

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Varuby 90 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 90 mg rolapitantu (w postaci monohydratu chlorowodoru).

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu

Jedna dawka (dwie tabletki) produktu leczniczego zawiera 230 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Niebieskie tabletki z napisem „T0101” wytłoczonym na jednej i „100” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie opóźnionym nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową, o umiarkowanym i silnym działaniu emetogennym u dorosłych.

Produkt Varuby stosuje się w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt Varuby stosuje się w skojarzeniu z deksametazonem i antagonistą receptora 5-HT₃.

Dawkę 180 mg (dwie tabletki) należy przyjąć w ciągu 2 godzin przed rozpoczęciem każdego cyklu chemioterapii. Zażywać nie częściej niż raz na 2 tygodnie.

Nie stwierdzono interakcji lekowych pomiędzy rolapitantem i deksametazonem, dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawkowania deksametazonu.

Zalecane schematy zapobiegania nudnościom i wymiotom podczas chemioterapii przeciwnowotworowej o działaniu emetogennym:

Schemat dawkowania w chemioterapii silnie emetogennej

	1. dzień	2. dzień	3. dzień	4. dzień
Varuby	180 mg doustnie; W ciągu 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii	Brak		
Deksametazon	20 mg doustnie; 30 min przed rozpoczęciem chemioterapii	8 mg doustnie, dwa razy na dobę	8 mg doustnie, dwa razy na dobę	8 mg doustnie, dwa razy na dobę
Antagonista receptora 5-HT ₃	Typowa dawka antagonisty receptora 5-HT ₃ . Dawkowanie - patrz „Charakterystyka produktu leczniczego” antagonisty receptora 5-HT ₃ stosowanego w leczeniu skojarzonym.	Brak		

Schemat dawkowania w chemioterapii umiarkowanie emetogennej

	1. dzień	2. dzień	3. dzień	4. dzień
Varuby	180 mg doustnie; W ciągu 2 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii	Brak		
Deksametazon	20 mg doustnie; 30 min przed rozpoczęciem chemioterapii	Brak		
Antagonista receptora 5-HT ₃	Typowa dawka antagonisty receptora 5-HT ₃ . Dawkowanie - patrz „Charakterystyka produktu leczniczego” antagonisty receptora 5-HT ₃ stosowanego w leczeniu skojarzonym.	Dawkowanie – patrz Charakterystyka produktu leczniczego antagonisty receptora 5-HT ₃ stosowanego w leczeniu skojarzonym.		

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat lub starszych, dlatego w tej grupie zaleca się ostrożne stosowanie leku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz brak danych dotyczących pacjentów hemodializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Varuby w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Varuby w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki należy połączyć w całości i popić niewielką ilością wody; tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Skojarzone stosowanie z preparatami zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2.). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Varuby w tej grupie pacjentów. Jeśli leczenie jest bezwzględnie konieczne, należy obserwować pacjentów pod kątem działań niepożądanych produktu Varuby (patrz punkt 4.8).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2.). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Varuby w tej grupie pacjentów. Jeśli leczenie jest bezwzględnie konieczne, należy obserwować pacjentów pod kątem działań niepożądanych produktu Varuby (patrz punkt 4.8).

Interakcje

Nie zaleca się stosowania produktu Varuby u pacjentów, którzy wymagają długotrwałego leczenia preparatami powodującymi indukcję enzymów mikrosomalnych w stopniu silnym (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, enzalutamid, fenytoina) lub umiarkowanym (np. efawirenz, ryfabutyna) (patrz punkt 4.5).

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rolapitantu jednocześnie z innym antagonistą receptora NK₁ (np. z aprepitantem lub ze skojarzeniem netupitantu i chlorowodoru palonosetronu) i dlatego nie zaleca się takiego stosowania (patrz punkt 4.5)

Laktoza

Produkt leczniczy Varuby zawiera laktozę i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ produktu Varuby na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substraty izoenzymu CYP2D6

Rolapitant jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zwiększone stężenie osoczowe substratów CYP2D6 może nasilać ryzyko działań niepożądanych. Po 7 dniach od podania pojedynczej dawki doustnej rolapitantu obserwowano 3-krotne zwiększenie ekspozycji na dekstrometorfan (substrat CYP2D6). Ten efekt może utrzymywać się dłużej.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania rolapitantu w skojarzeniu z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez izoenzym CYP2D6, szczególnie o wąskim indeksie

terapeutycznym (np. propafenon, tamoksyfen, metoprolol stosowany w niewydolności serca, tiorydazyna, pimozyd).

Substraty UGT1A1 i UGT2B7 (np. odpowiednio irynotekan i morfina)

Rolapitant powodował nieznaczną inhibicję UGT1A1 i UGT2B7 *in vitro*. Z tego względu nie można wykluczyć potencjalnych interakcji związanych z inhibicją tych enzymów UGT w jelicie.

Substraty białka BCRP

Rolapitant jest inhibitorem białka oporności raka sutka (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Zwiększenie stężenia w osoczu substratów BCRP (np. metotreksatu, irynotekanu, topotekanu, mitoksantronu, rozuwastatyny, sulfasalazyny, doksorubicyny, bendamustyny) może nasilać ryzyko działań niepożądanych. Podanie jednej dawki 180 mg rolapitantu w skojarzeniu z sulfasalazyną (substratem BCRP) powodowało około 2-krotne zwiększenie wartości C_{max} i pola pod krzywą (AUC) dla sulfasalazyny. Jeśli leczenie skojarzone jest bezwzględnie konieczne, należy monitorować objawy kliniczne i parametry biologiczne pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych ze skojarzonym stosowaniem dodatkowego produktu leczniczego. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę rozuwastatyny.

Substraty glikoproteiny P

Rolapitant jest inhibitorem glikoproteiny p (P-gp). Po podaniu pojedynczej dawki 180 mg rolapitantu obserwowano 70 % zwiększenie wartości C_{max} i 30 % zwiększenie wartości AUC dla digoksyny (substratu P-gp). Dlatego podczas skojarzonego leczenia rolapitantem i digoksyną lub innymi substratami P-gp (np. dabigatranem lub kolchicyną) zaleca się obserwację objawów klinicznych i, jeśli to możliwe, parametrów biologicznych, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Substraty transporterów OATP1B1 i 1B3

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że nie należy przewidywać hamowania aktywności transportera OATP1B1 przez rolapitant w stężeniach stosowanych w warunkach klinicznych i że rolapitant nie jest inhibitorem transportera OATP1B3 w przebadanych stężeniach do 20 μ M.

Substraty transportera OCT1

Rolapitant nie jest inhibitorem transportera kationów organicznych OCT1 *in vitro* w przebadanych stężeniach do 20 μ M.

Substraty izoenzymu CYP3A4

Uważa się, że rolapitant nie powoduje hamowania ani indukcji izoenzymu CYP3A4 *in vivo*. Po podaniu rolapitantu w pojedynczej dawce 180 mg nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce midazolamu po 1, 8 i 11 dniach w porównaniu z farmakokinetyką midazolamu w dawce doustnej 3 mg w monoterapii.

Ondansetron

Nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki ondansetronu po dożylnym podaniu ondansetronu z rolapitantem w pojedynczej doustnej dawce 180 mg w tym samym dniu.

Deksametazon

Nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki deksametazonu po podaniu go doustnie w dniach 1-3 po podaniu rolapitantu w pojedynczej dawce 180 mg w dniu 1.

Inne izoenzymy CYP

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji następujących produktów leczniczych po podaniu z rolapitantem w pojedynczej dawce 180 mg w dniu 1. i powtórnym podaniu bez rolapitantu w dniu 8.: repaglinid w dawce 0,25 mg (substrat CYP2C8), efawirenz w dawce 600 mg (substrat CYP2B6), tolbutamid w dawce 500 mg (substrat CYP2C9) lub omeprazol w dawce 40 mg (substrat CYP2C19).

Nie stwierdzono zmian farmakokinetyki kofeiny (substratu CYP1A2) po doustnym podaniu kofeiny w dawce 200 mg w skojarzeniu z rolapitantem w pojedynczej dawce 180 mg w dniu 1. ani po ponownym podaniu kofeiny bez rolapitantu w dniu 8. i 15.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę produktu Varuby

Induktory enzymatyczne

Podczas skojarzonego stosowania z ryfampicyną, silnym induktorem enzymów wątrobowych, obserwowano istotne zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rolapitant i jego czynny metabolit. Po stosowaniu ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni przed oraz 7 dni po jednokrotnym podaniu rolapitantu w dawce 180 mg stwierdzono zmniejszenie średniej wartości AUC o 87 % dla rolapitantu i o 89 % dla czynnego metabolitu w porównaniu z analogicznymi wartościami rolapitantu w monoterapii. Nie zaleca się stosowania produktu Varuby u pacjentów, którzy wymagają długotrwałego leczenia silnymi induktorami enzymów mikrosomalnych (np. ryfampicyna, karbamazepina, enzalutamid, fenytoina) (patrz punkt 4.4).

Nie określono wpływu induktorów o umiarkowanym działaniu (np. efawirenz, ryfabutyna) i dlatego nie zaleca się stosowania rolapitantu u pacjentów, którzy już otrzymali taki lek (patrz punkt 4.4).

Skojarzone stosowanie rolapitantu i preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane ze względu na silne działanie indukujące dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.3).

Inhibitory izoenzymu CYP3A4

Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian farmakokinetyki rolapitantu w przypadku skojarzonego stosowania z ketokonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP3A4. Po podaniu jednej dawki rolapitantu 90 mg, a następnie podawaniu przez 21 dni ketokonazolu w dawce 400 mg raz na dobę nie stwierdzono istotnych zmian wartości C_{max} rolapitantu, natomiast wartość AUC rolapitantu zwiększyła się o 21 %. Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego.

Inne interakcje

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rolapitantu jednocześnie z innym antagonistą receptora NK_1 (np. z aprepitantem lub z netupitantem w skojarzeniu z chlorowodorkiem palonosetronu) i dlatego nie zaleca się takiego stosowania (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania rolapitantu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego ani szkodliwego wpływu na zarodek lub płód. W badaniach obejmujących rozwój płodowy i noworodkowy po podaniu dawki o połowę mniejszej niż zalecana u ludzi obserwowano zmniejszenie masy ciała u potomstwa i pogorszenie pamięci u potomstwa płci żeńskiej w teście pokonywania labiryntu (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Varuby nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat przenikania rolapitantu do mleka karmiących matek. Stwierdzono, że rolapitant po podaniu doustnym przenika do mleka samic szczurów. Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia produktem Varuby.

Płodność

Rolapitant nie wpływał na płodność ani ogólnie zdolności rozrodcze samców szczurów. W badaniach płodności i wczesnego okresu zarodkowego stwierdzono niewielkie zmniejszenie liczby ciałek żółtych i miejsc implantacji u samic szczurów oraz wczesnego rozwoju zarodkowego (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Varuby wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu rolapitantu mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8.).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy 1, 2 i 3 produkt Varuby lub lek porównawczy stosowano u ponad 4 375 pacjentów. Doustny preparat rolapitantu w różnych dawkach podano łącznie 2 798 pacjentom, w tym 1 567 pacjentom w badaniach nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią.

Najczęstsze działania niepożądane obejmowały uczucie zmęczenia (1,9 %) i bóle głowy (1,5 %). Profil bezpieczeństwa oceniano w badaniach dodatkowych z zastosowaniem chemioterapii o silnym i umiarkowanym działaniu emetogennym. W okresie obejmującym do 6 dodatkowych cykli chemioterapii parametry bezpieczeństwa stosowania były podobne jak w 1. cyklu chemioterapii.

Tabela działań niepożądanych

W zbiorczej analizie badań chemioterapii o silnym (ang. Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) i umiarkowanym (ang. Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) działaniu emetogennym obserwowano następujące działania niepożądane.

Działania niepożądane uszeregowano według następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane pogrupowane według układów narządów			
Układ narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grzybica jamy ustnej	Drożdżycy Drożdżycy jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia	Zwiększenie wartości INR Leukopenia Zmniejszenie liczby neutrofilów Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje z nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie Hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsенność	Zaburzenia lękowe Bruksizm
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Senność	Zaburzenia równowagi Zaburzenia ruchowe Omdlenia
Zaburzenia ucha i błędnika			Niedosłuch Szum w uszach
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca			Przyspieszenie rytmu serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	Biegunka Niestrawność Nudności Wzdęcia Ból brzucha Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Ból brzucha Zmiany dotyczące wypróżnień Suchość w jamie ustnej Refluks żołądkowo-przełykowy Odruch wymiotny
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki		Czkawka	Duszność

Działania niepożądane pogrupowane według układów narządów			
Układ narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
piersiowej i śródpiersia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Łysienie Obrzęk naczynioruchowy Zapalenie skóry podobne do trądziku Suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśni	Bóle stawów Bóle pleców Osłabienie mięśni Rabdomioliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Znużenie	Osłabienie	Zaburzenia chodu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłaszano problemów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rolapitantu w dawkach do 720 mg. W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego, stosować ogólne leczenie wspomagające i obserwować stan pacjenta. Ze względu na działanie przeciwwymiotne rolapitant może zmniejszać skuteczność produktów leczniczych o działaniu emetogennym. Nie prowadzono badań usuwania rolapitantu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, inne leki przeciwwymiotne, kod ATC: A04AD14

Mechanizm działania

Rolapitant jest wybiórczym antagonistą receptorów substancji P/neurokininy 1 (NK₁) u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Chemioterapia o silnym działaniu emetogennym (HEC) oparta na związkach cisplatyny

Badanie 1 i Badanie 2 (HEC)

W dwóch wielośrodkowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupach równoległych z grupą kontrolną (Badanie 1 i Badanie 2) porównywano schemat leczenia rolapitantem (rolapitant w dawce 180 mg stosowany z granisetronem podawanym w dożylną dawkę 10 µg/kg mc. i deksametazonem w doustnej dawce 20 mg) oraz schemat leczenia w grupie kontrolnej (placebo z granisetronem w dożylną dawkę 10 µg/kg mc. i deksametazonem w doustnej dawce 20 mg) w 1. dniu chemioterapii u pacjentów otrzymujących chemioterapię obejmującą cisplatynę w dawce ≥ 60 mg/m² pc. Od 2. do 4. dnia pacjenci otrzymywali deksametazon

w doustnej dawce 8 mg dwa razy na dobę. Badane produkty lecznicze podawano przed podaniem chemioterapii w 1. dniu leczenia w następujących odstępach: rolapitant podawano na 1-2 godziny przed chemioterapią, a granisetron i deksametazon na 30 min przed chemioterapią.

Łącznie w Badaniu 1 i w Badaniu 2 1 087 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej rolapitantem (n = 544) lub grupy kontrolnej (n = 543); oceną skuteczności objęto 1 070 pacjentów (37 % kobiety, 63 % mężczyźni). W grupie 1 070 pacjentów 26 % osób miało ponad 65 lat, a 3 % ponad 75 lat.

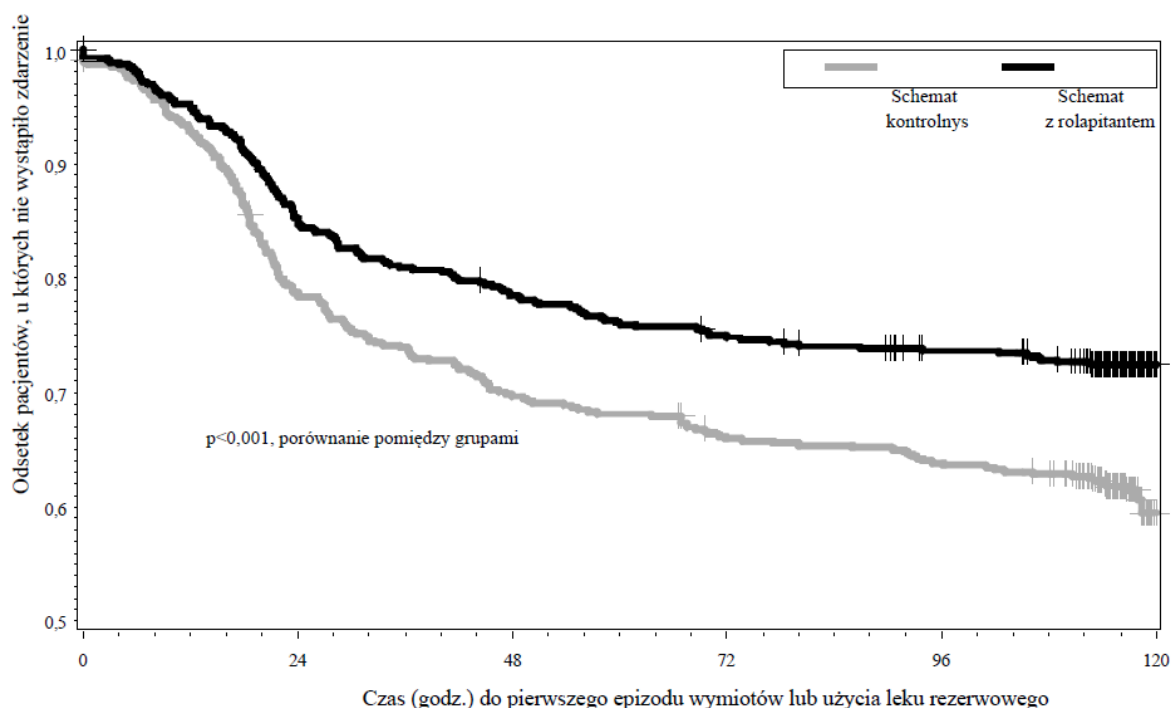
Głównym punktem końcowym w obu badaniach była pełna odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako brak wymiotów i stosowania doraźnego produktu leczniczego w późnej fazie (> 24-120 godzin) okresu nudności i wymiotów powodowanych przez chemioterapię. Oceniano także dodatkowe wstępnie określone punkty końcowe: pełną odpowiedź na leczenie w fazie ostrej (0-24 godzin) i w całym okresie leczenia (0-120 godzin), brak wymiotów oraz brak silnych nudności we wszystkich fazach oceny nudności i wymiotów wywoływanych przez chemioterapię (CINV) oraz czas do pierwszego epizodu wymiotów i zastosowanie doraźnego produktu leczniczego.

Wyniki obu badań analizowano oddzielnie dla każdego badania i łącznie dla obu badań. W tabeli 1 poniżej przedstawiono indywidualne wyniki z Badania 1 i 2 oraz podsumowanie głównych elementów łącznej analizy obu badań.

Tabela 1: Odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów otrzymujących chemioterapię opartą na związkach cisplatyny z podziałem na grupę i fazę leczenia (Badanie 1 i Badanie 2 HEC - wyniki indywidualnie)									
Punkty końcowe oceny skuteczności ^a	Badanie 1 HEC			Badanie 2 HEC			Łączna analiza wyników Badania 1 i Badania 2		
	Rolapitant, odsetek (%) (n = 264)	Grupa kontrolna, odsetek (%) (n = 262)	Wartość <i>p</i> ^b	Rolapitant odsetek (%) (n = 271)	Grupa kontrolna, odsetek (%) (n = 273)	Wartość <i>p</i> ^b	Rolapitant, odsetek (%) (n = 535)	Grupa kontrolna, odsetek (%) (n = 535)	Wartość <i>p</i> ^c
Pełna odpowiedź na leczenie									
Faza późna	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Faza ostra	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	Nieistotne statyst.	83,6	76,6	0,004
Łącznie	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	Nieistotne statyst.	68,8	58,5	< 0,001
Brak wymiotów									
Faza ostra	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	Nieistotne statyst.	86,0	78,9	0,002
Faza późna	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Łącznie	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	Nieistotne statyst.	73,1	61,7	< 0,001
Brak istotnych nudności									
Faza ostra	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	Nieistotne statyst.	88,2	82,6	0,009
Faza późna	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	Nieistotne statyst.	74,0	66,9	0,011
Łącznie	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	Nieistotne statyst.	72,1	65,4	0,017
^a Głównym punktem końcowym była pełna odpowiedź na leczenie w fazie późnej. Faza późna: od > 24 do 120 godzin po podaniu cisplatyny; faza ostra: od 0 do 24 godzin po podaniu cisplatyny; Łączna faza: od 0 do 120 godzin po podaniu cisplatyny. ^b Nieskorygowane wartości <i>p</i> obliczone w teście Cochрана-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według płci. ^c Nieskorygowane wartości <i>p</i> obliczone w teście Cochрана-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją według płci i badania. Nieistotne statyst.: wartość nieistotna statystycznie (<i>p</i> > 0,05) *Nieistotne statystycznie po zastosowaniu wstępnie określonego współczynnika liczebności.									

Na Ryc.1 przedstawiono szacowany czas do pierwszego epizodu wymiotów na krzywej Kaplana-Meiera dla łącznej analizy obu badań.

Ryc. 1: Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera przedstawiająca odsetek pacjentów bez wymiotów i stosowania doraźnego produktu leczniczego (dane łączne dla obu badań HEC).



Chemioterapia o umiarkowanym działaniu emetogennym oraz chemioterapia z antracykliną i cyklofosfamidem.

Badanie 3 (MEC)

W wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupach równoległych i z grupą kontrolną otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu emetogennym (Badanie 3) porównywano schemat leczenia rolapitantem w dawce 180 mg stosowanym z granisetronem w doustnej dawce 2 mg i deksametazonem w doustnej dawce 20 mg z leczeniem w grupie kontrolnej otrzymującej placebo z granisetronem w doustnej dawce 2 mg i deksametazonem w doustnej dawce 20 mg w 1. dniu u pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu emetogennym, która obejmowała 53% pacjentów otrzymujących w skojarzeniu antracyklinę z cyklofosfamidem (AC). Od 2. do 3. dnia pacjenci otrzymali granisetron w pojedynczej doustnej dawce 2 mg na dobę. W 1. dniu leczenia rolapitant podawano na 1-2 godziny przed chemioterapią, a granisetron i deksametazon 30 min przed chemioterapią. Na etapie planowania badania schematy chemioterapii zawierające AC były klasyfikowane jako umiarkowanie emetogenne, natomiast w ostatnich wytycznych zakwalifikowano je jako silnie emetogenne. W 1. cyklu 30 % pacjentów otrzymało karboplatinę.

Łącznie 1 369 pacjentów losowo rozdzielono do grupy leczonej rolapitantem (n = 684) lub grupy kontrolnej (n = 685). Oceną skuteczności objęto łącznie 1 332 pacjentów (80 % kobiety, 20 % mężczyźni). W grupie 1 332 pacjentów 28 % osób miało ponad 65 lat, a 6 % ponad 75 lat. Spośród tych 1 332 pacjentów 629 osób leczono chemioterapią inną niż AC.

Głównym punktem końcowym była pełna odpowiedź na leczenie definiowana jako brak wymiotów i brak stosowania doraźnego produktu leczniczego w późnej fazie (> 24-120 godziny) okresu nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią. Pozostałe oceniane punkty końcowe: pełna odpowiedź na leczenie w fazie ostrej (0-24 godziny) i w całym okresie leczenia (0-120 godziny), brak wymiotów i brak silnych nudności we wszystkich fazach CINV oraz czas do pierwszego epizodu wymiotów lub zastosowania doraźnego produktu leczniczego.

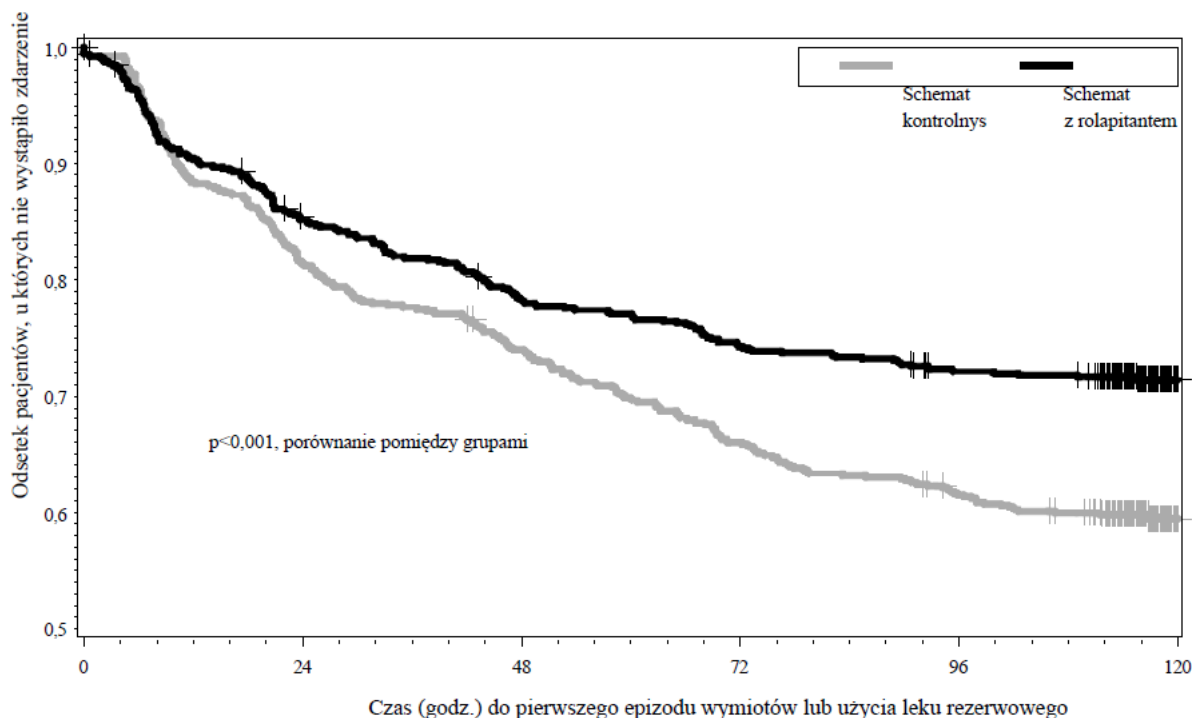
W tabeli 2 poniżej przedstawiono podsumowanie wyników badania MEC (Badanie 3). W tabeli 3 przedstawiono podsumowanie wyników w grupach otrzymujących chemioterapię z AC i bez AC.

Tabela 2. Odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu emetogennym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy i fazy			
	Badanie 3 (MEC)		
	Rolapitant odsetek (%) (n = 666)	Grupa kontrolna, odsetek (%) (n = 666)	Wartość p^b
Punkty końcowe oceny skuteczności^a			
Pełna odpowiedź na leczenie			
Faza późna	71,3	61,6	< 0,001
Faza ostra	83,5	80,3	Nieistotne statyst.
Łącznie	68,6	57,8	< 0,001*
Brak wymiotów			
Faza ostra	87,8	84,5	Nieistotne statyst.
Faza późna	80,5	69,8	< 0,001*
Łącznie	78,7	65,3	< 0,001*
Brak istotnych nudności (maksymalny wynik < 25 na wizualnej skali analogowej VAS 0-100)			
Faza ostra	82,1	84,7	Nieistotne statyst.
Faza późna	72,7	69,4	Nieistotne statyst.
Łącznie	70,6	66,5	Nieistotne statyst.
^a Głównym punktem końcowym była pełna odpowiedź na leczenie w fazie późnej. Faza ostra: 0-24 godzin po chemioterapii z AC lub chemioterapii bez AC; Faza późna: > 24-100 godzin po chemioterapii z AC lub chemioterapii bez AC; Łącznie: > 0-120 godzin po chemioterapii z AC lub chemioterapii bez AC. ^b Nieskorygowane wartości p obliczone w teście Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją według płci. Nieistotne statyst.: wartość nieistotna statystycznie (p> 0,05) *Nieistotne statystycznie po uwzględnieniu wstępnie określonego współczynnika liczebności.			

Tabela 3. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie z podziałem na grupy otrzymujące chemioterapię z AC lub chemioterapię bez AC			
Pełna odpowiedź na leczenie	Rolapitant	Grupa kontrolna,	Wartość p^a
Bez AC	n = 322	n = 307	
Faza późna	76,1	63,8	< 0,001
Faza ostra	90,7	84,4	0,016
Łącznie	74,8	61,2	< 0,001
AC	n = 344	n = 359	
Faza późna	66,9	59,6	0,047
Faza ostra	76,7	76,9	Nieistotne statyst.
Łącznie	62,8	54,9	0,033
^a Nieskorygowane wartości p obliczone w teście Cochran-Mantel-Haenszela. Nieistotne statyst.: wartość nieistotna statystycznie (p> 0,05)			

Na ryc. 2 na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera przedstawiono szacowany czas do wystąpienia pierwszego epizodu wymiotów lub zastosowania doraźnego produktu leczniczego u pacjentów otrzymujących chemioterapię MEC.

Ryc. 2: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca odsetek pacjentów bez wymiotów lub stosowania doraźnego produktu leczniczego (Badanie 3 -- MEC).



Wpływ nudności i wymiotów na codzienne funkcjonowanie pacjentów oceniano za pomocą indeksu FLIE (Functional Living Index-Emesis). W grupie leczonej produktem Varuby obserwowano większy niż w grupie kontrolnej odsetek pacjentów bez zmian w codziennym funkcjonowaniu (MEC: 73,2 % w porównaniu do 67,4 %, $p = 0,027$).

Badanie dodatkowe z objęciem kolejnych cykli chemioterapii: Uczestnicy mogli przedłużyć udział w poszczególnych badaniach i kontynuować leczenie z 1 cyklu przez okres obejmujący do 5 dodatkowych cykli. Po 6-8 dniach od rozpoczęcia chemioterapii pacjenci zgłaszali epizod wymiotów lub odruch wymiotny lub nudności, które wpływały na ich codzienne funkcjonowanie. W grupie uczestników badania dodatkowego działanie przeciwwymiotne rolapitantu utrzymywało się przez dodatkowe cykle chemioterapii.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań rolapitantu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakresie zapobiegania nudnościom i wymiotom w fazie ostrej lub późnej podczas początkowych i kolejnych cykli chemioterapii z cisplatyną o silnym działaniu emetogennym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rolapitant wykazuje farmakokinetykę liniową; wzrost ekspozycji jest proporcjonalny do dawki. Proces eliminacji rolapitantu jest powolny, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi średnio około 7 dni. Rolapitant jest wydalany głównie przez wątrobę z żółcią i w minimalnym stopniu przez nerki. Rolapitant jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do aktywnego metabolitu M19. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono hamowania izoenzymu CYP2E1 przez rolapitant.

Wchłanianie

Po podaniu rolapitantu w pojedynczej dawce 180 mg na czczo zdrowym osobom wykrywalne stężenie leku w osoczu obserwowano od 30 minut po podaniu do stężenia maksymalnego w osoczu (C_{max}) osiąganego po 4 godzinach od podania, a średnia wartość C_{max} wynosiła 968 ng/ml (%CV: 28 %). Po podaniu wielokrotnym dawek doustnych 9-45 mg raz na dobę stwierdzono około 5-krotną kumulację rolapitantu.

Podczas stosowania rolapitantu w dawkach 4,5-180 mg stwierdzono proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej (C_{max} i AUC) na rolapitant: po podaniu dawki 4-krotnie większej od zalecanej 180 mg nastąpiło 3,1-krotne zwiększenie wartości C_{max} i 3,7-krotne zwiększenie wartości AUC.

Bezwzględna dostępność biologiczna rolapitantu wynosi około 100 %. Efekt pierwszego przejścia przez wątrobę jest nieistotny.

Po podaniu z pokarmem wysokotłuszczowym nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki rolapitantu w dawce 180 mg.

Dystrybucja

Rolapitant silnie (w 99,8 %) wiąże się z białkami ludzkiego osocza. Pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) u zdrowych osób wynosi 460 l, co wskazuje na szeroką dystrybucję rolapitantu w tkankach organizmu. Na podstawie populacyjnych danych farmakokinetycznych ocenia się, że V_d/F rolapitantu u pacjentów z chorobą nowotworową wynosi 387 l.

Metabolizm

Rolapitant jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do aktywnego metabolitu M19 (rolapitant z grupą hydroksylową w pozycji C4 pierścienia piroolidynowego). W badaniu bilansu leku w organizmie M19 był głównym metabolitem wykrywanym w krążeniu. Powstawanie M19 przebiegało powoli - mediana t_{max} M19 wynosiła 120 godzin (zakres: 24-168 godzin), a średni okres półtrwania 158 godzin. Stosunek ekspozycji M19 i rolapitantu w osoczu wyniósł ok. 50 %.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczych dawek doustnych rolapitantu (od 4,5 do 180 mg), średni końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił od 169 do 183 godzin (około 7 dni) i nie zależał od dawki. Na podstawie analizy farmakokinetycznych danych populacyjnych u pacjentów z chorobą nowotworową ocenia się, że pozorny całkowity klirens (CL/F) rolapitantu wynosi 0,96 l/godzinę.

Rolapitant jest wydalany głównie przez wątrobę z żółcią. Po doustnym podaniu jednej dawki 180 mg rolapitantu znakowanego ^{14}C w ciągu 6 tygodni w moczu odzyskano 14,2 % (zakres 9-20 %), a w stolcu 73 % (zakres 52-89 %) dawki. W analizie próbek po zbiorce po okresie 2 tygodni w moczu odzyskano 8,3 % dawki (głównie w postaci metabolitów) a w stolcu 37,8 % dawki (głównie w postaci niezmiennego rolapitantu). W analizie próbek moczu nie stwierdzono niezmiennego rolapitantu ani M19. Wyjaśnienia wymaga rola enzymów metabolizujących oraz transporterów lekowych innych niż CYP3A4 uczestniczących w eliminacji rolapitantu drogą wątrobowo-żółciową.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach

Wiek, płeć, przynależność rasowa i etniczna

W badaniach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że wiek, płeć ani rasa nie mają istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne produktu Varuby. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu jednej dawki rolapitantu 180 mg u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa i Pugh'a) farmakokinetyka rolapitantu była podobna jak u zdrowych osób. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa i Pugh'a) średnie wartości C_{max} były o 25 % niższe, natomiast AUC była podobna jak u zdrowych osób. Mediana T_{max} dla M19 w grupie zdrowych osób wynosiła 168 godzin, natomiast u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby uległa wydłużeniu do 204 godzin. Nie badano farmakokinetyki produktu Varuby u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnych badaniach farmakokinetycznych nie stwierdzono istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych w zależności od klirensu kreatyniny pacjentów z chorobą nowotworową i łagodnymi (CLcr: 60-90 ml/min) lub umiarkowanymi (CLcr: 30 - 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi pacjentami. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano farmakokinetyki produktu Varuby u pacjentów wymagających hemodializowania z powodu schyłkowej niewydolności nerek.

Zależność stężenie-działanie lecznicze

Wysycenie receptora NK_1

Na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazano, że rolapitant przenika przez barierę krew-mózg i wiąże się z mózgowymi receptorami NK_1 . Podczas stosowania rolapitantu w dawkach od 4,5 mg do 180 mg obserwowano zależny od dawki wzrost średniego wysycenia receptora NK_1 .

W przypadku osoczowego stężenia rolapitantu > 15 ng/ml wysycenie receptora NK_1 w korze mózgowej wynosiło około > 50 %, a w przypadku stężenia 348 ng/ml odpowiednio 90 %. Po podaniu rolapitantu w dawce 180 mg średnie wysycenie receptora NK_1 w obszarach korowych przekraczało 90 % przez co najmniej 120 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności, działania teratogennego oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wyjaśniono mechanizmu istotnej różnicy długości okresu półtrwania leku w organizmie szczurów i małp (6-8 godz.) oraz u ludzi (7 dni).

Na podstawie badań toksyczności po doustnym podawaniu wielokrotnym dawek rolapitantu przez okres do 26 tygodni stwierdzono, że narządy docelowe u gryzoni to wątroba, tarczycza, nerki, najądrza oraz macica. W 3-miesięcznym badaniu na szczurach u jednego ze zwierząt wystąpiły drgawki kloniczne po podaniu dawki 125 mg/kg mc. na dobę (około 6-krotnie większej niż zalecana dawka lecznicza u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała). W jednomiesięcznym badaniu na małpach u jednego ze zwierząt wystąpiły drgawki po podaniu dawki 60 mg/kg mc. na dobę (około 5,8-krotnie większej niż zalecana dawka lecznicza u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała). Nie wiadomo, czy leczenie może wywoływać drgawki u ludzi.

W badaniach płodności i wczesnego okresu zarodkowego u samic szczurów podanie chlorowodoru rolapitantu w doustnej dawce równoważnej 9 mg/kg mc. na dobę wolnej zasady (około połowa zalecanej dawki leczniczej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała) powodowało przejściowe zmniejszenie przyrostów masy ciała ciężarnych samic oraz zwiększenie częstości występowania poronień w okresie przed implantacją i po implantacji zarodka. Po podaniu dawki równoważnej 4,5 mg/kg mc. na dobę wolnej zasady (około 0,2-krotność zalecanej dawki leczniczej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała) obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych i miejsc implantacji.

W badaniach płodów i noworodków podczas stosowania dawek równoważnych 22,5 mg/kg mc na dobę wolnej zasady (1,2-krotność zalecanej dawki leczniczej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała) stwierdzono następujące objawy toksyczności u samic: ciężki stan ogólny lub zgon, zmniejszenie masy ciała i spożycia pokarmu, poronienia całego miotu, skrócenie okresu ciąży i wydłużenie okresu porodu, zwiększenie liczby miejsc nieskutecznej implantacji. Po podaniu tej dawki szkodliwy wpływ na potomstwo obejmował zmniejszenie przeżywalności po porodzie, zmniejszenie masy ciała i przyrostów masy ciała i mógł wiązać się z objawami toksycznymi obserwowanych u samic. Po podaniu samicom dawek rolapitantu równoważnych 9 mg/kg mc. na dobę wolnej zasady (około połowa zalecanej dawki leczniczej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała) obserwowano pogorszenie pamięci u potomstwa płci żeńskiej w teście pokonywania labiryntu i zmniejszenie masy ciała potomstwa.

Na podstawie oceny ryzyka dla środowiska uważa się, że rolapitant jest bardzo trwały, ulega bioakumulacji i nie ulega łatwo biodegradacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Powidon (K-30)
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Indygotyna (E 132)
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata,

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Podwójny blister z polichlorku winylu, polichlorotrifluoroetyleny i folii aluminiowej. Opakowanie zawiera dwie tabletki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1180/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwiecień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
NL-8465 RX Oudehaske
Holandia

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

Blister zawierający 2 tabletki powlekane - BLUE BOX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Varuby 90 mg tabletki powlekane
Rolapitant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki zawiera 90 mg rolapitantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę. **Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Dawka pojedyncza (2 tabletki)

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1180/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

VARUBY

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Varuby 90 mg tabletki
Rolapitant

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Varuby 90 mg tabletki powlekane

Rolapitant

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce (patrz punkt 4).

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Varuby i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Varuby
3. Jak przyjmować lek Varuby
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Varuby
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Varuby i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Varuby

Lek Varuby zawiera substancję czynną o nazwie rolapitant.

W jakim celu stosuje się lek Varuby

Lek Varuby stosuje się, aby złagodzić mdłości (nudności) i wymioty podczas chemioterapii u pacjentów z chorobą nowotworową.

Jak działa lek Varuby

Podczas chemioterapii w organizmie może się wydzielać substancja „P”, która pobudza komórki nerwowe w ośrodku wymiotów w mózgu i powoduje nudności i wymioty. Substancją czynną leku Varuby jest rolapitant, który blokuje wiązanie substancji „P” z komórkami nerwowymi. W ten sposób rolapitant pomaga zapobiegać nudnościom i wymiotom.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Varuby

Kiedy nie przyjmować leku Varuby:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rolapitant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent zażył lek ziołowy zawierający ziele dziurawca zwyczajnego (nazwa łacińska *Hypericum perforatum*) stosowane w łagodzeniu objawów depresji i bezsenności (patrz punkt 2 „Varuby a inne leki”).

W razie wątpliwości przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta rozpoznano ciężką chorobę wątroby lub nerek;
- pacjent przyjmuje leki, które mogą zmniejszać skuteczność leku Varuby, takie jak:
 - ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
 - karbamazepina stosowana w leczeniu padaczki i bólu neuropatycznego
 - fenobarbital stosowany w leczeniu padaczki
 - enzalutamid stosowany w leczeniu raka gruczołu krokowego
 - fenytoina stosowana w leczeniu padaczki
 - efawirenz stosowany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)
 - ryfabutyna stosowana w leczeniu gruźlicy i innych zakażeń
 - inne leki zawierające antagonistów receptorów NK₁ i stosowane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom towarzyszącym chemioterapiom przeciwnowotworowym, np. aprepitant lub połączenie netupitantu i chlorowodoru palonosetronu (patrz punkt 2 „Varuby a inne leki”).

Dzieci i młodzież

Leku Varuby nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań w tych grupach pacjentów.

Varuby a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Varuby może wpływać na działanie innych leków takich jak:

- propafenon (stosowany w zaburzeniach rytmu serca)
- tamoksyfen (stosowany w leczeniu raka piersi)
- metoprolol (stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i chorób serca)
- tiorydazyna (stosowany w chorobach psychicznych, np. w schizofrenii)
- pimozyd (stosowany w chorobach psychicznych, np. w schizofrenii)
- morfina (stosowana w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego)
- metotreksat (stosowany w leczeniu nowotworów, łuszczycy i reumatoidalnego zapalenia stawów)
- irynotekan (stosowany w leczeniu nowotworów)
- topotekan (stosowany w leczeniu nowotworów)
- mitoksantron (stosowany w leczeniu nowotworów)
- sulfasalazyna (stosowana w leczeniu chorób jelita grubego i reumatoidalnego zapalenia stawów)
- doksorubicyna (stosowana w chemioterapii nowotworów)
- bendamustyna (stosowana w leczeniu białaczki)
- digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca)
- dabigatran (stosowany w zapobieganiu zakrzepom krwi)
- kolchicyna (stosowana w leczeniu dny moczanowej)
- statyny (np. atorwastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna i symwastatyna) stosowane w leczeniu zbyt wysokiego stężenia tłuszczów (np. cholesterolu) we krwi
- bozentan (stosowany w leczeniu nadciśnienia w tętnicy płucnej)
- feksofenadyna (stosowana w leczeniu objawów alergii)

Ciąża i karmienie piersią

Brak danych dotyczących działania leku w przypadku stosowania w okresie ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo czy Varuby jest obecny w mleku karmiących matek. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku. Ważne - jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, należy o tym powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Varuby w niewielkim stopniu wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów, ani obsługiwać narzędzi i urządzeń mechanicznych.

Varuby zawiera laktozę

Jedna dawka (dwie tabletki) zawiera 230 mg laktozy. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

3. Jak przyjmować Varuby

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana dawka

- Zalecana dawka to 180 mg (dwie tabletki 90 mg). Tabletki należy połknąć w całości i popić niewielką ilością wody.
- Tabletki należy przyjąć w okresie 2 godzin przed rozpoczęciem cyklu chemioterapii.
- Lek Varuby można przyjmować podczas posiłków lub pomiędzy posiłkami.

Lek Varuby przyjmuje się przed chemioterapią, aby zapobiec nudnościom i wymiotom. Nie należy przyjmować leku w dniach po zakończeniu cyklu chemioterapii (chyba, że niebawem rozpocznie się kolejny cykl). Nie należy przyjmować leku Varuby częściej niż raz na dwa tygodnie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Varuby

Zazwyczaj przyjmuje się dwie tabletki. Jeśli pacjent zażył dawkę większą niż zalecana, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Varuby

Jeśli pacjent pominął dawkę, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Przerwanie przyjmowania leku Varuby

Lek Varuby pomaga zapobiegać nudnościom i wymiotom podczas chemioterapii. Jeśli pacjent nie zamierza przyjmować leku, należy omówić to z lekarzem.

W razie dodatkowych pytań związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów:

Poważne działania niepożądane:

Rzadko: mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób lub rzadziej

Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli wystąpią objawy reakcji uczuleniowej, np. nagła duszność, obrzęk warg lub języka, zaburzenia smaku, obrzęk skóry lub tkanki, nagła wysypka lub gorączka albo przyspieszone bicie serca. Podane zostanie odpowiednie leczenie.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób):

- bóle głowy
- zaparcia
- uczucie zmęczenia

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 osób):

- ból lub tkliwość mięśni
- zawroty głowy, trudności z koncentracją, brak energii, nadmierna senność lub bezsenność
- problemy żołądkowe, w tym dolegliwości brzuszne, wzdęcia, nudności, ból, niestrawność i biegunka
- mała liczba krwinek białych zwalczających zakażenia (wykrywana w badaniu krwi)
- zakażenia w jamie ustnej
- owrzodzenia w jamie ustnej
- zmniejszenie apetytu
- czkawka
- osłabienie

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1 000 osób)

- pleśniawka na skórze lub w jamie ustnej
- zmniejszenie liczby płytek krwi (wykrywane w badaniu krwi)
- zwiększenie ryzyka krwawień
- zmniejszenie liczby białych krwinek zwalczających zakażenia (wykrywane w badaniu krwi)
- odwodnienie
- małe stężenie magnezu we krwi (wykrywane w badaniu krwi)
- martwienie się, uczucie strachu, niepokoju
- zgrzytanie zębami
- trudności z utrzymaniem równowagi
- trudności z poruszaniem się
- omdlenie lub stan przedomdleniowy
- częściowa utrata słuchu
- uczucie „dzwonienia” w uszach
- niewyraźne widzenie
- przyspieszenie akcji serca
- dolegliwości brzuszne
- zmiana modelu wypróżnień
- suchość w jamie ustnej
- nadkwaśność żołądkowa lub refluks żołądkowo-przetykowy „zgaga”
- uczucie dławienia lub nudności
- wysokie ciśnienie tętnicze
- wypadanie włosów
- wysypka skórna podobna do trądziku
- suchość skóry
- bóle stawów
- bóle pleców
- osłabienie mięśni
- osłabienie mięśni, ból lub tkliwość mięśni, szczególnie jeśli występuje złe samopoczucie, wysoka temperatura lub ciemny kolor moczu. Objawy te mogą oznaczać uszkodzenie mięśni określane jako rabdomioliza).
- trudności z chodzeniem

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego sytemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Varuby

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po „Termin ważności (EXP)” i na blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Varuby

Substancją czynną leku jest rolapitant. Jedna tabletką zawiera 90 mg rolapitantu

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki zawiera: laktozę jednowodną (patrz punkt 2 „Varuby zawiera laktozę”) skrobię żelowaną, celulozę mikrokrystaliczną (E460), powidon (K-30), kroskarmelozę sodową, krzemionkę koloidalną i magnezu stearynian.
- Otoczka tabletki zawiera: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, (E171), makrogol, talk, indygotynę (E 132) i polisorbat 80.

Jak wygląda lek Varuby i co zawiera opakowanie

Niebieskie tabletki z napisem „T0101” wytłoczonym na jednej stronie i „100” na drugiej stronie.

Opakowanie zawiera dwie tabletki w podwójnym blistrze z polichlorku winylu, polichlorotrifluoroetylenu i folii aluminiowej.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórcy

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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.
☎ +44 330 3328100

Italia

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

Κύπρος

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

TESARO Bio Sweden AB
☎ +46 850 619678

Latvija

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>