

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Varuby 90 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rolapitant 90 mg (sub formă de clorhidrat monohidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament conține lactoză 230 mg (sub formă de monohidrat) per doză (două comprimate).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimatele sunt de culoare albastră, imprimare cu T0101 pe o parte și cu 100 pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor în fază tardivă asociate chimioterapiei înalt și moderat emetogene la adulți

Varuby este administrat în cadrul tratamentului de asociere (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Varuby este administrat în cadrul unei scheme terapeutice care include dexametazonă și un antagonist al receptorului 5-HT₃.

Trebuie administrate 180 mg (două comprimate) în decurs de 2 ore de la începerea fiecărui ciclu de chimioterapie, dar la intervale de cel puțin 2 săptămâni.

Nu există interacțiuni medicamentoase între rolapitant și dexametazonă, prin urmare nu este necesară ajustarea dozei de dexametazonă.

Pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor asociate chimioterapiei emetogene sunt recomandate următoarele scheme terapeutice:

Regim chimioterapic înalt emetogen

	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4
Varuby	180 mg pe cale orală; În decurs de 2 ore înaintea chimioterapiei	Nimic		
Dexametazonă	20 mg pe cale orală; 30 minute înaintea chimioterapiei	8 mg pe cale orală de două ori pe zi	8 mg pe cale orală de două ori pe zi	8 mg pe cale orală de două ori pe zi
Antagonist al receptorului 5-HT ₃	Doza standard de antagonist al receptorului 5-HT ₃ . Pentru informații privind doza adecvată, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului privind administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorului 5-HT ₃ .	Nimic		

Regim chimioterapic înalt emetogen

	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4
Varuby	180 mg pe cale orală; În interval de 2 ore înaintea chimioterapiei	Nimic		
Dexametazonă	20 mg pe cale orală; 30 minute înainte de chimioterapie	Nimic		
Antagonist al receptorului 5-HT ₃	Doza standard de antagonist al receptorului 5-HT ₃ . Pentru informații privind doza adecvată, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorului 5-HT ₃ .	Pentru informații privind doza adecvată, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorului 5-HT ₃ .		

Grupe speciale de pacienți

Persoane vârstnice (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Datele disponibile la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste sunt limitate. Varuby trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate și nu există date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează hemodializă. Varuby trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Varuby trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4. și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rolapitantului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă și pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În asociere cu sunătoare (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu insuficiență hepatică severă

Nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Varuby trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Dacă utilizarea nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării reacțiilor adverse la Varuby (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală severă

Datele la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate (vezi pct. 5.2). Varuby trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Dacă utilizarea nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați în vederea identificării reacțiilor adverse la Varuby (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni

Varuby nu este recomandat la pacienții care necesită administrarea cronică de inductori enzimatici puternici (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, enzalutamidă, fenitoină) sau inductori enzimatici moderați (de exemplu, efavirenz, rifabutin) (vezi pct. 4.5)

Eficacitatea și siguranța administrării rolapitantului concomitent cu un alt antagonist al receptorului NK₁ (de exemplu, aprepitant și o combinație de netupitant și palonosetron clorhidrat) nu au fost stabilite și, prin urmare, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Lactoză

Varuby conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele Varuby asupra farmacocineticii altor substanțe active

Substraturi ale CYP2D6

Rolapitantul este un inhibitor moderat al CYP2D6. Concentrația plasmatică crescută a substraturilor CYP2D6 poate determina reacții adverse. O creștere de 3 ori a expunerii la dextrometorfan, un substrat al CYP2D6, a fost observată după 7 zile de la administrarea pe cale orală a unei doze unice de rolapitant și poate avea o durată mai prelungită.

Prin urmare, se impune precauție atunci când se administrează rolapitant în asociere cu un medicament metabolizat de CYP2D6, în special acele medicamente cu o marjă terapeutică îngustă (de exemplu, propafenonă, tamoxifen, metoprolol utilizat în tratamentul insuficienței cardiace, tioridazină, pimizid).

Substraturi ale UGT1A1 și UGT2B7 (de exemplu, irinotecan și respectiv morfină)

Rolapitantul a inhibat modest UGT1A1 și UGT2B7 în condiții *in vitro*. Prin urmare, interacțiunile potențiale asociate cu inhibarea acestor enzime UGT la nivel intestinal nu pot fi excluse.

Substraturi ale BCRP

Rolapitantul este un inhibitor al proteinei de rezistență la cancerul de sân (Breast-Cancer-Resistance Protein, BCRP). Creșterea concentrațiilor plasmatice ale substraturilor BCRP (de exemplu, metotrexat, irinotecan, topotecan, mitoxantronă, rosuvastatină, sulfasalazină, doxorubicină, bendamustină) poate determina reacții adverse. Administrarea concomitentă a unei doze unice de rolapitant 180 mg împreună cu sulfasalazină, un substrat al BCRP, a determinat o creștere de aproximativ 2 ori a C_{max} și ASC ale sulfasalazinei. Dacă asocierea nu poate fi evitată, trebuie efectuată monitorizarea clinică și biologică a reacțiilor adverse corelate cu medicamentul administrat concomitent. Trebuie utilizată doza eficace minimă de rosuvastatină.

Substraturi ale gp P

Rolapitantul este un inhibitor al glicoproteinei P (gp P). O creștere de 70 % a C_{max} și de 30 % a ASC a digoxinei, un substrat al gp P, a fost observată atunci când s-a administrat o doză unică de rolapitant de 180 mg. Prin urmare, se recomandă monitorizarea clinică a reacțiilor adverse și, dacă este posibil, monitorizarea biologică atunci când rolapitantul este asociat cu digoxină sau cu alte substraturi ale gp P (de exemplu, dabigatran sau colchicină), în special la pacienții cu insuficiență renală.

Substraturi ale OATP1B1 și 1B3

Studiile *in vitro* indică faptul că nu se anticipează ca rolapitantul să inhibe OATP1B1 la concentrații relevante din punct de vedere clinic și că rolapitantul nu este inhibitor al OATP1B3 la concentrațiile testate de până la 20 μ M.

Substraturi ale OCT1

In vitro, rolapitantul nu este inhibitor al OCT1 la concentrațiile testate de până la 20 μ M.

Substraturi ale CYP3A4

In vivo, nu se anticipează ca rolapitantul să prezinte un efect inhibitor sau inductor asupra CYP3A4. O doză unică de rolapitant 180 mg nu a prezentat efecte semnificative asupra farmacocineticii midazolamului comparativ cu midazolam 3 mg administrat pe cale orală, în monoterapie, în Ziua 1, Ziua 8 și Ziua 11.

Ondansetron

Rolapitantul nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii ondansetronului atunci când acesta a fost administrat pe cale intravenoasă concomitent cu o doză unică de rolapitant 180 mg în aceeași zi.

Dexametazonă

Rolapitantul nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii dexametazonei atunci când aceasta a fost administrată pe cale orală în Zilele 1-3 după administrarea concomitentă a unei doze unice de rolapitant 180 mg în Ziua 1.

Alte CYP

Nu se anticipează interacțiuni semnificative clinic în cazul în care următoarele medicamente sunt administrate în asociere cu o doză unică de rolapitant 180 mg în Ziua 1 și fără rolapitant în Ziua 8: repaglinid 0,25 mg (un substrat al CYP2C8), efavirenz 600 mg (un substrat al CYP2B6), tolbutamidă 500 mg (un substrat al CYP2C9) sau omeprazol 40 mg (un substrat al CYP2C19).

Rolapitantul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii cafeinei (un substrat al CYP1A2) la administrarea orală a unei doze de cafeină 200 mg concomitent cu o doză unică de rolapitant 180 mg în Ziua 1 și fără rolapitant în Ziua 8 și Ziua 15.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii Varuby

Inductori enzimatici

Administrarea concomitentă a rifampicinei, un inductor enzimatic puternic, a scăzut în mod semnificativ expunerea sistemică la rolapitant și la metaboliții activi ai acestuia. Atunci când rifampicina în doză de 600 mg a fost administrată o dată pe zi timp de 7 zile înainte și 7 zile după

administrarea unei doze unice de rolapitant 180 mg, ASC medie s-a redus cu 87 %, iar metabolitul activ al acestuia cu 89 % comparativ cu administrarea rolapitantului în monoterapie. Varuby nu este recomandat la pacienții care necesită administrarea cronică de inductori enzimatici puternici (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, fenitoină) (vezi pct. 4.4)

Nu s-a stabilit efectul inductorilor moderați (de exemplu, efavirenz, rifabutină) și, prin urmare, nu se recomandă administrarea rolapitantului la pacienții cărora li s-a administrat deja un inductor moderat (vezi pct. 4.4).

Din cauza efectului său inductor puternic, administrarea concomitentă de sunătoare și rolapitant este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai CYP3A4

Nu au fost observate efecte semnificative asupra farmacocineticii rolapitantului atunci când ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, a fost administrat împreună cu rolapitant. Administrarea concomitentă de ketoconazol 400 mg o dată pe zi timp de 21 zile urmată de o doză unică de rolapitant 90 mg nu a afectat în mod semnificativ C_{max} a rolapitantului, în timp ce ASC a crescut cu 21 %. Nu se anticipează ca acest efect să fie relevant din punct de vedere clinic.

Alte interacțiuni

Eficacitatea și siguranța administrării rolapitantului în asociere cu un alt antagonist al receptorului NK_1 (de exemplu, aprepitant și o combinație de netupitant și palonosetron clorhidrat) nu au fost stabilite și, prin urmare, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile privind administrarea rolapitantului la femeile gravide. Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene sau embrio-fetale. În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală, la o doză echivalentă cu jumătate din doza recomandată la om, s-a evidențiat o scădere a memoriei la puii de sex feminin în testul labirintului și o scădere a greutateii corporale a puilor (vezi pct. 5.3). Varuby nu trebuie administrat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care acest lucru este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există date privind prezența rolapitantului în laptele uman. Rolapitantul administrat pe cale orală a fost detectat în lapte la femeile lactante de șobolan. Alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu Varuby.

Fertilitatea

Rolapitant nu a afectat fertilitatea sau performanțele generale ale funcției de reproducere la șobolanii de sex masculin. O scădere a numărului de corpi luteali și de locuri de implantare a fost observată în ceea ce privește fertilitatea la femeile de șobolan și în cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrionară precoce (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Varuby are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În urma administrării rolapitantului pot apărea amețeli și oboseală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Peste 4375 pacienți au fost tratați cu Varuby sau cu un comparator în cadrul studiilor clinice de Fază 1, 2 și 3. La un număr total de 2798 subiecți s-a administrat rolapitant pe cale orală în orice doză, inclusiv la 1567 subiecți incluși în studii privind GVIC (greață și vărsături induse de chimioterapie).

Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost oboseală (1,9 %) și cefalee (1,5 %). Profilul de siguranță în cadrul studiilor privind chimioterapia înalt și moderat emetogenă cu extensii în mai multe cicluri, pentru până la 6 cicluri de chimioterapie, a fost similar celui observat în Ciclul 1.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate într-o analiză cumulată în cadrul studiilor privind chimioterapia înalt emetogenă (CÎE) și chimioterapia moderat emetogenă (CME).

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe			
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		Infecții fungice orale	Candidoză Candidoză orală
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie	Creștere a valorii raportului internațional normalizat (INR) Leucopenie Scădere a numărului de neutrofile Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a apetitului	Deshidratare Hipomagneziemie
Tulburări psihice		Insomnie	Anxietate Bruxism
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Tulburări de atenție Disgeuzie Somnolență	Tulburări ale echilibrului Tulburări de mișcare Sincopă
Tulburări acustice și vestibulare			Hipoacuzie Tinitus
Tulburări oculare			Vedere încețoșată
Tulburări cardiace			Creștere a frecvenței cardiace
Tulburări gastro-intestinale	Constipație	Diaree Dispepsie Greață Distensie abdominală Durere abdominală Stomatită	Disconfort abdominal Modificări ale tranzitului intestinal Xerostomie Boală de reflux gastro-esofagian Senzație de vomă
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sughit	Dispnee

Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe			
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Alopecie Angioedem Dermatită acneiformă Xerodermie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Mialgie	Artralgie Lombalgie Slăbiciune musculară Rabdomioliză*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Astenie	Tulburări ale mersului

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate doze de rolapitant de cel mult 720 mg fără să existe preocupări privind siguranța. În caz de supradozaj, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și se va asigura tratament general de susținere și monitorizare. Având în vedere activitatea antiemetică a rolapitantului, este posibil ca emeza indusă de un medicament să nu fie eficace. Nu s-au efectuat studii privind dializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice, alte antiemetice, codul ATC: A04AD14

Mecanism de acțiune

Rolapitantul este un antagonist selectiv al receptorilor neurokininei 1 (NK₁) /substanței P umane.

Eficacitate și siguranță clinică

Chimioterapie înalt emetogenă (CÎE) pe bază de cisplatină

Studiul 1 și Studiul 2 (CÎE)

În cadrul a două studii clinice multicentrice controlate, randomizate, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele (Studiul 1 și Studiul 2), schema terapeutică cu rolapitant (rolapitant 180 mg, granisetron 10 µg/kg pe cale intravenoasă și dexametazonă 20 mg pe cale orală) a fost comparată cu un tratament de control (placebo, granisetron 10 µg/kg pe cale intravenoasă și dexametazonă 20 mg pe cale orală) în Ziua 1 la pacienți cărora li s-a administrat un regim chimioterapic care a inclus cisplatină ≥ 60 mg/m². În Zilele 2-4, pacienților li s-a administrat dexametazonă 8 mg de două ori pe zi, pe cale orală. Medicamentele de studiu au fost administrate înainte de chimioterapie în Ziua 1 la următoarele intervale: rolapitant (cu 1 până la 2 ore înainte); granisetron și dexametazonă (cu 30 minute înainte).

În cadrul Studiului 1 și Studiului 2, un număr total de 1087 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra o schemă terapeutică cu rolapitant (N = 544) sau un tratament de control (N = 543) ; 1070 pacienți au fost incluși în evaluarea eficacității; 37 % erau femei și 63 % erau bărbați. Dintre cei 1070 pacienți, 26 % aveau vârsta peste 65 ani și 3 % aveau peste 75 ani.

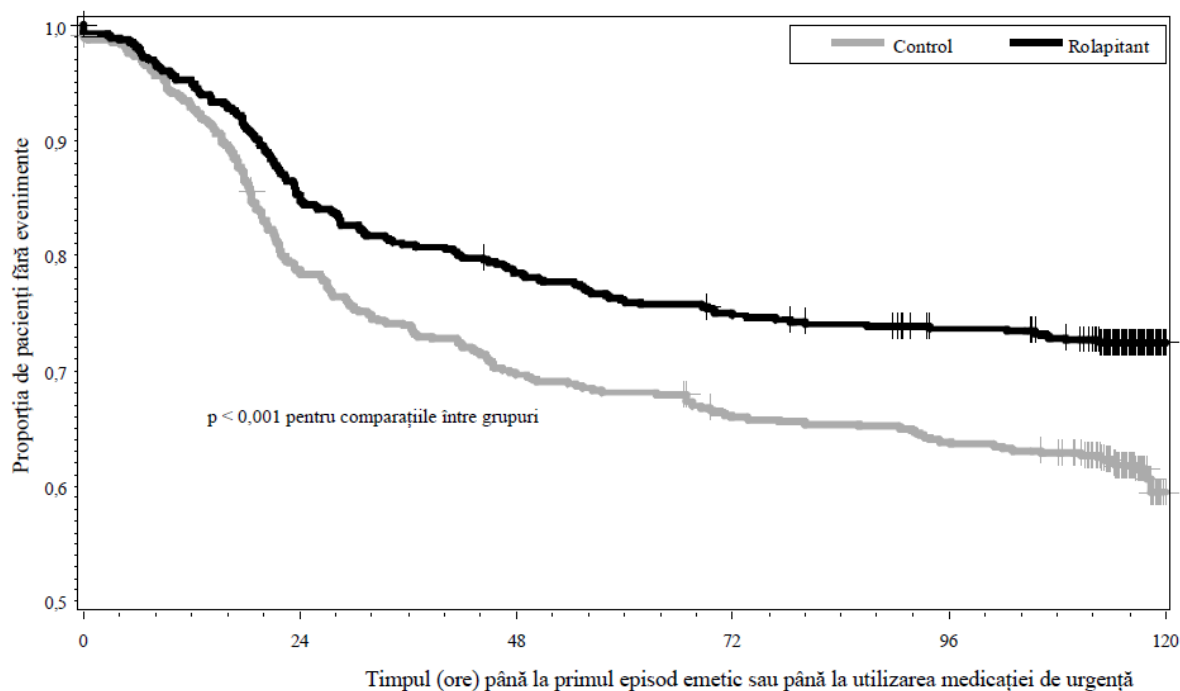
Criteriul final de evaluare primar în ambele studii a fost răspunsul complet (definit prin absența episoadelor emetice și a medicamentului de urgență) în faza tardivă (> 24 - 120 ore) de greață și vărsături induse de chimioterapie. Au fost analizate, de asemenea, următoarele criterii finale de evaluare suplimentare specificate în prealabil: răspunsul complet în faza acută (de la 0 la 24 ore) și în faza globală (de la 0 la 120 ore); fără emeză în fiecare fază GVIC, fără senzație semnificativă de greață în fiecare fază GVIC și timpul până la primul episod de emeză sau prima utilizare a medicamentului de urgență.

Rezultatele au fost evaluate pentru fiecare studiu individual și pentru cele două studii combinate. Rezultatele individuale derivate din Studiile 1 și 2, precum și rezumatul rezultatelor principale derivate din analiza combinată, sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Proporția de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie cu cisplatină și care au răspuns în funcție de grupul și faza de tratament (Studiile 1 și 2 – Rezultate individuale CÎE)									
Criterii finale de evaluare privind eficacitatea ^a	Studiul 1 CÎE			Studiul 2 CÎE			Studiile 1 și 2 combinate		
	Frecvență rolapitant (N = 264) (%)	Frecvență control (N = 262) (%)	Valoarea p ^b	Frecvență rolapitant (N = 271) (%)	Frecvență control (N = 273) (%)	Valoarea p ^b	Frecvență rolapitant (N = 535) (%)	Frecvență control (N = 535) (%)	Valoarea p ^c
Răspuns complet									
Tardiv	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Acut	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Global	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Fără emeză									
Acut	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Tardiv	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Global	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
Fără greață semnificativă									
Acut	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Tardiv	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Global	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017
^a Criteriul final de evaluare primar a fost reprezentat de răspunsul complet în faza tardivă. Faza tardivă: > 24 până la 120 ore de tratament cu cisplatină; Faza acută: 0 până la 24 ore după tratamentul cu cisplatină, Faza globală: 0 până la 120 ore după tratamentul cu cisplatină ^b Valorile p neajustate sunt obținute din testul Cochran-Mantel Haenszel, stratificat în funcție de sex. ^c Valorile p neajustate sunt obținute din testul Cochran-Mantel Haenszel, stratificat în funcție de studiu și sex. N.S.=Nesemnificativ (p> 0,05) * Nesemnificativ după aplicarea ajustării pentru multiplicitate, specificată în prealabil.									

Timpul estimat până la primul episod emetic în cadrul analizei combinate este descris prin diagrama Kaplan-Meier în Figura 1.

Figura 1: Diagrama Kaplan-Meier privind proporțiile de pacienți fără emeză sau utilizare a medicației de urgență (Studiile 1 și Studiul 2 combinate – CÎE)



Chimioterapia moderat emetogenă și asociațiile chimioterapice de antraciclina și ciclofosamidă

Studiul 3 (CME)

În cadrul Studiului 3, un studiu clinic multicentric controlat, randomizat, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele privind chimioterapia moderat emetogenă, schema terapeutică cu rolapitant (rolapitant 180 mg, granisetron 2 mg pe cale orală și dexametazonă 20 mg pe cale orală) a fost comparat cu un tratament de control (placebo, granisetron 2 mg pe cale orală și dexametazonă 20 mg pe cale orală) în Ziua 1 la pacienții cărora li s-a administrat un regim chimioterapic moderat emetogen în care au fost incluși 53 % dintre pacienții cărora li s-a administrat o asociere de antraciclina și ciclofosamidă (AC). În Zilele 2-3, pacienților li s-a administrat granisetron 2 mg o dată pe zi, pe cale orală. Medicamentele de studiu au fost administrate înainte de chimioterapie în Ziua 1 la următoarele intervale: rolapitant (cu 1 până la 2 ore înainte); granisetron și dexametazonă (cu 30 minute înainte). La momentul stabilirii designului studiului, regimurile chimioterapice care conțineau AC erau considerate moderat emetogene. Liniile directe recente consideră că aceste regimuri sunt înalt emetogene. Procentajul de pacienți cărora li s-a administrat carboplatină în Ciclul 1 a fost de 30 %.

În total, 1369 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie un regim terapeutic cu rolapitant, (N = 684), fie un tratament de control (N = 685). În total, 1332 pacienți au fost incluși pentru evaluarea eficacității; dintre aceștia, 80 % erau femei și 20 % erau bărbați. Dintre cei 1332 pacienți, 28 % aveau vârsta peste 65 ani și 6 % aveau peste 75 ani. Dintre acești 1332 pacienți, la 629 s-a administrat chimioterapie non-AC.

Criteriul final de evaluare primar a fost răspunsul complet (definit prin absența episoadelor emetice și a medicamentului de urgență) în faza tardivă (> 24 - 120 ore) de greață și vărsături induse de chimioterapie. Au fost evaluate, de asemenea, următoarele criterii finale de evaluare suplimentare specificate în prealabil: răspunsul complet în faza acută (de la 0 la 24 ore) și în faza globală (de la 0 la 120 ore); fără emeză în fiecare fază GVIC, fără senzație semnificativă de greață în fiecare fază GVIC și timpul până la primul episod de emeză sau prima utilizare a medicamentului de urgență.

În Tabelul 2 de mai jos este prezentat un rezumat al acestor rezultate provenite din studiul CME (Studiul 3). În Tabelul 3 de mai jos este prezentat un rezumat al rezultatelor provenite din subseturile non-AC și AC.

Tabelul 2: Proporția de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie moderat emetogenă și care au răspuns în funcție de grupul și faza de tratament

Criterii finale de evaluare privind eficacitatea ^a	Studiul 3 – MEC		
	Frecvență rolapitant (N = 666) (%)	Frecvență control (N = 666) (%)	Valoarea p ^b
Răspuns complet			
Tardiv	71,3	61,6	< 0,001
Acut	83,5	80,3	N.S.
Global	68,6	57,8	< 0,001*
Fără emează			
Acut	87,8	84,5	N.S.
Tardiv	80,5	69,8	< 0,001*
Global	78,7	65,3	< 0,001*
Fără greață semnificativă (scorul maxim pe scala vizuală analogă (SVA) < 25, de la 0 la 100)			
Acut	82,1	84,7	N.S.
Tardiv	72,7	69,4	N.S.
Global	70,6	66,5	N.S.

^a Criteriul final de evaluare primar a fost răspunsul complet în faza tardivă. Faza acută: 0 - 24 ore după schema de tratament cu AC sau non-AC; Faza tardivă: > 24 - 120 ore după schema de tratament cu AC sau non-AC; Faza globală: 0 - 24 ore după schema de tratament cu AC sau non-AC

^b Valorile p neajustate sunt obținute din testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificat în funcție de sex.

N.S.=Nesemnificativ (p> 0,05)

* N.S. după aplicarea ajustării pentru multiplicitate, specificată în prealabil.

Tabelul 3: Proporția de pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie AC sau non-AC și care au obținut un răspuns complet

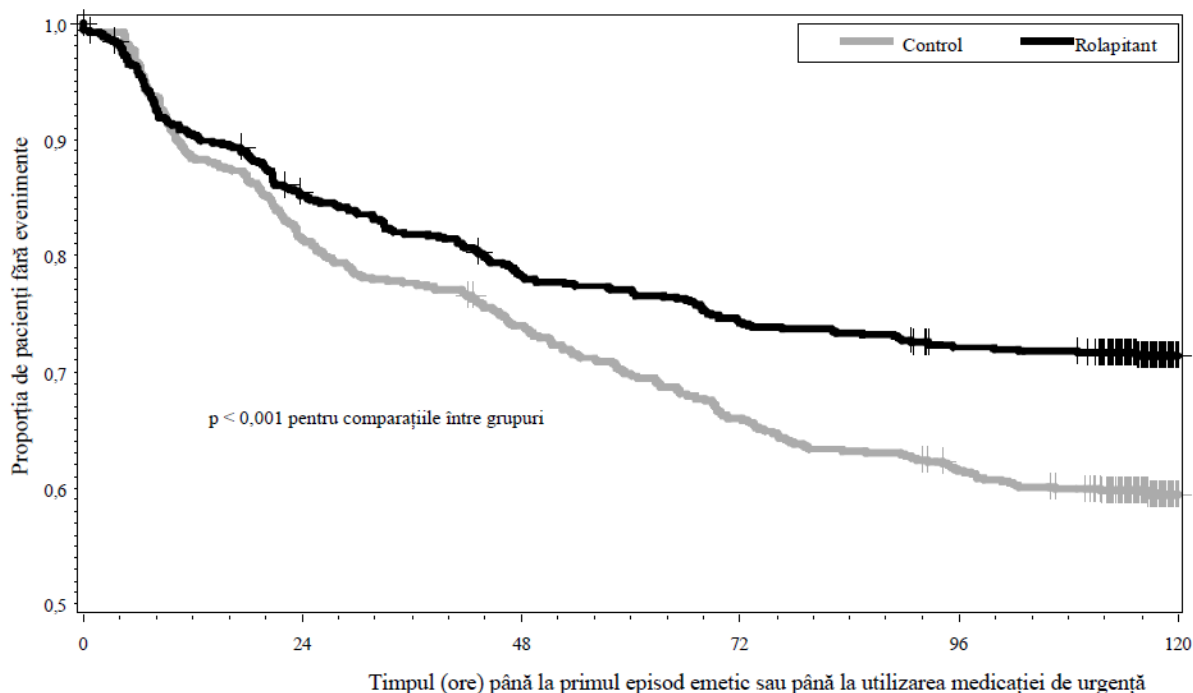
Răspuns complet	Rolapitant	Control	Valoare-p ^a
Non-AC	N = 322	N = 307	
Tardiv	76,1	63,8	< 0,001
Acut	90,7	84,4	0,016
Global	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Tardiv	66,9	59,6	0,047
Acut	76,7	76,9	N.S.
Global	62,8	54,9	0,033

^a Valorile p sunt obținute din testul Cochran-Mantel-Haenszel.

N.S.=Nesemnificativ (p> 0,05)

Timpul estimat până la primul episod emetic sau până la administrarea medicamentului de urgență la pacienții cărora li s-a administrat o schemă CME este prezentat prin diagrama Kaplan-Meier în Figura 2.

Figura 2: Diagrama Kaplan-Meier privind proporțiile de pacienți fără emeză sau fără utilizarea medicației de urgență (Studiul 3--CME)



Impactul stării de greață și vărsăturilor asupra vieții de zi cu zi a pacienților a fost evaluat folosind Indicele vieții funcționale - emeză (Functional Living Index-Emesis, FLIE). Proporția de pacienți fără niciun impact asupra vieții de zi cu zi a fost mai mare în grupul cu Rolapitant comparativ cu grupul de control (CME: 73,2 % comparativ cu 67,4 %; $p = 0,027$).

Extensie în cicluri multiple: În cadrul fiecărui studiu, pacienții au avut posibilitatea de a continua tratamentul în cadrul unui studiu de extensie cu cicluri multiple de până la 5 cicluri suplimentare de chimioterapie, în care li s-a administrat un tratament identic celui administrat în Ciclul 1. În Ziua 6 până la 8 de la începerea chimioterapie, pacienților li s-a solicitat să își amintească dacă au avut vreun episod de vărsături sau senzație de vomă sau greață care a interferat cu activitățile zilnice normale. Acțiunea antiemetică a rolapitantului a fost menținută prin cicluri repetate pentru acei pacienți care au continuat în fiecare din ciclurile multiple.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu rolapitant la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea stării de greață și a vărsăturilor în fază acută și tardivă asociate cu cicluri inițiale și repetate de chimioterapie înalt emetogenă pe bază de cisplatină și chimioterapie moderat emetogenă (vezi pct 4.2 pentru informații privind administrarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rolapitant prezintă o farmacocinetică (FC) liniară, cu expuneri care cresc direct proporțional cu doza. Rolapitantul este eliminat lent, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare fiind de aproximativ 7 zile. Rolapitantul este eliminat în principal pe cale hepatobiliară, cu contribuții minore prin eliminare renală. Rolapitantul este metabolizat prin intermediul CYP3A4 pentru a forma metabolitul activ principal, M19. Studiile *in vitro* sugerează faptul că rolapitantul nu este un inhibitor al CYP2E1.

Absorbție

În urma administrării unei doze unice de rolapitant 180 mg în condiții à jeun la subiecți sănătoși, rolapitantul a fost măsurat în plasmă în interval de 30 minute, iar concentrația plasmatică maximă (C_{\max}) pentru rolapitant a fost atinsă în aproximativ 4 ore și C_{\max} medie a fost de 968 ng/ml (%CV: 28 %). În urma administrării unor doze orale multiple de rolapitant de 9 până la 45 mg o dată pe zi, acumularea rolapitantului a crescut de aproximativ 5 ori.

Expunerile sistemice (C_{\max} și ASC) ale rolapitantului au crescut direct proporțional cu doza atunci când doza de rolapitant a crescut de la 4,5 mg la 180 mg. Atunci când doza a crescut de 4 ori față de doza clinică recomandată de 180 mg, C_{\max} și ASC ale rolapitantului au crescut de 3,1 ori și, respectiv, de 3,7 ori.

Biodisponibilitatea absolută a rolapitantului este de aproximativ 100 %, ceea ce indică un efect de prim pasaj minim.

Administrarea concomitentă a unei mese hiperlipidice nu a afectat în mod semnificativ farmacocinetica rolapitantului după administrarea de rolapitant 180 mg.

Distribuție

Rolapitantul prezintă o legare puternică de proteinele plasmaticice la om (99,8 %). Volumul aparent de distribuție (Vd/F) a fost de 460 l la subiecții sănătoși, ceea ce indică o distribuție tisulară extinsă a rolapitantului. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, Vd/F a fost de 387 l la pacienții cu cancer.

Metabolizare

Rolapitantul este metabolizat de CYP3A4, formând metabolitul activ principal, M19 (rolapitant C4-pirolidin-hidroxilat). În cadrul unui studiu privind echilibrul maselor, metabolitul M19 a fost metabolitul circulant principal. Formarea M19 a fost semnificativ întârziată, cu un t_{\max} median de 120 ore (interval: 24-168 ore), iar timpul de înjumătățire mediu al M19 a fost de 158 ore. Rata expunerii M19 la rolapitant a fost de aproximativ 50 % în plasmă.

Eliminare

După administrarea unor doze unice de rolapitant (4,5 până la 180 mg) pe cale orală, timpul de înjumătățire mediu prin eliminare ($t_{1/2}$) al rolapitantului a fost cuprins între 169 și 183 ore (aproximativ 7 zile) și a fost independent de doză. În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, clearance-ul total aparent (CL/F) al rolapitantului a fost de 0,96 l/oră la pacienții cu cancer.

Rolapitantul este eliminat în principal pe cale hepatobiliară. După administrarea unei doze unice de [14 C]-rolapitant 180 mg pe cale orală, un procentaj mediu de 14,2 % (cu limite cuprinse între 9 % și 20 %) și de 73 % (cu limite cuprinse între 52 % și 89 %) din doză a fost regăsit în urină și, respectiv, în materii fecale, în decurs de 6 săptămâni. În probele cumulate recoltate în decurs de 2 săptămâni, 8,3 % din doză a fost regăsită în urină, în principal sub formă de metaboliți, iar 37,8 % din doză a fost regăsită în materiile fecale, în principal sub formă de rolapitant nemodificat. Rolapitantul nemodificat sau M19 nu a fost regăsit în probele de urină cumulate. Alte enzime care metabolizează medicamentul (și transportorii medicamentului), în afară de CYP3A4, implicate în eliminarea hepatobiliară a rolapitantului rămân a fi elucidate.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârstă, sex și rasă/etnie

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat faptul că vârsta, sexul și rasa nu au avut un impact semnificativ asupra farmacocineticii Varuby. Datele la pacienții cu vârstă de cel puțin 75 ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică

În urma administrării unei doze unice de rolapitant 180 mg la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasificarea Child-Pugh A), parametrii farmacocinetici ai rolapitantului au fost comparabili cu cei de la subiecții sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasificarea Child-Pugh B), C_{max} medie a fost cu 25 % mai mică în timp ce ASC medie a rolapitantului a fost similară comparativ cu cea de la subiecții sănătoși. t_{max} median pentru M19 a fost întârziat până la 204 ore la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată comparativ cu 168 ore la subiecții sănătoși. Farmacocinetica Varuby nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasificarea Child-Pugh C).

Insuficiență renală

În cadrul analizelor farmacocinetice populaționale, clearance-ul creatininei (CLCr) la momentul inițial nu a evidențiat un efect semnificativ asupra farmacocineticii rolapitantului la pacienții cu cancer cu insuficiență renală ușoară (CLCr: între 60 și 90 ml/min) sau moderată (CLCr: între 30 și 60 ml/min) la pacienții cu cancer cu funcție renală normală. Nu există informații suficiente privind efectul în cazul insuficienței renale severe. Farmacocinetica Varuby nu a fost studiată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă.

Relația între concentrație și efect

Gradul de ocupare a receptorilor NK_1

În cadrul unui studiu de tomografie prin emisie de pozitroni (PET) la om, în care s-a administrat rolapitant, s-a demonstrat faptul că rolapitant traversează bariera hematoencefalică și ocupă receptorii NK_1 . O creștere dependentă de doză în ceea ce privește gradul mediu de ocupare a receptorilor NK_1 a fost observată pentru intervalul de doze de rolapitant cuprins între 4,5 mg și 180 mg. La concentrații plasmatiche ale rolapitantului > 15 ng/ml și 348 ng/ml, gradul de ocupare a receptorilor NK_1 la nivelul regiunilor corticale a fost de aproximativ > 50 % și, respectiv, de 90 %. La doza de rolapitant de 180 mg, gradul mediu de ocupare a receptorilor NK_1 la nivelul regiunilor corticale a fost mai mare de 90 % timp de cel puțin 120 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, teratogenitatea și carcinogenitatea.

Mecanismul diferenței semnificative între timpii de înjumătățire, observate între șobolan și maimuță (6-8 ore) și oameni (7 zile) nu este elucidat.

La rozătoare, rolapitantul a fost testat în studii de toxicitate orală, cu doze repetate, cu durata de până la 26 săptămâni, iar ficatul, glanda tiroidă, rinichii, epididimul și uterul au fost identificate drept organe țintă. În cadrul unui studiu cu durata de trei luni, convulsiile clonice au fost observate la un singur animal la o doză de 125 mg/kg și zi (de aproximativ 6 ori doza recomandată la om, pe baza suprafeței corporale). În cadrul unui studiu cu durata de o lună, convulsiile clonice au fost observate la o doză de 60 mg/kg și zi (de aproximativ 5,8 ori doza recomandată la om, pe baza suprafeței corporale). Nu se cunoaște relevanța convulsiilor la om.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la femele de șobolan, clorhidratul de rolapitant în doză orală de 9 mg/kg și zi bază liberă (de aproximativ 0,5 ori doza recomandată la om pe bază de suprafață corporală) a determinat o scădere tranzitorie a creșterii greutatei corporale materne și a crescut frecvența avorturilor pre-și post-implantare. La o doză echivalentă de 4,5 mg/kg și zi bază liberă (de aproximativ 1,2 ori doza recomandată la om pe bază de suprafață corporală), a existat o scădere a numărului de corpi luteali și de locuri de implantare.

În cadrul unui studiu de dezvoltare pre- și post-natală, efectul toxic la mamă a fost evidențiat pe baza condițiilor de mortalitate/stării muribunde, scăderea greutatei corporale și a consumului de alimente, avortul tuturor puilor, naștere prelungită, scăderea duratei gestației și un număr crescut în mod inexplicabil al locurilor de implantare la o doză echivalentă cu 22,5 mg/kg și zi bază liberă (de

aproximativ 0,2 ori doza recomandată la om pe bază de suprafață corporală). Efectele asupra puilor la această doză au inclus o supraviețuire post-natală scăzută, scăderea greutatei corporale și a creșterii în greutatea corporală și pot fi legate de toxicitatea maternă observată. La o doză maternă echivalentă de 9 mg/kg și zi bază liberă (de aproximativ 0,5 ori doza recomandată la om pe bază de suprafață corporală), a existat o scădere ușoară a memoriei la puii de șobolan de sex feminin în testul labirintului și o scădere a greutatei corporale a puilor.

Pe baza evaluării riscului de mediu, rolapitantul este considerat ca fiind foarte persistent, bioacumulativ și ca nefiind ușor biodegradabil.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Lactoză monohidrat
Amidon pregelatinizat
Celuloză microcristalină (E 460)
Povidonă (K-30)
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

Învelișul comprimatului

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Talc
Indigotină (E 132)
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister dublu în folie de clorură de polivinil/policlorotrifluoroetilenă/aluminiu.
Mărimea ambalajului este de două comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1180/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 Aprilie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

Cutie tip portofel, fiecare conținând 2 comprimate filmate – CU BLUE BOX

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Varuby 90 mg comprimate filmate
Rolapitant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține rolapitant 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

2 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Doză unică = 2 comprimate

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1180/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

VARUBY

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Varuby 90 mg comprimate
Rolapitant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Varuby 90 mg comprimate filmate Rolapitant

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Varuby și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Varuby
3. Cum să luați Varuby
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Varuby
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Varuby și pentru ce se utilizează

Ce este Varuby

Varuby conține substanța activă denumită rolapitant.

Pentru ce se utilizează Varuby

Varuby este utilizat pentru prevenirea senzației de rău (greață) sau a stării de rău (vărsături) la pacienții adulți cu cancer cărora li se administrează un tratament pentru cancer, chimioterapie.

Cum acționează Varuby

Chimioterapia poate provoca eliberarea „substanței P” de către organism.

Substanța P se leagă de celulele nervoase din centrul vomei din creier, provocându-vă senzație de rău sau stare de rău. Rolapitant, substanța activă din Varuby, blochează substanța P astfel încât să nu se lege de celulele nervoase, și contribuie prin aceasta la prevenirea stării de greață și vărsăturilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Varuby

Nu luați Varuby:

- dacă sunteți alergic la rolapitant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă luați un medicament pe bază de plante, numit sunătoare (*Hypericum perforatum*), utilizat pentru tratamentul depresiei și a dificultății de a adormi (vezi pct. 2, la „Varuby împreună cu alte medicamente”).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți probleme grave de ficat sau rinichi
- este necesar să luați anumite medicamente care pot scădea eficacitatea Varuby, cum sunt:
 - rifampicină, pentru tratamentul tuberculozei și al altor infecții
 - carbamazepină, pentru tratamentul epilepsiei și nevralgiilor
 - fenobarbital, pentru tratamentul epilepsiei
 - enzalutamidă, pentru tratamentul cancerului prostatic
 - fenitoină, pentru tratamentul epilepsiei
 - efavirenz, pentru tratamentul virusului imunodeficienței umane (HIV)
 - rifabutină, pentru tratamentul tuberculozei și al altor infecții
 - alte medicamente care conțin un antagonist NK₁, cum sunt aprepitant și o combinație de netupitant și palonosetron clorhidrat (pentru prevenirea stării de greață și a vărsăturilor asociate cu chimioterapia) (vezi pct. 2, la „Varuby împreună cu alte medicamente”)

Copii și adolescenți

Varuby nu trebuie administrat la copii și adolescenți sub 18 ani deoarece nu a fost studiat la acest grup de pacienți.

Varuby împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Varuby poate afecta modul în care acționează alte medicamente. Acestea includ:

- propafenonă (utilizată pentru tratamentul bătailor neregulate sau anormale ale inimii)
- tamoxifen (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân)
- metoprolol (utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și al afecțiunilor inimii)
- tioridazină (utilizată pentru tratamentul afecțiunilor psihice, cum este schizofrenia)
- pimozid (utilizat pentru tratamentul afecțiunilor psihice, cum este schizofrenia)
- morfină (utilizată pentru tratamentul durerii moderate până la severă)
- metotrexat (utilizat pentru tratamentul cancerului, psoriazisului și poliartritei reumatoide)
- irinotecan (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- topotecan (utilizat pentru tratamentul cancerului)
- mitoxantronă (utilizată pentru tratamentul cancerului)
- sulfasalazină (utilizată pentru tratamentul bolii intestinale și pentru tratamentul poliartritei reumatoide)
- doxorubicină (utilizată pentru chimioterapie în cancer)
- bendamustină (utilizată pentru tratamentul leucemiei)
- digoxină (utilizată pentru tratamentul afecțiunilor inimii)
- dabigatran (utilizat pentru prevenirea cheagurilor de sânge)
- colchicină (utilizată pentru tratamentul gutei)
- medicamentele numite „statine“, cum sunt atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina și simvastatina, utilizate pentru tratamentul concentrațiilor crescute de grăsimi (cum este colesterolul) în sânge
- bosentan (utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la nivelul arterei pulmonare)
- fexofenadină (utilizată pentru tratamentul simptomelor alergice)

Sarcina și alăptarea

Nu există informații privind efectele acestui medicament în cazul în care este administrat în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Varuby este prezent în lapte; prin urmare, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu acest medicament. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați înainte să luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Varuby are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este posibil să prezentați amețeli sau oboseală după ce ați luat acest medicament. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau aparate.

Varuby conține lactoză

Fiecare doză (două comprimate) conține lactoză 230 mg. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Varuby

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cantitatea care trebuie administrată

- Doza recomandată este de 180 mg (două comprimate de 90 mg). Înghițiți comprimatele întregi cu puțină apă.
- Luați comprimatele în interval de 2 ore înainte să începeți ciclul de chimioterapie.
- Puteți lua Varuby cu sau fără alimente.

Administrarea de Varuby înainte de chimioterapie previne starea de rău și senzația de rău. Nu luați acest medicament în zilele ulterioare administrării chimioterapiei - cu excepția cazului în care urmează să aveți un alt ciclu chimioterapic. Nu luați Varuby mai frecvent decât o dată la două săptămâni.

Dacă luați mai mult Varuby decât trebuie

Doza uzuală este de două comprimate. Dacă credeți că este posibil să fi luat mai mult decât trebuie, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Varuby

Dacă ați uitat să luați doza, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Varuby

Varuby vă ajută să nu aveți senzație de rău și stare de rău atunci când vi se administrează chimioterapie. Dacă nu doriți să luați acest medicament, discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții adverse grave:

Rare: pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane

Dacă aveți simptome de reacție alergică, cum sunt respirație dificilă apărută brusc, umflături la nivelul buzelor sau limbii sau modificări ale senzației gustului, umflături la nivelul pielii sau țesuturilor sau erupție trecătoare pe piele sau febră apărute brusc ori bătăi mai rapide ale inimii, **spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale**. Aceștia vă vor pune la dispoziție tratamentul adecvat.

Alte reacții adverse:

Frecvente: pot afecta cel mult 1 din 10 persoane

- durere de cap
- constipație
- senzație de oboseală

Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane

- sensibilitate sau durere musculară
- senzație de amețală, dificultate de concentrare, lipsă de energie, senzație de somnolență sau tulburări de somn (insomnie)
- probleme de stomac, inclusiv disconfort stomacal, balonare, greață, durere, indigestie și diaree
- număr scăzut al celulelor albe din sânge care luptă împotriva infecțiilor (demonstrat prin analize de sânge)
- infecție la nivelul gurii
- afte bucale
- scădere a poftei de mâncare
- sughiț
- stare de slăbiciune

Rare: pot afecta cel mult 1 din 1000 persoane

- candidoză la nivelul gurii sau pielii
- scădere a numărului de trombocite (demonstrată prin analize de sânge)
- timp crescut de sângerare
- număr scăzut al celulelor albe din sânge care luptă împotriva infecțiilor (demonstrat prin analize de sânge)
- deshidratare
- concentrații scăzute de magneziu în sânge (demonstrate prin analize de sânge)
- senzație de îngrijorare sau teamă, neliniște
- scrâșnit din dinți
- pierdere a echilibrului
- dificultate de mișcare
- leșin sau senzație de leșin
- pierdere parțială a auzului
- țiuitori în urechi
- vedere încețoșată
- creștere a frecvenței cardiace
- disconfort stomacal
- modificări ale tranzitului intestinal
- uscăciune a gurii
- reflux de acid sau senzație de arsură în capul pieptului
- senzație de vomă sau vărsături
- creștere a tensiunii arteriale
- cădere a părului
- erupție la nivelul pielii, similare acneei
- uscăciune a pielii
- durere la nivelul articulațiilor
- durere de spate
- slăbiciune musculară
- slăbiciune, sensibilitate sau durere musculară, îndeosebi dacă în același timp nu vă simțiți bine, aveți temperatură mare sau urină închisă la culoare. Acestea pot fi cauzate de o descompunere musculară anormală (o afecțiune numită rabdomioliză).
- probleme de mers

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Varuby

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Varuby

Substanța activă este rolapitant. Fiecare comprimat conține rolapitant 90 mg.

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: lactoză monohidrat (vezi pct. 2, la „Varuby conține lactoză”, amidon pregelatinizat, celuloză microcristalină (E460), povidonă (K30), croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal și stearat de magneziu.
- Filmul comprimatului: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol, talc, indigotină (E 132) și polisorbit 80.

Cum arată Varuby și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt de culoare albastră, imprimare cu T0101 pe o parte și cu 100 pe cealaltă parte.

Ambalaj de două comprimate în blister dublu în folie de clorură de polivinil/policlorotrifluoroetilenă/aluminiu.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricanții

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

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

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901

1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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.

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.

 +39 068 7501295


Κύπρος


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

Latvija


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

 +358 974 790114


Sverige

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678

United Kingdom

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>