

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Varuby 90 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 90 mg rolapitantu (akochlorid, monohydrát).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Tento liek obsahuje 230 mg laktózy (ako monohydrát) na jednu dávku (dve tablety).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tablety sú modré, na jednej strane majú vyryté T0101 a na druhej strane 100.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia oneskorenej nevoľnosti a vracania súvisiacich s protirakovinovou chemoterapiou s vysokým a stredným emetogénnym potenciálom u dospelých.

Varuby sa podáva ako súčasť kombinovanej terapie (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Varuby sa podáva ako súčasť režimu, ktorý zahŕňa dexametazón a antagonistu receptora 5-HT₃.

Do dvoch hodín pred začatím každého cyklu chemoterapie sa má podať 180 mg (dve tablety), ale minimálne v 2-týždňových intervaloch.

Medzi rolapitantom a dexametazónom nedochádza k žiadnej liekovej interakcii, a preto nie je potrebné upravovať dávkovanie dexametazónu.

Na prevenciu nevoľnosti a vracania, ktoré sa spájajú s liečbou rakoviny s emetogénnym potenciálom, sa odporúčajú nasledujúce režimy:

Režim pri chemoterapii s vysokým emetogénnym potenciálom

| | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|
| | 1. deň | 2. deň | 3. deň | 4. deň |
|--|--------|--------|--------|--------|

| | | | | |
|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Varuby | 180 mg perorálne; Do 2 hodín pred chemoterapiou | Nič | | |
| Dexametazón | 20 mg perorálne; 30 min. pred chemoterapiou | 8 mg perorálne, dvakrát denne | 8 mg perorálne, dvakrát denne | 8 mg perorálne, dvakrát denne |
| Antagonista receptora 5-HT ₃ | Štandardná dávka antagonistu receptora 5-HT ₃ .Príslušné informácie o vhodnom dávkovaní súbežne podávaného antagonistu receptora 5-HT ₃ nájdete v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku. | Nič | | |

Režim pri chemoterapii so stredným emetogénnym potenciálom

| | 1. deň | 2. deň | 3. deň | 4. deň |
|---|--|--|--------|--------|
| Varuby | 180 mg perorálne; Do 2 hodín pred chemoterapiou | Nič | | |
| Dexametazón | 20 mg perorálne; 30 min. pred chemoterapiou | Nič | | |
| Antagonista receptora 5-HT ₃ | Štandardná dávka antagonistu receptora 5-HT ₃ . Príslušné informácie o vhodnom dávkovaní spoločne podávaného antagonistu receptora 5-HT ₃ nájdete v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku. | Príslušné informácie o vhodnom dávkovaní súbežne podávaného antagonistu receptora 5-HT ₃ nájdete v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku. | | |

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Nie je potrebné upravovať dávku pre starších pacientov. K dispozícii sú obmedzené údaje o pacientoch vo veku 75 rokov a starších. U týchto pacientov by sa mal Varuby používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávku. K dispozícii sú len obmedzené údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek a žiadne údaje nie sú k dispozícii o pacientoch v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ktorí sú na hemodialýze. U týchto pacientov by sa mal Varuby používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávku. Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov by sa mal Varuby používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rolapitantu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli dosiaľ stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V kombinácii s ľubovníkom bodkovaným (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). U týchto pacientov by sa mal Varuby používať s opatnosťou. Ak sa používaniu nedá vyhnúť, pacienti by mali byť monitorovaní na nežiaduce reakcie po Varuby (pozri časť 4.8).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

K dispozícii sú len obmedzené údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). U týchto pacientov by sa mal Varuby používať s opatnosťou. Ak sa používaniu nedá vyhnúť, pacienti by mali byť monitorovaní na nežiaduce reakcie po Varuby (pozri časť 4.8).

Interakcie

Varuby sa neodporúča pacientom, ktorí vyžadujú dlhodobé podávanie silných induktorov enzýmov (napr. rifampicínu, karbamazepínu, fenobarbitalu, enzalutamidu, fenytoínu) alebo stredne silných induktorov enzýmov (napr. efavirenzu, rifabutínu) (pozri časť 4.5).

Účinnosť a bezpečnosť rolapitantu v kombinácii s iným antagonistom receptora NK₁ (napr. aprepitantom a kombináciou netupitantu a palonosetróniumchloridu) neboli stanovené a preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.5).

Laktóza

Varuby obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky Varuby na farmakokinetiku iných liečiv

Substráty CYP2D6

Rolapitant je stredne silným inhibítorom CYP2D6. Zvýšenie plazmatickej koncentrácie substrátov CYP2D6 môže potenciálne spôsobiť nežiaduce účinky. Sedem dní po podaní jednotlivej perorálnej dávky rolapitantu sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie expozície dextrometorfánu, substrátu CYP2D6, a ktoré môže trvať dlhšie.

Preto je potrebné postupovať s opatnosťou, keď sa rolapitant kombinuje s liekom metabolizovaným prostredníctvom CYP2D6, najmä pri liekoch s úzkym terapeutickým indexom (napr. propafenón, tamoxifén, metoprolol používanom pri zlyhávaní srdca, tioridazín, pimozid).

Substráty UGT1A1 a UGT2B7 (napr. irinotekán, respektíve morfín)

Rolapitant mierne inhibuje UGT1A1 a UGT2B7 *in vitro*. Nedajú sa preto vylúčiť potenciálne interakcie spájajúce sa s inhibíciou týchto UGT enzýmov v tenkom čreve.

Substráty BCRP

Rolapitant je inhibítorom proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka („*Breast-Cancer-Resistance Protein*“ (BCRP)). Zvýšené plazmatické koncentrácie substrátov BCRP (napr. metotrexátu, irinotekanu, topotekanu, mitoxantrónu, rosuvastatínu, sulfasalazínu, doxorubicínu, bendamustínu) môžu potenciálne spôsobiť nežiaduce reakcie. Súbežné podanie jednotlivej dávky 180 mg rolapitantu spolu so sulfasalazínom, substrátom BCRP, spôsobilo približne 2-násobné zvýšenie C_{max} a AUC sulfasalazínu. Ak sa takejto kombinácii nedá vyhnúť, musia sa klinicky a

biologicky monitorovať nežiaduce reakcie súvisiace so súbežným podávaním liekov. Musí sa použiť najnižšia účinná dávka rosuvastatínu.

Substráty P-gp

Rolapitant je inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp). Pri podaní jednotlivej dávky 180 mg rolapitantu sa pozorovalo 70 % zvýšenie C_{max} a 30 % zvýšenie AUC digoxínu, substrátu P-gp. Preto sa pri kombinovaní rolapitantu s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp (napr. dabigatranom alebo kolchicínom) odporúča klinické monitorovanie nežiaducich účinkov, a ak je to možné, biologické monitorovanie, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Substráty OATP1B1 a 1B3

Z *in vitro* štúdií vyplýva, že sa nepredpokladá, že by rolapitant v klinicky relevantných koncentráciách inhiboval OATP1B1 a rolapitant nie je inhibítorom OATP1B3 v testovaných koncentráciách až do 20 μ M.

Substráty OCT1

Rolapitant nie je *in vitro* inhibítorom OCT1 v testovaných koncentráciách až do 20 μ M.

Substráty CYP3A4

Nepredpokladá sa, že by mal rolapitant *in vivo* inhibičný alebo indukčný účinok na CYP3A4. Jednorazová dávka 180 mg rolapitantu nemala žiadne významné účinky na farmakokinetiku midazolamu v porovnaní s perorálnym podaním samotného midazolamu 3 mg, na 1. deň, 8. deň a 11. deň.

Ondansetrón

Rolapitant nemal žiadne významné účinky na farmakokinetiku intravenózne podaného ondansetrónu, keď sa podali súbežne s jednotlivou 180 mg dávkou rolapitantu v ten istý deň.

Dexametazón

Rolapitant nemal žiadne významné účinky na farmakokinetiku dexametazónu, keď sa dexametazón podával perorálne 1. až 3. deň po jednotlivej 180 mg dávke rolapitantu, ktorý sa podal spolu s dexametazónom v 1. deň.

Iné CYP

Nepredpokladá sa žiadna významná interakcia s nasledujúcimi liekmi, keď sa podajú spolu s jednotlivou dávkou 180 mg rolapitantu v 1. deň a bez rolapitantu v 8. deň: repaglinid 0,25 mg (substrát CYP2C8), efavirenz 600 mg (substrát CYP2B6), tolbutamid 500 mg (substrát CYP2C9) alebo omeprazol 40 mg (substrát CYP2C19).

Rolapitant nemal žiadne účinky na farmakokinetiku kofeínu (substrát CYP1A2), keď sa podávala perorálna dávka 200 mg kofeínu spolu s jednorazovou dávkou 180 mg rolapitantu v 1. deň a bez rolapitantu v 8. deň a 15. deň.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku Varuby

Induktory enzýmov

Súbežné podávanie rifampicínu, silného enzýmového induktora, významne znižuje systémovú expozíciu rolapitantu a jeho účinnému metabolitu. Keď sa 600 mg rifampicínu podávalo raz denne 7 dní pred a 7 dní po podaní jednotlivej dávky 180 mg rolapitantu, priemerná AUC rolapitantu sa znížila o 87% a jeho aktívneho metabolitu o 89 % v porovnaní s hodnotami, keď sa rolapitant podával len samostatne. Varuby sa neodporúča pacientom, ktorí vyžadujú dlhodobé podávanie silných induktorov (napr. rifampicínu, karbamazepínu, enzalutamidu, fenytoínu) (pozri časť 4.4).

Účinky stredne silných induktorov (napr. efavirenzu, rifabutínu) nie sú stanovené. Preto sa pacientom, ktorí už dostávajú stredne silný induktor, neodporúča používanie rolapitantu (pozri časť 4.4).

Z dôvodu silného indukčného účinku je pri užívaní rolapitantu kontraindikovaný ľubovník bodkovaný (pozri časť 4.3).

Inhibítory CYP3A4

Keď sa rolapitant podával s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, nepozoroval sa žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku rolapitantu. Súbežné podávanie 400 mg ketokonazolu raz denne počas 21 dní po jednotlivej 90 mg dávke rolapitantu, nemalo žiadny významný negatívny vplyv na C_{max} rolapitantu, zatiaľ čo AUC sa zvýšila o 21%. Nepredpokladá sa, že by to bolo klinicky relevantné.

Iné interakcie

Účinnosť a bezpečnosť rolapitantu pri súbežnom užívaní iného antagonistu receptora NK_1 (napr. aprepitantu a kombinácie netupitantu a palonosetróniumchloridu) neboli stanovené, a preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní rolapitantu u tehotných žien. V štúdiách na zvieratách sa nedokázali žiadne teratogénne účinky alebo účinky na embryo/plod. V pre- a postnatálnej vývinovej štúdii spôsobila dávka ekvivalentná polovici odporúčanej dávky pre ľudí zhoršenie pamäti u mláďat samičiek v bludiskovom teste a zníženie hmotnosti mláďat (pozri časť 5.3). Počas tehotenstva sa Varuby nemá užívať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti rolapitantu v materskom mlieku. Keď sa rolapitant perorálne podával laktujúcim samičkám potkanov, prechádzal do mlieka. Počas liečby Varuby sa neodporúča dojčenie.

Fertilita

Rolapitant nemal vplyv na fertilitu alebo všeobecnú reprodukčnú výkonnosť samčiekov potkanov. V štúdii samičej fertility a skorého embryonálneho vývinu na potkanoch sa pozorovalo zníženie počtu žltých teliesok a implantačných miest (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Varuby má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní rolapitantu môže dôjsť k závratom a únave (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Viac ako 4 375 pacientov bolo liečených liekom Varuby alebo porovnávacím liekom v klinických skúškaniach 1., 2. a 3. fázy. Celkovo dostalo perorálny rolapitant v rôznej dávke 2 798 subjektov, vrátane 1 567 subjektov v štúdiách CINV (chemoterapiou indukovaná nevoľnosť a vracanie).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli únava (1,9 %) a bolesť hlavy (1,5 %). Bezpečnostný profil v štúdiách multicyklických predĺžení vysoko a stredne emetogénnych terapií až na 6 cyklov chemoterapie bol podobný ako profil pozorovaný v 1. cykle.

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali v súhrnnej analýze štúdií chemoterapie s vysokým emetogénnym potenciálom („*Highly Emetogenic Chemotherapy*“ (HEC)) a chemoterapie so stredným emetogénnym potenciálom („*Moderately Emetogenic Chemotherapy*“ (MEC)).

Frekvencie sú definované nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

| Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov | | | |
|--|---------------|--|---|
| Trieda orgánových systémov | Časté | Menej časté | Zriedkavé |
| Infekcie a nákazy | | Plesňová orálna infekcia | Kandidóza Orálna kandidóza |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | Neutropénia | Zvýšené INR Leukopénia Znížený počet neutrofilov Trombocytopénia |
| Poruchy imunitného systému | | | Precitlivosť |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | Znížená chuť do jedla | Dehydratácia Hypomagneziémia |
| Psychické poruchy | | Nespavosť | Úzkosť Bruxizmus |
| Poruchy nervového systému | Bolesti hlavy | Závraty Porucha pozornosti Dysgeúzia Somnolencia | Porucha rovnováhy Porucha pohybov Synkopa |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Hypakúzia Tinitus |
| Poruchy oka | | | Rozmazané videnie |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | Zvýšená srdcová frekvencia |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Zápcha | Hnačka Dyspepsia Nevolnosť Abdominálna distenzia Bolesti brucha Stomatitída | Abdominálny diskomfort Zmeny vo vyprázdňovaní stolice Sucho v ústach Gastroezofágový reflux Napínanie na vracanie |
| Poruchy ciev | | | Hypertenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | Singultus | Dyspnoe |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | Alopécia Angioedém Akneiformná dermatitída Suchá koža |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | Myalgia | Artralgia Bolesť chrbta Svalová slabosť Rabdomyolýza* |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava | Asténia | Porucha chôdze |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa používali dávky rolapitantu až do 720 mg bez bezpečnostných rizík. V prípade predávkovania sa má prerušiť užívanie lieku a zabezpečiť všeobecná podporná liečba a monitoring. Vzhľadom na antiemetický účinok rolapitantu lieky na vyvolanie vracania nemusia účinkovať. Dialyzačné štúdie sa neuskutočnili.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, iné antiemetiká, ATC kód: A04AD14

Mechanizmus účinku

Rolapitant je selektívny antagonist receptorov ľudskej substancie P/ neurokinínu 1 (NK₁).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Chemoterapia s vysokým emetogénnym potenciálom na báze cisplatiny (HEC)

1. štúdia a 2. štúdia (HEC)

V dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, kontrolovaných klinických štúdiách s paralelnými skupinami (1. štúdia a 2. štúdia) sa rolapitantový režim (180 mg rolapitantu, 10 µg/kg intravenózne podávaného granisetronu a 20 mg perorálne podávaného dexametazónu) porovnával s kontrolnou terapiou (placebo, 10 µg/kg intravenózne podávaného granisetronu a 20 mg perorálne podávaného dexametazónu), v 1. deň u pacientov, ktorí sa liečili chemoterapeutickým režimom, ktorý zahŕňal cisplatinu ≥ 60 mg/m². Na 2. a 4. deň pacienti dvakrát denne perorálne dostali po 8 mg dexametazónu. Študované lieky sa podávali pred chemoterapiou v 1. deň, v nasledujúcich intervaloch: rolapitant (1 až 2 hodiny pred chemoterapiou); granisetron a dexametazón (30 minút pred chemoterapiou).

Celkovo 1 087 pacientov sa náhodne zaradilo buď do skupiny s rolapitantovým režimom (N = 544), alebo do skupiny s kontrolnou terapiou (N = 543), v rámci 1. štúdie a 2. štúdie. U 1 070 pacientov sa vyhodnocovala účinnosť. Ženy tvorili 37 % a muži 63 %. Z 1 070 pacientov bolo 26 % starších ako 65 rokov a 3 % mali viac ako 75 rokov.

V oboch štúdiách bola primárnym koncovým ukazovateľom úplná reakcia (definovaná ako žiadna epizóda vracania a žiaden záchranný liek) v oneskorenej fáze (> 24 až 120 hodine) chemoterapiou indukovanej nevoľnosti a vracania. Vyhodnocovali sa aj nasledujúce ďalšie vopred špecifikované koncové ukazovatele: úplná reakcia v akútnej fáze (0 až 24 hodín) a v celkovej fáze (0 až 120 hodín); žiadne vracanie v každej CINV fáze, žiadna signifikantná nevoľnosť v každej CINV fáze a čas do prvého vracania alebo použitia záchranného lieku.

Výsledky sa vyhodnocovali pre každú štúdiu individuálne a aj spoločne pre tieto dve štúdie. Jednotlivé výsledky 1. a 2. štúdie, ako aj zhrnutie kľúčových výsledkov kombinovanej analýzy sú uvedené nižšie, v Tabuľke 1.

Tabuľka 1: Podiel reagujúcich pacientov, ktorí dostávali cisplatinovú chemoterapiu, podľa terapeutickú skupiny a fázy (1. a 2. štúdia - HEC individuálne výsledky)

| Ukazovateľ účinnosti ^a | 1. HEC štúdia | | | 2. HEC štúdia | | | 1. a 2. štúdia spoločne | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| | Rolapitant (N = 264) Podiel (%) | Kontrola (N = 262) Podiel (%) | P-hodnota ^b | Rolapitant (N = 271) Podiel (%) | Kontrola (N = 273) Podiel (%) | P-hodnota ^b | Rolapitant (N = 535) Podiel (%) | Kontrola (N = 535) Podiel (%) | P-hodnota ^c |
| Úplná reakcia | | | | | | | | | |
| Oneskorená | 72,7 | 58,4 | < 0,001 | 70,1 | 61,9 | 0,043 | 71,4 | 60,2 | < 0,001 |
| Akútna | 83,7 | 73,7 | 0,005 | 83,4 | 79,5 | N.S. | 83,6 | 76,6 | 0,004 |
| Celkovo | 70,1 | 56,5 | 0,001 | 67,5 | 60,4 | N.S. | 68,8 | 58,5 | < 0,001 |
| Bez vracania | | | | | | | | | |
| Akútna | 86,4 | 76,0 | 0,002 | 85,6 | 81,7 | N.S. | 86,0 | 78,9 | 0,002 |
| Oneskorená | 78,0 | 61,8 | < 0,001 | 73,1 | 65,2 | 0,046* | 75,5 | 63,6 | < 0,001 |
| Celkovo | 75,4 | 59,2 | < 0,001 | 70,8 | 64,1 | N.S. | 73,1 | 61,7 | < 0,001 |
| Žiadna signifikantná nevoľnosť | | | | | | | | | |
| Akútna | 86,4 | 79,4 | 0,035 | 90,0 | 85,7 | N.S. | 88,2 | 82,6 | 0,009 |
| Oneskorená | 73,5 | 64,9 | 0,034 | 74,5 | 68,9 | N.S. | 74,0 | 66,9 | 0,011 |
| Celkovo | 71,6 | 63,0 | 0,037 | 72,7 | 67,8 | N.S. | 72,1 | 65,4 | 0,017 |

^a Primárnym koncovým ukazovateľom bola úplná reakcia v oneskorenej fáze. Oneskorená fáza: > 24 až 120 hodín po liečbe cisplatinou; Akútna fáza: 0 až 24 hodín po liečbe cisplatinou; Celková fáza: 0 až 120 hodín po liečbe cisplatinou

^b Neupravené P-hodnoty sa získali na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu, stratifikované podľa pohlavia.

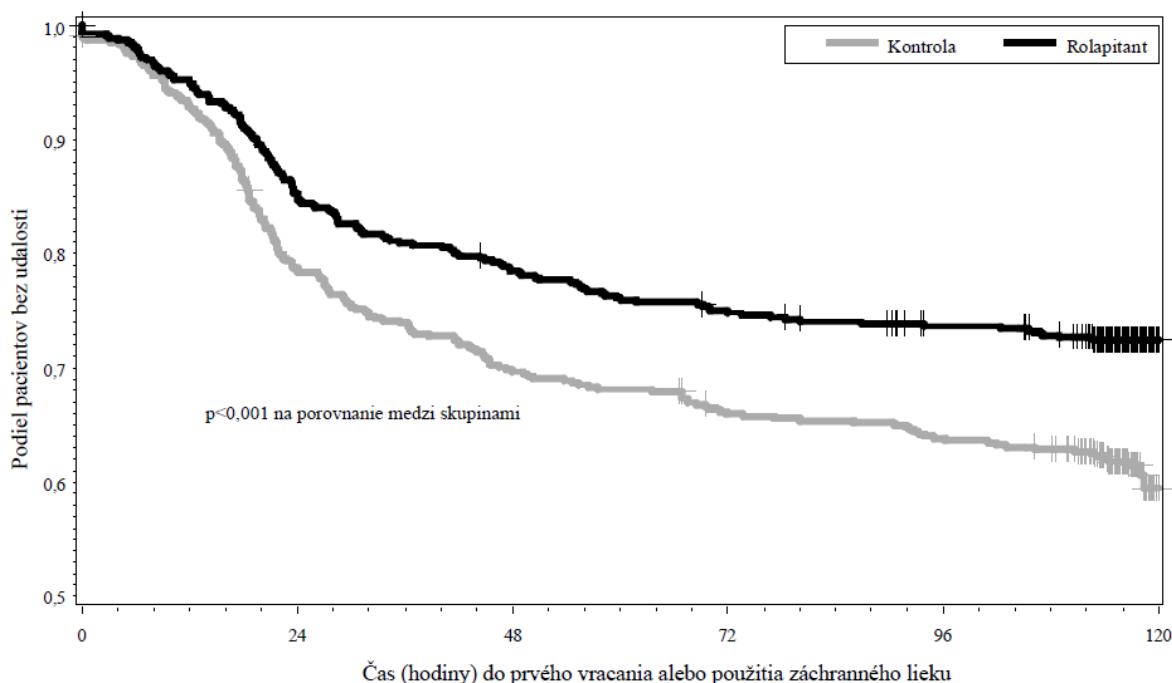
^c Neupravené P-hodnoty sa získali na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu, stratifikované podľa štúdie a pohlavia.

N.S. = Nesignifikantná (p > 0,05)

*Nesignifikantná po aplikácii vopred špecifikovanej multiplicitnej úpravy.

Odhadovaný čas do prvého vracania v kombinovanej analýze je znázornený prostredníctvom Kaplanovho-Meierovho grafu na Obrázku 1.

Obrázok 1: Kaplanov-Meierov graf podielov pacientov bez vracania alebo použitia záchranného lieku (kombinácia 1. a 2. štúdie – HEC)



Chemoterapia so stredným emetogénnym potenciálom a kombinácie antracyklínovej a cyklofosamidovej chemoterapie

3. štúdia (MEC)

V 3. štúdiu, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, kontrolovanej klinickej štúdiu s paralelnou skupinou, skúmajúcej chemoterapiu so stredným emetogénnym potenciálom, sa porovnával rolapitantový režim (180 mg rolapitantu, 2 mg perorálne podávaného granisetronu a 20 mg perorálne podávaného dexametazónu) porovnával s kontrolnou terapiou (placebo, 2 mg perorálne podávaného granisetronu a 20 mg perorálne podávaného dexametazónu), 1. deň, u pacientov, ktorí dostávali chemoterapeutický režim so stredným emetogénnym potenciálom, v ktorom bolo zahrnutých 53 % pacientov dostávajúcich kombináciu antracyklínu a cyklofosfamidu (AC). Na 2. a 3. deň pacienti raz denne perorálne dostali 2 mg granisetronu. Študované lieky sa podávali pred chemoterapiou v 1. deň, v nasledujúcich intervaloch: rolapitant (1 až 2 hodiny pred chemoterapiou); granisetron a dexametazón (30 minút pred chemoterapiou). V čase navrhovania štúdie boli AC obsahujúce chemoterapeutické režimy považované za režimy soso stredným emetogénnym potenciálom. Podľa aktuálnych odporúčaní majú tieto režimy vysoký emetogénny potenciál. Pacienti, ktorí v 1. cykle dostávali karboplatinu, tvorili 30 %.

Celkovo sa 1 369 pacientov náhodne zaradilo buď do skupiny s rolapitantovým režimom (N = 684), alebo do skupiny s kontrolnou terapiou (N = 685). Z 1 332 pacientov, u ktorých sa vyhodnocovala účinnosť, tvorili 80 % ženy a 20 % muži. Z týchto 1 332 pacientov bolo 28 % starších ako 65 rokov a 6 % malo viac ako 75 rokov. Z týchto 1 332 pacientov 629 dostávalo non-AC chemoterapiu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola úplná reakcia (definovaná ako žiadna epizóda vracania a žiaden záchranný liek) v oneskorenej fáze (> 24 až 120 hodín) chemoterapiou indukovanej nevoľnosti a vracania. Vyhodnocovali sa aj nasledujúce ďalšie vopred špecifikované koncové ukazovatele: úplná reakcia v akútnej fáze (0 až 24 hodín) a v celkovej fáze (0 až 120 hodín); žiadne vracanie v každej CINV fáze, žiadna významná nevoľnosť v každej CINV fáze a čas do prvého vracania alebo použitia záchranného lieku.

Zhrnutie výsledkov MEC štúdie (3. štúdie) je uvedené nižšie, v Tabuľke 2. V Tabuľke 3 je uvedené zhrnutie výsledkov z non-AC a AC podskupín.

| Tabuľka 2: Podiel reagujúcich pacientov, ktorí dostávali stredne emetogénnu chemoterapiu, podľa terapeutického skupiny a fázy | | | |
|--|--|--|------------------------------|
| | 3. štúdia – MEC | | |
| | Rolapitant (N = 666) Podiel (%) | Kontrola (N = 666) Podiel (%) | P-hodnota^b |
| Ukazovatele účinnosti^a | | | |
| Úplná reakcia | | | |
| Oneskorená | 71,3 | 61,6 | < 0,001 |
| Akútna | 83,5 | 80,3 | N.S. |
| Celková | 68,6 | 57,8 | < 0,001* |
| Bez vracania | | | |
| Akútna | 87,8 | 84,5 | N.S. |
| Oneskorená | 80,5 | 69,8 | < 0,001* |
| Celková | 78,7 | 65,3 | < 0,001* |
| Žiadna významná nevoľnosť (maximálne VAS (vizuálna analógová stupnica) < 25 na stupnici 0-100) | | | |
| Akútna | 82,1 | 84,7 | N.S. |
| Oneskorená | 72,7 | 69,4 | N.S. |
| Celková | 70,6 | 66,5 | N.S. |

Tabuľka 2: Podiel reagujúcich pacientov, ktorí dostávali stredne emetogénnu chemoterapiu, podľa terapeutickkej skupiny a fázy

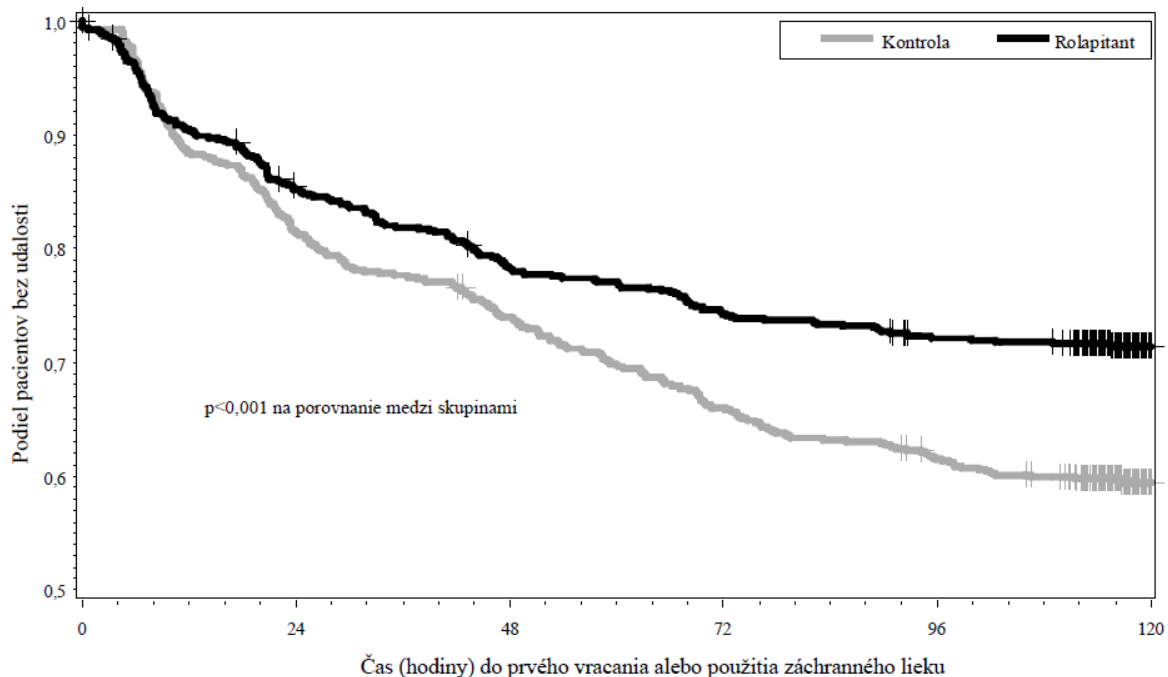
| Ukazovatele účinnosti ^a | 3. štúdia – MEC | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| | Rolapitant (N = 666) Podiel (%) | Kontrola (N = 666) Podiel (%) | P-hodnota ^b |
| ^a Primárnym koncovým ukazovateľom bola úplná reakcia v oneskorenej fáze. Akútna fáza: 0 až 24 hodín po AC alebo non-AC režime; Oneskorená fáza: > 24 až 120 hodín po AC alebo non-AC režime; Celková fáza: 0 až 120 hodín po AC alebo non-AC režime ^b Neupravené P-hodnoty sa získali na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu, stratifikované podľa pohlavia. N.S. = Nesignifikantná (p> 0,05) * N.S. po vopred špecifikovanej multiplicitnej úprave. | | | |

| Tabuľka 3: Podiel pacientov dostávajúcich AC alebo non-AC chemoterapiu, ktorí dosiahli úplnú reakciu | | | |
|---|-------------------|-----------------|------------------------------|
| Úplná reakcia | Rolapitant | Kontrola | P-hodnota^a |
| Non-AC | N = 322 | N = 307 | |
| Oneskorená | 76,1 | 63,8 | < 0,001 |
| Akútna | 90,7 | 84,4 | 0,016 |
| Celková | 74,8 | 61,2 | < 0,001 |
| AC | N = 344 | N = 359 | |
| Oneskorená | 66,9 | 59,6 | 0,047 |
| Akútna | 76,7 | 76,9 | N.S. |
| Celková | 62,8 | 54,9 | 0,033 |

^a Neupravené P-hodnoty sa získali na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.
N.S. = Nesignifikantná (p > 0,05)

Odhadovaný čas do prvého vracania alebo použitia záchranného lieku u pacientov dostávajúcich MEC režim je znázornený prostredníctvom Kaplanovho-Meierovho grafu na Obrázku 2.

Obrázok 2: Kaplanov-Meierov graf podielov pacientov bez vracania alebo nepoužívajúcich záchranný liek (3. štúdia --MEC)



Vplyv nevoľnosti a vracania na každodenný život pacientov sa vyhodnocoval na základe dotazníka „*Functional Living Index-Emesis*“ (FLIE). Podiel pacientov bez negatívneho vplyvu na každodenný život bol vyšší vo Varuby skupine ako v kontrolnej skupine (MEC; 73,2 % vs. 67,4 %; p = 0,027).

Predĺženie na viac cyklov: V každej štúdiu mali pacienti možnosť pokračovať v multicyklickom predĺžení chemoterapie až do 5 ďalších cyklov chemoterapie, pričom dostávali rovnakú terapiu ako v 1. cykle. Na 6. až 8. deň po začiatku chemoterapie si pacienti mali spomenúť, či sa u nich vyskytlo akékoľvek vracanie alebo nutkanie na vracanie alebo nevoľnosť, ktoré by im prekážali v normálnom každodennom živote. U tých pacientov, ktorí pokračovali, sa v každom z ďalších cyklov zachovávala antiemetická aktivita rolapitantu počas opakovaných cyklov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rolapitantom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu akútnej a oneskorenej nevoľnosti a vracania spájajúcich sa so začiatočným cyklom a opakovanými cyklami liečby rakoviny na báze cisplatiny s vysokým emetogénnym potenciálom liečbou rakoviny so stredným emetogénnym potenciálom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rolapitant vykazuje lineárnu farmakokinetiku, pričom expozície sa zvyšujú priamoúmerne s dávkou. Rolapitant sa vylučuje pomaly s priemerným terminálnym polčasom približne 7 dní. Rolapitant sa vylučuje najmä hepatobiliárnym systémom s malým podielom vylučovania prostredníctvom obličiek. Rolapitant sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, čím vzniká hlavný aktívny metabolit, M19. Z *in vitro* štúdií vyplýva, že rolapitant nie je inhibítorom CYP2E1.

Absorpcia

Po podaní jednotlivej dávky 180 mg rolapitantu zdravým osobám v stave nalačno, sa rolapitant dal namerať v plazme do 30 minút a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) rolapitantu sa dosiahla za približne 4 hodiny a priemerná C_{max} bola 968 ng/ml (%CV:28 %). Po viacerých perorálnych dávkach 9 až 45 mg rolapitantu raz denne došlo k približne 5-násobnej akumulácii rolapitantu.

Systémové expozície (C_{max} a AUC) rolapitantu sa zvyšovali priamoúmerne s dávkou, keď sa dávka rolapitantu zvyšovala zo 4,5 mg na 180 mg. Keď sa dávka zvýšila 4-násobne oproti odporúčanej klinickej dávke 180 mg, C_{max} rolapitantu sa zvýšila 3,1-násobne a jeho AUC 3,7-násobne.

Absolútna biologická dostupnosť rolapitantu je približne 100 %, z čoho vyplýva minimálny „first-past“ efekt (metabolizácia liečiva pri prvom prechode pečeňou).

Súbežná konzumácia jedla s vysokým obsahom tuku nemala významný vplyv na farmakokinetiku rolapitantu po podaní 180 mg rolapitantu.

Distribúcia

Rolapitant bol do veľkej miery viazaný na proteíny v ľudskej plazme (99,8 %). Zdanlivý distribučný objem (Vd/F) bol 460 l u zdravých osôb, z čoho vyplýva rozsiahla distribúcia rolapitantu do tkanív. V populačnej farmakokinetickej analýze rolapitantu bol u pacientov s rakovinou Vd/F = 387 l.

Biotransformácia

Rolapitant sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, čím vzniká hlavný aktívny metabolit, M19 (C4-pyrolidín-hydroxylovaný rolapitant). V štúdiu hmotnostnej rovnováhy bol hlavným cirkulujúcim metabolitom M19. Vytváranie M19 bolo významne oneskorené s mediánom t_{max} 120 hodín (rozsah: 24-168 hodín) a priemerný terminálny polčas M19 bol 158 hodín. Expozičný pomer M19 ku rolapitantu bol v plazme približne 50 %.

Eliminácia

Po podaní jednotlivých perorálnych dávok (4,5 až 180 mg) rolapitantu bol priemerný terminálny polčas ($t_{1/2}$) rolapitantu v rozsahu od 169 do 183 hodín (približne 7 dní) a nebol závislý od dávky. V populačnej farmakokinetickej analýze bol u pacientov s rakovinou zdanlivý celkový klírens (CL/F) rolapitantu 0,96 l/hodinu.

Rolapitant sa primárne eliminuje hepatobiliárnym systémom. Po podaní jednotlivej perorálnej 180-mg dávky [^{14}C]-rolapitantu sa priemerne 14,2 % dávky (od 9 % do 20 %) izolovalo z moču a priemerne 73 % (od 52 % do 89 %) dávky sa izolovalo zo stolice, v priebehu 6 týždňov. V zozbieraných

vzorkách odoberaných v priebehu 2 týždňov sa 8,3 % dávky izolovalo z moču primárne vo forme metabolitov a 37,8 % dávky sa izolovalo zo stolice primárne vo forme nezmeneného rolapitantu. V zozbieranej vzorke moču sa nezistil nezmenený rolapitant ani M19. Okrem CYP3A4, ktorý sa podieľa na eliminácii rolapitantu hepatobiliárnym systémom, sa ešte musia objasniť ďalšie enzýmy metabolizujúce liečivo (a liekové transportéry).

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Vek, pohlavie a rasa/etnicita

Z populačných farmakokinetických analýz vyplynulo, že vek, pohlavie a rasa nemajú žiadny významný vplyv na farmakokinetiku Varuby. Pre pacientov vo veku 75 rokov a starších sú k dispozícii len obmedzené údaje.

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednotlivej dávky 180 mg rolapitantu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A), bola farmakokinetika rolapitantu podobná farmakokinetike u zdravých osôb. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) bola priemerná C_{max} o 25 % nižšia, zatiaľ čo AUC rolapitantu bola podobná ako u zdravých osôb. Medián t_{max} pre M19 sa posunul na 204 hodín u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene, na rozdiel od 168 hodín u zdravých osôb. Farmakokinetika Varuby sa neštudovala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).

Porucha funkcie obličiek

V populačných farmakokinetických analýzach nevykazovala základná hodnota klírensu kreatinínu (CL_{cr}) významný vplyv na farmakokinetiku rolapitantu u pacientov s rakovinou s miernou (CL_{cr}: 60 až 90 ml/min.) alebo stredne závažnou (CL_{cr}: 30 až 60 ml/min.) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s farmakokinetikou u pacientov s rakovinou a normálnou funkciou obličiek. Tieto informácie nepostačujú na vyhodnotenie účinku pri závažnej poruche funkcie obličiek. Farmakokinetika Varuby sa neštudovala u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek vyžadujúcich hemodialýzu.

Vzťah medzi koncentráciou a účinkom

Obsadenie receptora NK₁

V štúdií s použitím pozitronovej emisnej tomografie (PET) s rolapitantom u ľudí sa ukázalo, že rolapitant prechádza cez hematoencefalickú bariéru a obsadzuje mozgové NK₁ receptory. V rozsahu dávky od 4,5 mg do 180 mg rolapitantu sa pozorovalo od dávky závislé zvyšovanie priemernej obsadenosti NK₁ receptorov. Pri plazmatickej koncentrácii rolapitantu > 15 ng/ml bola obsadenosť NK₁ receptorov v kortikálnych oblastiach > 50 % a pri koncentrácii 348 ng/ml to bolo 90 %. Pri 180 mg dávke rolapitantu bola priemerná obsadenosť NK₁ receptorov v kortikálnych oblastiach vyššia ako 90 % počas najmenej 120 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, teratogénneho potenciálu a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nie je objasnený mechanizmus vzniku významného rozdielu medzi polčasmi pozorovanými na potkanoch a opiciach (6-8 hodín) a polčasom pozorovaným u ľudí (7 dní).

Na hľadavcoch sa rolapitant testoval v štúdiách perorálnej toxicity po opakovanom podávaní trvajúcich až 26 týždňov a ako cieľové orgány sa identifikovali pečeň, štítina žľaza, obličky, nadsemenníky a maternica. V trojmesačnej štúdií na potkanoch sa pozorovali klonické kŕče u jedného zvieratá pri dávke 125 mg/kg/deň (približne 6-násobok odporúčanej dávky pre ľudí na základe plochy povrchu tela). V jednomesačnej štúdií na opiciach sa pozorovali kŕče pri dávke 60 mg/kg/deň (približne 5,8-násobok odporúčanej dávky pre ľudí na základe plochy povrchu tela). Nie je známe, či sa kŕče môžu prejaviť u ľudí.

V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývinu na samicích potkanov spôsoboval rolapitant ako chlorid v perorálnej dávke zodpovedajúcej 9 mg/kg/deň voľnej bázy (približne 0,5-násobok odporúčanej dávky pre ľudí na základe plochy povrchu tela), prechodný pokles príberania matiek a zvýšenú incidenciu pre- a post-implantačných strát. Pri dávke zodpovedajúcej 4,5 mg/kg/deň voľnej bázy (približne 0,2-násobok odporúčanej humánnej dávky na základe plochy povrchu tela), došlo k poklesu počtu žltých teliesok a implantačných miest.

V štúdiu pre- a postnatálneho vývinu na potkanoch pri dávke zodpovedajúcej 22,5 mg/kg/deň voľnej bázy (približne 1,2-násobok odporúčanej dávky pre človeka na základe plochy povrchu tela) na základe mortality/moribundného stavu, zníženej telesnej hmotnosti a zníženej konzumácie potravy, straty celého vrhu, predĺženého pôrodu, skrátenej gestácie a zvýšeného počtu neočakávaných miest implantácie bola evidentná maternálna toxicita. Pri tejto dávke účinky na potomstvo zahŕňali znížené postnatálne prežívanie a pokles telesnej hmotnosti ako aj príberania a môže to súvisieť s pozorovanou maternálnou toxicitou. Pri dávke zodpovedajúcej 9 mg/kg/deň voľnej bázy rolapitantu podanej matke (približne 0,5-násobok odporúčanej dávky pre človeka na základe plochy povrchu tela) došlo k zhoršeniu pamäti u samičích mláďat v bludiskovom teste a poklesu telesnej hmotnosti mláďat.

Na základe vyhodnotenia environmentálneho rizika sa rolapitant považuje za veľmi perzistentný, bioakumulatívny a nie jednoducho biodegradovateľný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablety

Monohydrát laktózy
Predželatinovaný škrob
Mikrokryštalická celulóza (E 460)
Povidón (K-30)
Kroskarmelóza, sodná soľ
Koloidný oxid kremičitý
Stearan horečnatý

Obal tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec
Indigokarmín (E 132)
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister obalený polyvinylchloridovou/polychlórtrifluóretylénovou/hliníkovou fóliou s tabletami usporiadanými do dvojíc.
Jedno balenie obsahuje dve tablety.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1180/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20 apríl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

Kartička, ktorá obsahuje 2 filmom obalené tablety – S BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Varuby 90 mg filmom obalené tablety
rolapitant

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 90 mg rolapitantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj laktózu. **Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Jednotlivá dávka = 2 tablety

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1180/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

VARUBY

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Varuby 90 mg tablety
rolapitant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Varuby 90 mg filmom obalené tablety rolapitant

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnik alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Varuby a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Varuby
3. Ako užívať Varuby
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Varuby
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Varuby a na čo sa používa

Čo je Varuby

Varuby obsahuje liečivo rolapitant.

Na čo sa Varuby používa

Varuby pomáha predísť nevoľnosti (nutkaniu na vracanie) alebo vracaniu u dospelých s rakovinou počas liečby chemoterapiou.

Ako Varuby účinkuje

Chemoterapeutiká (lieky na rakovinu) môžu spôsobiť to, že telo vylučuje „substanciu (látku) P“. Substancia P sa viaže na nervové bunky v centre vracania v mozgu, čo spôsobuje, že pociťujete nutkanie na vracanie alebo vraciate. Rolapitant, liečivo vo Varuby, blokuje substanciu P, aby sa neviazala na nervové bunky, a tým pomáha predchádzať nevoľnosti a vracaniu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Varuby

Neužívajte Varuby:

- ak ste alergický na rolapitant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate rastlinný liek s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), používaný na liečenie depresie a problémov so spánkom (pozri časť 2. Iné lieky a Varuby).

Ak si nie ste ničím istý, predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte závažné problémy s pečeňou alebo obličkami
- musíte užívať určité lieky, ktoré môžu znížiť účinnosť Varuby, ako napríklad:
 - rifampicín na liečenie tuberkulózy alebo iných infekcií
 - karbamazepín na liečenie epilepsie a nervovej bolesti
 - fenobarbital na liečenie epilepsie
 - enzalutamid na liečenie rakoviny prostaty
 - fenytoín na liečenie epilepsie
 - efavirenz na liečenie vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)
 - rifabutín na liečenie tuberkulózy a iných infekcií
 - iné lieky, ktoré obsahujú antagonistu NK₁, ako sú aprepitant a kombinácia netupitantu a palonosetróniumchloridu, (na prevenciu nevoľnosti a vracania spájajúcich sa s chemoterapiou rakoviny) (pozri časť 2. Iné lieky a Varuby)

Deti a dospievajúci

Varuby by nemali užívať deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov, pretože v tejto skupine nebol študovaný.

Iné lieky a Varuby

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Varuby môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých iných liekov. Medzi takéto lieky patria:

- propafenón (používaný na liečenie nepravidelného alebo srdcového tepu mimo normy)
- tamoxifén (používaný na liečenie rakoviny prsníka)
- metoprolol (používaný sa na liečenie vysokého krvného tlaku a srdcových ochorení)
- tioridazín (používaný na liečenie psychiatrických stavov, akým je schizofrénia)
- pimozid (používaný na liečenie psychiatrických stavov, akým je schizofrénia)
- morfín (používaný na liečenie stredne silnej až silnej bolesti)
- metotrexát (používaný na liečenie rakoviny, psoriázy a reumatoidnej artritídy)
- irinotekan (používaný na liečenie rakoviny)
- topotekan (používaný na liečenie rakoviny)
- mitoxantrón (používaný na liečenie rakoviny)
- sulfasalazín (používaný na liečenie črevných ochorení a reumatoidnej artritídy)
- doxorubicín (používaný na chemoterapiu rakoviny)
- bendamustín (používaný na liečenie leukémie)
- digoxín (používaný na liečenie srdcových ochorení)
- dabigatran (používaný na prevenciu zrážania krvi)
- kolchicín (používaný na liečenie dny)
- lieky nazývané „statíny“, ako napríklad atorvastatín, fluvastatín, rosuvastatín a simvastatín, ktoré sa používajú na liečenie vysokých hladín tukov (ako napríklad cholesterolu) v krvi
- bosentán (používaný na liečenie vysokého krvného tlaku v pľúcnej tepne)
- fexofenadín (používaný na liečenie príznakov alergie)

Tehotenstvo a dojčenie

Nie sú žiadne informácie o účinkoch tohto lieku, keď sa užíva počas tehotenstva. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či sa Varuby vylučuje do materského mlieka. Počas liečby týmto liekom sa preto neodporúča dojčenie. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, že dojčíte alebo plánujete dojčiť predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Varuby má veľmi malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití tohto lieku môžete mať závraty alebo pociťovať únavu. Ak k tomu dôjde, nevedzte vozidlá, ani nepoužívajte žiadne nástroje, ani neobsluhujte stroje.

Varuby obsahuje laktózu

Každá dávka (2 tablety) obsahuje 230 mg laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Varuby

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko užiť

- Odporúčaná dávka je 180 mg (dve 90 mg tablety). Tablety prehltajte celé a zapite ich trochou vody.
- Tablety užite do 2 hodín predtým, ako začne váš chemoterapeutický cyklus.
- Varuby môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Užitie Varuby pred chemoterapiou predchádza nevoľnosti a vracaniu. Neužívajte tento liek v dňoch po tom, čo ste dostali chemoterapiu, okrem prípadu, ak sa už chystáte na ďalší cyklus chemoterapie. Neužívajte Varuby častejšie ako raz za dva týždne.

Ak užíjete viac Varuby, ako máte

Zvyčajná dávka sú dve tablety. Ak si myslíte, že ste užili viac ako ste mali, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť Varuby

Ak ste zabudli užiť svoju dávku, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak prestanete užívať Varuby

Varuby pomáha zabrániť pocitu nevoľnosti a vracaniu, keď podstupujete chemoterapiu. Ak tento liek nechcete užívať, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtate sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

Závažné vedľajšie účinky:

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Ak sa u vás prejavia príznaky alergickej reakcie, ako napríklad náhla dýchavica, opuch pier alebo jazyka alebo zmena vnímania chuti, opuch pokožky alebo tkaniva alebo náhly vznik vyrážky alebo horúčka alebo zrýchlený srdcový tep, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**. Poskytnú vám vhodnú liečbu.

Iné vedľajšie účinky:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- bolesť hlavy
- zápcha
- pocit únavy

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- bolesťivosť alebo bolesť svalov
- závraty, problémy so sústredením, nedostatok energie, pocit ospalivosti (somnolencia) alebo problémy so spánkom (insomnia)
- žalúdočné problémy, vrátane neprijemného pocitu v žalúdku, nafukovania, nevoľnosti, bolesti, problémov s trávením a hnačky
- nízka hladina bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (preukázané v krvných testoch)
- infekcia v ústach (vriedky v ústach)
- zápal ústnej dutiny
- znížená chuť do jedla
- čkanie
- slabosť

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- aftý v ústach alebo na koži
- znížený počet krvných doštičiek (preukázané v krvných testoch)
- zvýšené riziko krvácania
- znížený počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (preukázané v krvných testoch)
- dehydratácia (strata tekutín)
- nízke hladiny horčička v krvi (preukázané v krvných testoch)
- pociťovanie obáv alebo strachu, nepokoj
- škripanie zubami
- strata rovnováhy
- problémy s pohybom
- strata vedomia alebo pocit, že omdliete
- čiastočná strata sluchu
- zvonenie v ušiach
- rozmazané videnie
- zvýšený srdcový tep
- neprijemný pocit v žalúdku
- zmeny vo vyprázdňovaní stolice
- sucho v ústach
- návrat žalúdočných štiav do pažeráka alebo pálenie záhy
- vracanie alebo pocit na vracanie
- vysoký krvný tlak
- vypadávanie vlasov
- kožné vyrážky, podobné akné
- suchá koža
- bolesť kĺbov
- bolesť chrbta
- svalová slabosť
- svalová slabosť, citlivosť alebo bolesť a hlavne ak sa zároveň necítite dobre, máte vysokú teplotu alebo tmavý moč. Môže to byť spôsobené nezvyčajným rozpadom svalov (stavom nazývaným rhabdomyolýza).
- problémy s chôdzou

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Varuby

Tento liek uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke alebo na blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Varuby obsahuje

Liečivo je rolapitant. Každá tableta obsahuje 90 mg rolapitantu.

Ďalšie zložky sú.

- Jadro tablety: laktóza, monohydrát (pozri časť 2. Varuby obsahuje laktózu); predželatinovaný škrob, mikrokryštalická celulóza (E460), povidón (K-30), kroskarmelóza, sodná soľ; koloidný oxid kremičitý a stearan horečnatý.
- Filmový obal: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, indigokarmín (E 132) a polysorbát 80.

Ako vyzerá Varuby a obsah balenia

Tablety sú modré, na jednej strane majú vyryté T0101 a na druhej strane 100.

Jedno balenie obsahuje dve tablety v blistri obalenom polyvinylchloridovou/polychlórtrifluóretylénovou/hliníkovou fóliou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Česká republika

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +45 787 74077

Deutschland

TESARO Bio GERMANY GmbH

☎ +49 308 8789661

Eesti

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Ελλάδα

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

España

TESARO Bio Spain S.L.U

☎ +34 911 147439

France

TESARO Bio France SAS

☎ +33 176 728915

Hrvatska

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Ireland

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Ísland

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Italia

TESARO Bio Italy S.r.l.

☎ +39 068 7501295

Κύπρος

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Latvija

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

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 Sweden AB

☎ +46 850 619678

United Kingdom

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>