientů starších 65 let a 6 % starších 75 let. Z těchto 1332 pacientů jich 629 podstoupilo jinou chemoterapii než AC.

Primárním cílovým ukazatelem byla úplná odpověď (definovaná jako absence emetických epizod a absence záchranného léčivého přípravku) v opožděné fázi (> 24 až 120 hodin) studie nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií. Hodnoceny byly také tyto další předem specifikované cílové ukazatele: úplná odpověď v akutní fázi (0 až 24 hodin) a celkové fázi (0 až 120 hodin); absence zvracení v každé fázi CINV, absence významné nevolnosti v každé fázi CINV a doba do první epizody zvracení nebo užití záchranného léčivého přípravku.

Souhrn výsledků studie MEC (studie 3) je uveden níže v tabulce 2. Souhrn výsledků podskupin léčených AC a jiným typem chemoterapie je uveden v tabulce 3.

Tabulka 2: Podíl pacientů, kteří podstoupili středně emetogenní chemoterapii a odpovídali na léčbu, podle léčebné skupiny a fáze			
	Studie 3 – MEC		
	Rolapitant (N = 666) Podíl (%)	Kontrolní skupina (N = 666) Podíl (%)	Hodnota P^b
Výsledné ukazatele účinnosti ^a			
Úplná odpověď			
Opožděná	71,3	61,6	< 0,001
Akutní	83,5	80,3	N.S.
Celková	68,6	57,8	< 0,001*
Bez zvracení			
Akutní	87,8	84,5	N.S.
Opožděná	80,5	69,8	< 0,001*
Celková	78,7	65,3	< 0,001*
Bez významné nevolnosti (maximální VAS < 25 na stupnici 0–100)			
Akutní	82,1	84,7	N.S.
Opožděná	72,7	69,4	N.S.
Celková	70,6	66,5	N.S.

Tabulka 2: Podíl pacientů, kteří podstoupili středně emetogenní chemoterapii a odpovídali na léčbu, podle léčebné skupiny a fáze

Studie 3 – MEC	
^a Primárním cílovým ukazatelem byla úplná odpověď v opožděné fázi. Akutní fáze: 0 až 24 hodin po AC nebo jiném druhu chemoterapie; Opožděná fáze: > 24 až 120 hodin po AC nebo jiném druhu chemoterapie; Celková fáze: 0 až 120 hodin po AC nebo jiném druhu chemoterapie ^b Neupravené hodnoty P jsou získávány z Cochran-Mantel Haenszelova testu, stratifikace podle pohlaví. N.S. = statisticky nevýznamné ($p > 0,05$) * Statisticky nevýznamné po předem specifikované úpravě multiplicity.	

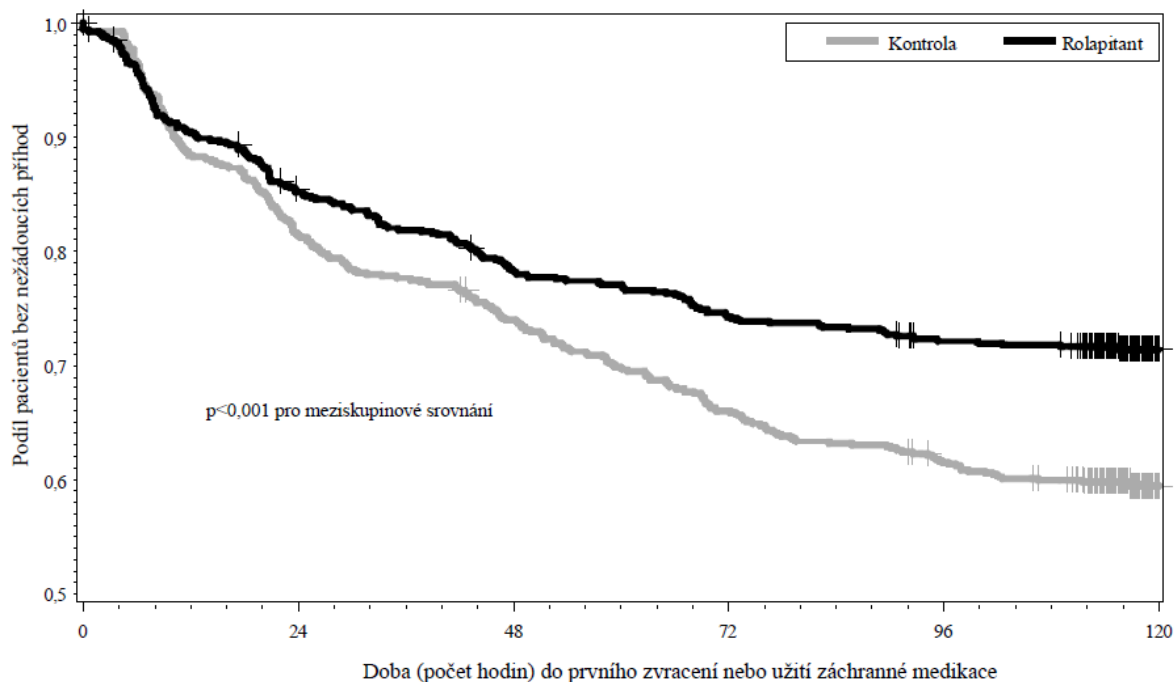
Tabulka 3: Podíl pacientů, kteří podstoupili AC nebo jinou chemoterapii a dosáhli úplné odpovědi

Úplná odpověď ^b	Rolapitant	Kontrolní skupina	Hodnota P ^a
Jiná než AC	N = 322	N = 307	
Opožděná	76,1	63,8	< 0,001
Akutní	90,7	84,4	0,016
Celková	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Opožděná	66,9	59,6	0,047
Akutní	76,7	76,9	N.S.
Celková	62,8	54,9	0,033

^a Neupravené hodnoty P jsou získávány z Cochran-Mantel Haenszelova testu.
 N.S. = statisticky nevýznamné ($p > 0,05$)

Odhadovaná doba do prvního zvracení nebo použití záchranného léčivého přípravku u pacientů léčených v režimu MEC je znázorněna pomocí Kaplan-Meierova diagramu na obr. 2.

Obrázek 2: Kaplan-Meierův diagram podílu pacientů bez případů zvracení nebo použití záchranné medikace (studie 3 – MEC)



Vliv nevolnosti a zvracení na každodenní život pacientů byl hodnocen pomocí dotazníku Functional Living Index – Emesis (FLIE). Podíl pacientů, u nichž podávání přípravku nemělo vliv na každodenní

život, byl vyšší ve skupině, které byl podáván přípravek Varuby, než v kontrolní skupině (MEC: 73,2 % vs. 67,4 %; $p = 0,027$).

Prodloužená studie s opakovanými cykly: V každé studii měli pacienti možnost pokračovat v prodloužené studii až s 5 dalšími cykly chemoterapie ve stejném léčebném režimu, do jakého byli zařazeni v cyklu 1. 6. až 8. den po zahájení chemoterapie byli pacienti požádáni, aby si vzpomněli, zda zaznamenali nějaké epizody zvracení nebo nucení na zvracení nebo nevolnosti, které zasáhly do jejich běžného každodenního života. Antiemetický účinek rolapitantu se po dobu opakovaných cyklů udržel u pacientů, kteří pokračovali v každém z těchto dalších cyklů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem rolapitant u všech podskupin pediatrické populace při prevenci akutní a opožděné nevolnosti a zvracení v souvislosti s počátečními a opakovanými cykly vysoce emetogenní protinádorové terapie založené na cisplatině a středně emetogenní protinádorové terapie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rolapitant vykazuje lineární farmakokinetický profil s expozičními vzrůstajícími úměrně zvyšujícím se dávkám. Rolapitant se eliminuje pomalu s průměrným biologickým poločasem přibližně 7 dní. Rolapitant se eliminuje především játry/žlučí s menším přispěním ledvin. Rolapitant je metabolizován enzymem CYP3A4 za vzniku hlavního aktivního metabolitu M19. *In vitro* studie naznačují, že rolapitant není inhibitorem CYP2E1.

Absorpce

Po podání jedné 180mg dávky rolapitantu nalačno zdravým jedincům byly hladiny rolapitantu měřitelné v plazmě mezi 30 minutami a maximální plazmatickou koncentrací (C_{max}) rolapitantu, které bylo dosaženo přibližně po 4 hodinách, a střední hodnota C_{max} činila 968 ng/ml (% CV: 28 %). Po opakovaném perorálním podávání rolapitantu v dávkách 9 až 45 mg jednou denně byla kumulace rolapitantu přibližně pětinasobná.

Při zvýšení dávky rolapitantu ze 4,5 mg na 180 mg vzrostla úměrně k dávce i systémová expozice (C_{max} a AUC) rolapitantu. Při čtyřnásobném zvýšení oproti doporučené klinické dávce 180 mg vzrostly C_{max} a AUC rolapitantu 3,1krát, respektive 3,7krát.

Absolutní biologická dostupnost rolapitantu je přibližně 100 %, což ukazuje na minimální efekt prvního průchodu.

Souběžné podávání velmi tučných jídel nemělo významný vliv na farmakokinetiku rolapitantu podaného v dávce 180 mg.

Distribuce

Rolapitant je silně vázán na proteiny v lidské plazmě (99,8 %). Zdánlivý distribuční objem (V_d/F) činil u zdravých jedinců 460 l, což ukazuje na rozsáhlou distribuci rolapitantu v tkáních. V populační farmakokinetické analýze rolapitantu činil V_d/F u onkologických pacientů 387 l.

Biotransformace

Rolapitant je metabolizován enzymem CYP3A4 za vzniku hlavního aktivního metabolitu M19 (C4-pyrrolidin-hydroxylovaný rolapitant). Ve studii hmotnostní bilance byl metabolit M19 hlavním cirkulujícím metabolitem. Vznik M19 se výrazně opozdil se střední dobou t_{max} 120 hodin (rozmezí: 24–168 hodin) a střední poločas eliminace M19 činil 158 hodin. Poměr expozice M19 vůči rolapitantu činil v plazmě přibližně 50 %.

Eliminace

Po podání jednotlivých perorálních dávek (4,5 až 180 mg) rolapitantu se průměrný biologický poločas ($t_{1/2}$) rolapitantu pohyboval v rozmezí od 169 do 183 hodin (přibližně 7 dní) a byl nezávislý na dávce. V populační farmakokinetické analýze činila zdánlivá celková clearance (CL/F) rolapitantu u onkologických pacientů 0,96 l/h.

Rolapitant se eliminuje především játry/žlučí. Po podání jedné perorální 180 mg dávky [^{14}C]-rolapitantu bylo během 6 týdnů v moči a výkalech zjištěno v průměru 14,2 % (rozmezí 9 % až 20 %), respektive 73 % (rozmezí 52 % až 89 %) dávky. Ve směsných vzorcích shromažďovaných po dobu 2 týdnů bylo 8,3 % dávky zjištěno v moči především v podobě metabolitů a 37,8 % dávky bylo zjištěno ve výkalech především v podobě nezměněného rolapitantu. Ve směsném vzorku moči nebyl zjištěn nezměněný rolapitant ani M19. Enzymy metabolizující léčiva (a transportéry léčiv) jiné než CYP3A4, které se zúčastňují hepatické/biliární eliminace rolapitantu, ještě nebyly objasněny.

Farmakokinetické vlastnosti u zvláštních skupin pacientů

Věk, pohlaví a rasa/etnicita

Populační farmakokinetické analýzy naznačují, že věk, pohlaví a rasa nemají na farmakokinetické vlastnosti přípravku Varuby žádný významný dopad. U pacientů starších 75 let jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Porucha funkce jater

Po podání jedné 180 mg dávky rolapitantu pacientům s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) byly farmakokinetické vlastnosti rolapitantu srovnatelné s vlastnostmi u zdravých jedinců. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) byla průměrná hodnota C_{\max} o 25 % nižší, zatímco průměrná hodnota AUC rolapitantu byla ve srovnání s hodnotami u zdravých jedinců podobná. Střední doba t_{\max} pro M19 se u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater prodloužila až na 204 hodin ve srovnání se 168 hodinami u zdravých jedinců. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nebyly farmakokinetické vlastnosti přípravku Varuby studovány.

Porucha funkce ledvin

V populačních farmakokinetických analýzách nevykazovala clearance kreatininu (CL_{Cr}) na začátku studie významný vliv na farmakokinetické vlastnosti rolapitantu u onkologických pacientů s mírnou (CL_{Cr}: 60 až 90 ml/min) nebo středně závažnou (CL_{Cr}: 30 až 60 ml/min) poruchou funkce ledvin ve srovnání s onkologickými pacienty s normální funkcí ledvin. Informace ohledně vlivu u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin jsou nedostatečné. U pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, kteří vyžadují hemodialýzu, nebyly farmakokinetické vlastnosti studovány.

Vztah mezi koncentrací a účinkem

Obsazenost receptorů NK_1

Studie rolapitantu pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) u lidí prokázala, že rolapitant prochází hematoencefalickou bariérou a obsazuje receptory NK_1 v mozku. Na dávce závislé zvýšení průměrné obsazenosti receptorů NK_1 bylo pozorováno u dávek v rozmezí od 4,5 mg do 180 mg rolapitantu. Při koncentracích rolapitantu v plazmě > 15 ng/ml a 348 ng/ml činila obsazenost receptorů NK_1 v kortikálních oblastech přibližně > 50 %, respektive 90 %. Při dávce 180 mg rolapitantu byla průměrná obsazenost receptorů NK_1 v kortikálních oblastech po dobu minimálně 120 hodin větší než 90 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení teratogenního a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mechanismus významného rozdílu u poločasů pozorovaných u potkanů a opic (6-8 h) a lidí (7 dní) není objasněn.

Na hlodavcích byl rolapitant testován po dobu max. 26 týdnů v rámci studií toxicity opakovaných perorálně podávaných dávek, které jako cílové orgány identifikovaly játra, štítnou žlázu, ledviny, nadvarle a dělohu. Během tříměsíční studie prováděné na potkanech byly u jednoho zvířete při dávce 125 mg/kg/den (přibližně 6násobek doporučené dávky pro člověka na základě plochy povrchu těla) pozorovány klonické křeče. Během jednoměsíční studie prováděné na opicích byly při dávce 60 mg/kg/den (přibližně 5,8násobek doporučené dávky pro člověka na základě plochy povrchu těla) pozorovány křeče. Relevance křečí pro člověka není známa.

Ve studii zkoumající fertilitu a raný embryonální vývoj u samic potkanů způsobil rolapitant hydrochlorid v perorální dávce ekvivalentní 9 mg/kg/den volné báze (přibližně 0,5násobek doporučené dávky pro člověka na základě plochy povrchu těla) přechodné snížení přírůstku tělesné hmotnosti matek a zvýšení výskytu předimplantačních a poimplantačních ztrát plodů. Při dávce odpovídající 4,5 mg/kg/den volné báze (přibližně 0,2násobek doporučené dávky pro člověka na základě plochy povrchu těla) došlo k poklesu počtu žlutých tělísek a míst implantace.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje prováděné na potkanech byla při dávce odpovídající 22,5 mg/kg/den volné báze (přibližně 1,2násobek doporučené dávky pro člověka na základě plochy povrchu těla) na základě úmrtnosti/moribundního stavu, snížené tělesné hmotnosti a příjmu potravy, celkové ztráty vrhu, prodlouženého porodu, snížené délky gestace a zvýšeného počtu nejasných implantačních míst patrná mateřská toxicita. Účinky na potomstvo při této dávce zahrnovaly snížení postnatalního přežití a snížení tělesné hmotnosti a přírůstku tělesné hmotnosti a mohou souviset s pozorovanou mateřskou toxicitou. Při dávce odpovídající 9 mg/kg/den volné báze rolapitantu podané matce (přibližně 0,2násobek doporučené dávky pro člověka na základě plochy povrchu těla) došlo k poklesu funkce paměti samicích mláďat v bludišťovém testu a ke snížení tělesné hmotnosti mláďat.

Na základě posouzení rizika pro životní prostředí je rolapitant považován za vysoce perzistentní, bioakumulativní a obtížně biologicky rozložitelnou látku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tablety

Monohydrát laktózy
Předbobtnalý škrob
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Povidon (K-30)
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Dvojitý blistr z polyvinylchloridové/polychlorotrifluoroetylenové/hliníkové fólie.
Balení obsahuje dvě tablety.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1180/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Karta, každá obsahuje 2 potahované tablety – S BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Varuby 90 mg potahované tablety
rolapitantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje rolapitantum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

2 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Jednorázová dávka = 2 tablety

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1180/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

VARUBY

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Varuby 90 mg tablety
rolapitantum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Varuby 90 mg potahované tablety rolapitantum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Varuby a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Varuby užívat
3. Jak se přípravek Varuby užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Varuby uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Varuby a k čemu se používá

Co je přípravek Varuby

Přípravek Varuby obsahuje (léčivou) látku zvanou rolapitant.

K čemu se přípravek Varuby používá

Přípravek Varuby se používá u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním k zabránění pocitu na zvracení (nauzea) nebo zvracení při léčbě rakoviny prostřednictvím chemoterapie.

Jak přípravek Varuby působí

Chemoterapie může způsobit, že tělo začne uvolňovat určité látky „substance P“. Substance P se váže na nervové buňky v mozkovém centru zvracení, takže máte pocit nevolnosti nebo zvracíte. Rolapitant, léčivá látka v přípravku Varuby, zabraňuje substanci P v přilnutí k těmto nervovým buňkám a předchází tak nevolnosti a zvracení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Varuby užívat

Neužívejte přípravek Varuby:

- jestliže jste alergický(á) na rolapitant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže užíváte bylinný lék zvaný třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) určený k léčbě deprese a nespavosti (viz bod 2, „Další léčivé přípravky a přípravek Varuby“).

Pokud si nejste jistý(á), ještě předtím, než tento přípravek začnete užívat, se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Varuby se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte závažnou poruchu funkce jater nebo ledvin
- jestliže potřebujete užívat některé léky, které mohou snížit účinnost přípravku Varuby:
 - rifampicin, k léčbě tuberkulózy a dalších infekcí
 - karbamazepin, k léčbě epilepsie a bolesti nervů
 - fenobarbital, k léčbě epilepsie
 - enzalutamid, k léčbě rakoviny prostaty
 - fenytoin, k léčbě epilepsie
 - efavirenz, k léčbě viru lidské imunodeficiencie (HIV)
 - rifabutin, k léčbě tuberkulózy a jiných infekcí
 - jiné léky, které obsahují antagonistu receptoru NK₁, jako aprepitant a kombinace netupitantu a hydrochlorid palonosetronu (k prevenci nevolnosti a zvracení v souvislosti s protinádorovou chemoterapií) (viz bod 2, „Další léčivé přípravky a přípravek Varuby“)

Děti a dospívající

Přípravek Varuby by neměly užívat děti a dospívající do 18 let, protože v této skupině nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Varuby

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Varuby může mít vliv na působení některých jiných léků. K nim patří:

- propafenon (používaný k léčbě nepravidelného nebo abnormálního srdečního tepu)
- tamoxifen (používá se k léčbě rakoviny prsu)
- metoprolol (používá se k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních onemocnění)
- thioridazin (používá se k léčbě psychiatrických onemocnění, jako je schizofrenie)
- pimoqid (používá se k léčbě psychiatrických onemocnění, jako je schizofrenie)
- morfin (používá se k léčbě středně silných až silných bolestí)
- metotrexát (používá se k léčbě rakoviny, psoriázy a revmatoidní artritidy)
- irinotekan (používá se k léčbě rakoviny)
- topotekan (používá se k léčbě rakoviny)
- mitoxantron (používá se k léčbě rakoviny)
- sulfasalazin (používá se k léčbě střevních onemocnění a revmatoidní artritidy)
- doxorubicin (používá se v chemoterapii)
- bendamustin (používá se k léčbě leukémie)
- digoxin (používá se k léčbě srdečních onemocnění)
- dabigatran (používá se k prevenci krevních sraženin)
- kolchicin (používá se k léčbě dnave artritidy)
- léčivé přípravky zvané „statiny“, jako např. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin a simvastatin, které se používají k léčbě vysoké hladiny tuků (například cholesterolu) v krvi
- bosentan (používá se k léčbě vysokého krevního tlaku v plicní tepně)
- fexofenadin (používá se k léčbě příznaků alergie)

Těhotenství a kojení

O účincích tohoto léku při užívání během těhotenství nejsou žádné informace. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda je přípravek Varuby přítomen v mléce, kojení se tudíž během léčby tímto přípravkem nedoporučuje. Je důležité, abyste svého lékaře informovala o tom, že kojíte nebo plánujete kojít, a to dříve než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Varuby má malý vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití tohoto přípravku můžete pociťovat závratě nebo únavu. Pokud se u Vás vyskytne závrať, neříďte ani neobsluhujte žádné stroje.

Přípravek Varuby obsahuje laktózu

Jedna dávka (dvě tablety) obsahuje 230 mg laktózy. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Varuby užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jaké množství léku je třeba užívat

- Doporučená dávka je 180 mg (dvě 90 mg tablety). Tablety polykejte vcelku a zapíjete je vodou.
- Tablety užívejte během 2 hodin před začátkem chemoterapeutického cyklu.
- Přípravek Varuby můžete užívat s jídlem i na lačno.

Užívání přípravku Varuby před chemoterapií předchází zvracení nebo pocitům nevolnosti. Neužívejte tento přípravek ve dnech po chemoterapii, pokud se nechystáte na další cyklus chemoterapie. Přípravek Varuby neužívejte víckrát než jednou za dva týdny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Varuby, než jste měl(a)

Obvyklá dávka jsou dvě tablety. Pokud se domníváte, že jste si vzal(a) víc, než byste měl(a), okamžitě o tom informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Varuby

Pokud jste si zapomněl(a) vzít svou dávku, okamžitě o tom informujte svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Varuby

Přípravek Varuby předchází zvracení a pocitům nevolnosti při chemoterapii. Pokud tento přípravek užívat nechcete, poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:

Vážné nežádoucí účinky:

Vzácné: mohou se objevit až u 1 z 1 000 lidí

Máte-li příznaky alergické reakce, jako je náhlá dušnost, otok rtů nebo jazyka nebo změna chuti, otok kůže nebo tkání, náhlá vyrážka nebo horečka nebo zrychlený srdeční tep, **okamžitě o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.** Ti vám poskytnou odpovídající léčbu.

Jiné nežádoucí účinky:

Časté: mohou se objevit až u 1 z 10 lidí

- bolest hlavy
- zácpa
- pocit únavy

Méně časté: mohou se objevit až u 1 ze 100 lidí

- bolest svalů
- pocit závratě, neschopnost koncentrace, nedostatek energie, spavost (somnia) nebo potíže se spaním (insomnie)
- žaludeční problémy včetně žaludečních obtíží, nadýmání, pocitu na zvracení, bolesti, zažívacích potíží a průjmu
- nízké hladiny bílých krvinek, které bojují s infekcemi (projeví se v krevních testech)
- infekce v ústech
- bolestivé defekty v ústech
- snížená chuť k jídlu
- škytavka
- slabost

Vzácné: mohou se objevit až u 1 z 1 000 lidí

- kandidóza v ústech nebo na pokožce
- snížení počtu krevních destiček (projeví se v krevních testech)
- zvýšené riziko krvácení
- pokles počtu bílých krvinek, které bojují s infekcemi (projeví se v krevních testech)
- dehydratace
- nízká hladina hořčíku v krvi (projeví se v krevních testech)
- obavy nebo pocit strachu, neklid
- skřípání zubů
- ztráta rovnováhy
- pohybové potíže
- mdloby nebo pocity na omdlení
- částečná ztráta sluchu
- zvonění v uších
- rozmazané vidění
- zrychlený srdeční tep
- žaludeční obtíže
- změna způsobu vyprazdňování
- sucho v ústech
- refluxní choroba jícnu nebo pálení žáhy
- říhání nebo pocit na zvracení
- vysoký krevní tlak
- vypadávání vlasů
- kožní vyrážka podobná akné
- suchá kůže
- bolest kloubů
- bolest zad
- svalová slabost
- svalová slabost, pocit namožených svalů nebo bolest svalů, zejména pokud se zároveň necítíte dobře, máte vysokou horečku nebo tmavou moč. To může být způsobeno abnormálním rozpadem svalů (stav, který se nazývá rhabdomyolýza).
- obtíže při chůzi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Varuby uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Varuby obsahuje

Léčivou látkou je rolapitantum. Jedna tableta obsahuje rolapitantum 90 mg.

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: monohydrát laktózy (viz bod 2, „Varuby obsahuje laktózu“), předbobtnalý škrob, mikrokrytalická celulóza (E460), povidon (K-30), sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium-stearát.
- Potah tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek, hlinitý lak indigokarmínu (E 132) a polysorbát 80.

Jak přípravek Varuby vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety jsou modré, na jedné straně vyraženo „T0101“, na druhé straně „100“.

Balení obsahuje dvě tablety v dvojitém blistru z polyvinylchloridové/polychlorotrifluoroetylenové/hliníkové fólie.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobci

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TESARO Bio GERMANY GmbH
☎ +49 308 8789661

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

TESARO Bio Spain S.L.U
☎ +34 911 147439

France

TESARO Bio France SAS
☎ +33 176 728915

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

TESARO Bio Italy S.r.l.
☎ +39 068 7501295

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/YYYY}>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>