

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Varuby 90 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 90 mg rolapitanta (kot rolapitantijev klorid monohidrat).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 230 mg laktoze (v obliki monohidrata) na odmerek (dve tableti).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Tablete so modre barve, z vtisnjeno oznako T0101 na eni in 100 na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zapoznele navzee in bruhanja, povezanih z visoko in zmerno emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih.

Zdravilo Varuby se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Zdravilo Varuby se daje kot del režima, ki vključuje deksametazon in antagonist receptorja 5-HT<sub>3</sub>.

180 mg (dve tableti) je treba vzeti 2 uri pred začetkom vsakega ciklusa kemoterapije, vendar vsaj z 2-tedenskim razmikom.

Med rolapitantom in deksametazonom ni medsebojnega delovanja, zato ni potrebna prilagoditev odmerka deksametazona.

Priporočeni so naslednji režimi za preprečevanje navzee in bruhanja, povezanih z emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih:

#### Režim visoko emetogene kemoterapije

|  |       |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|-------|
|  | Dan 1 | Dan 2 | Dan 3 | Dan 4 |
|--|-------|-------|-------|-------|

|   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| zdravilo Varuby                               | 180 mg peroralno;<br>v 2 urah pred kemoterapijo.   | nič                                    |  |  |
| deksametazon                                  | 20 mg peroralno;<br>30 minut pred kemoterapijo.  | 8 mg<br>peroralno<br>dvakrat<br>dnevno | 8 mg<br>peroralno<br>dvakrat<br>dnevno | 8 mg<br>peroralno<br>dvakrat<br>dnevno |
| antagonist<br>receptorja<br>5-HT <sub>3</sub> | Standardni odmerek antagonista<br>receptorja 5-HT <sub>3</sub> . Za informacije o<br>pravilnem odmerjanju glejte povzetek<br>glavnih značilnosti zdravila za sočasno<br>uporabljeni antagonist receptorja<br>5-HT <sub>3</sub> . | nič                                    |  |  |

#### Režim zmerno emetogene kemoterapije

|  | Dan 1   | Dan 2  | Dan 3 | Dan 4 |
|--|---|--|-------|-------|
| zdravilo Varuby                          | 180 mg peroralno;<br>v 2 urah pred kemoterapijo.  | nič  |       |       |
| deksametazon                             | 20 mg peroralno;<br>30 minut pred kemoterapijo.   | nič  |       |       |
| receptor 5-HT <sub>3</sub><br>antagonist | Standardni odmerek antagonista<br>receptorja 5-HT <sub>3</sub> . Za informacije o<br>pravilnem odmerjanju glejte povzetek<br>glavnih značilnosti zdravila za sočasno<br>uporabljeni antagonist receptorja 5-HT <sub>3</sub> . | Za informacije o pravilnem odmerjanju<br>glejte povzetek glavnih značilnosti<br>zdravila za sočasno uporabljeni<br>antagonist receptorja 5-HT <sub>3</sub> . |       |       |

#### Posebne populacije

##### *Starejši ljudje (≥ 65 let)*

Prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna. Na voljo so omejeni podatki za bolnike, stare 75 let in starejše. Zdravilo Varuby je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic so omejeni, za bolnike s končno odpovedjo ledvic na hemodializi pa jih ni. Zdravilo Varuby je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara jeter*

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebna. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Zdravilo Varuby je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost rolapitanta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode, jemljejo se lahko s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V kombinaciji s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Bolniki s hudo okvaro jeter

Podatki za bolnike s hudo okvaro jeter niso na voljo (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Varuby je pri teh bolnikih treba uporabljati previdno. Če se uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov zdravila Varuby (glejte poglavje 4.8).

##### Bolniki s hudo okvaro ledvic

Podatki za bolnike s hudo okvaro ledvic so omejeni (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Varuby je pri teh bolnikih treba uporabljati previdno. Če se uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov zdravila Varuby (glejte poglavje 4.8).

##### Interakcije

Uporabe zdravila Varuby se ne priporoča pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno dajanje močnih (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, enzalutamid, fenitoin) ali zmernih encimskih induktorjev (npr. efavirenz, rifabutin) (glejte poglavje 4.5).

Učinkovitost in varnost rolapitanta ob sočasni uporabi drugega antagonista receptorja NK<sub>1</sub> (npr. aprepitanta in kombinacije netupitanta in palonosetronijevega klorida) ni dokazana, zato tega ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

##### Laktoza

Zdravilo Varuby vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Učinki zdravila Varuby na farmakokinetiko drugih učinkovin

###### *Substrati CYP2D6*

Rolapitant je zmeren zaviralec CYP2D6. Povečana plazemska koncentracija substratov CYP2D6 lahko privede do morebitnih neželenih učinkov. Še 7 dni po enkratnem peroralnem odmerku rolapitanta so opazili 3-kratno povišanje izpostavljenosti dekstrometorfanu, substratu CYP2D6, lahko pa traja tudi dlje.

Zato je potrebna previdnost, kadar se rolapitant kombinira z zdravilom, ki ga presnavlja CYP2D6, zlasti s tistimi, ki imajo ozek terapevtski razpon (npr. propafenon, tamoksifen, metoprolol, ki se uporablja pri srčnem popuščanju, tioridazin, pimozid).

###### *Substrati UGT1A1 in UGT2B7 (npr. irinotekan oziroma morfin)*

Rolapitant je *in vitro* zmerno zaviral UGT1A1 in UGT2B7. Zato ni mogoče izključiti morebitnih interakcij, povezanih z zaviranjem teh encimov UGT v črevesju.

###### *Substrati BCRP*

Rolapitant je zaviralec proteina za odpornost proti raku dojke (Breast-Cancer-Resistance Protein - BCRP). Povečane plazemske koncentracije substratov BCRP (kot so npr. metotreksat, irinotekan, topotekan, mitoksantron, rosuvastatin, sulfasalazin, doksorubicin, bendamustin) lahko privedejo do morebitnih neželenih učinkov. Sočasna uporaba enkratnega odmerka 180 mg rolapitanta s sulfasalazinom, ki je substrat BCRP, je povzročila približno 2-kratno povečanje C<sub>max</sub> in AUC za sulfasalazin. Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je treba klinično in biološko spremljati neželene učinke, povezane s sočasno uporabljenim zdravilom. Uporabiti je treba najnižji učinkoviti odmerek rosuvastatina.

### *Substrati P-gp*

Rolapitant je zaviralec P-glikoproteina (P-gp). Ob sočasnem dajanju z enkratnim odmerkom 180 mg rolapitanta so opazili 70-% povečanje  $C_{max}$  in 30-% povečanje AUC za digoksin, substrat P-gp. Če se rolapitant daje v kombinaciji z digoksinom ali z drugimi substrati P-gp (kot sta npr. dabigatran ali kolhicin), je zato priporočljivo klinično in po možnosti tudi biološko spremljanje neželenih učinkov, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic.

### *Substrati OATP1B1 in 1B3*

Študije *in vitro* kažejo, da za rolapitant ni pričakovati, da bo zaviral OATP1B1 pri klinično relevantnih koncentracijah, kažejo pa tudi, da rolapitant ni zaviralec OATP1B3 pri preskušanih koncentracijah do 20  $\mu$ M.

### *Substrati OCT1*

Rolapitant *in vitro* ni zaviralec OCT1 pri preskušanih koncentracijah do 20  $\mu$ M.

### *Substrati CYP3A4*

Za rolapitant *in vivo* ni pričakovano, da bi imel kakršen koli zaviralni ali spodbujevalni učinek na CYP3A4. Enkratni odmerki 180 mg rolapitanta ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko midazolama v primerjavi s samim peroralnim midazolamom 3 mg 1. dan, 8. dan in 11. dan.

### *Ondansetron*

Rolapitant ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko intravenskega ondansetrona, ko je bil ta uporabljen isti dan z enkratnim odmerkom 180 mg rolapitanta.

### *Deksametazon*

Rolapitant ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko deksametazona, uporabljenega peroralno 1., 2. in 3. dan po enkratnem sočasnem odmerku 180 mg rolapitanta 1. dan.

### *Druge učinkovine CYP*

Klinično pomembne interakcije z naslednjimi zdravili niso pričakovane, če se uporabijo z enim odmerkom rolapitanta 180 mg 1. dan in brez rolapitanta 8. dan: repaglinid 0,25 mg (substrat CYP2C8), efavirenz 600 mg (substrat CYP2B6), tolbutamid 500 mg (substrat CYP2C9) ali omeprazol 40 mg (substrat CYP2C19).

Rolapitant ni imel učinka na farmakokinetiko kofeina (substrata CYP1A2) pri dajanju peroralnega odmerka 200 mg kofeina skupaj z enkratnim odmerkom 180 mg rolapitanta 1. dan in brez rolapitanta 8. in 15. dan.

## Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko zdravila Varuby

### *Induktorji encimov*

Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja encimov, je znatno zmanjšala sistemsko izpostavljenost rolapitantu in njegovemu aktivnemu presnovku. Pri dajanju 600 mg rifampicina enkrat na dan 7 dni pred enkratnim odmerkom 180 mg rolapitanta in 7 dni po njem, se je njegova povprečna AUC zmanjšala za 87 % in aktivnega presnovka za 89 % v primerjavi z dajanjem samega rolapitanta. Uporabe zdravila Varuby se ne priporoča pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno dajanje močnih induktorjev (kot so npr. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, fenitoin) (glejte poglavje 4.4).

Učinek zmernih induktorjev (kot sta npr. efavirenz, rifabutin) ni dokazan, zato se uporabe rolapitanta pri bolnikih, ki že dobivajo zmeren induktor, ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Zaradi svojega močnega induksijskega učinka je šentjanževka kontraindicirana za uporabo z rolapitantom (glejte poglavje 4.3).

### *Zaviralci CYP3A4*

Pri sočasni uporabi ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, in rolapitanta niso opazili klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko rolapitanta. Sočasna uporaba 400 mg ketokonazola enkrat na

dan 21 dni po enkratnem odmerku 90 mg rolapitanta ni znatno vplivala na  $C_{max}$  rolapitanta, vrednost AUC pa se je povečala za 21 %. Ni pričakovano, da je to klinično pomembno.

#### Druge interakcije

Učinkovitost in varnost rolapitanta pri sočasni uporabi drugega antagonista receptorja  $NK_1$  (npr. aprepitanta in kombinacije netupitanta in palonosetronijevega klorida) ni dokazana, zato tega ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi rolapitanta pri nosečnicah ni na voljo. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov ali učinkov za zarodek ali plod. V ante- in postnatalni razvojni študiji je pri odmerku, ki je bil enakvreden polovici priporočenega odmerka za človeka, prišlo do zmanjšanja v pomnjenju pri mladičih ženskega spola pri testu z labirintom in do zmanjšane telesne mase mladičev (glejte poglavje 5.3). Zdravila Varuby se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno.

#### Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti rolapitanta v materinem mleku. Rolapitant, peroralno dan podganam v obdobju laktacije, je bil prisoten v mleku. Dojenje se med zdravljenjem z zdravilom Varuby odsvetuje.

#### Plodnost

Rolapitant ni vplival na plodnost ali splošno sposobnost za razmnoževanje podganjih samcev. V študiji plodnosti podganjih samic in zgodnjega razvoja zarodka so opazili zmanjšano število rumenih telesc in mest ugnjevitve (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Varuby ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju rolapitanta lahko nastopita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Več kot 4.375 bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Varuby ali primerjalnim zdravilom v kliničnih študijah 1., 2. in 3. faze. Rolapitant v različnih odmerkih je peroralno prejelo skupno 2.798 oseb, med drugim 1.567 oseb v študijah CINV (s kemoterapijo povzročena navzea in bruhanje).

Najpogostejša neželena učinka sta bila utrujenost (1,9 %) in glavobol (1,5 %). Varnostni profil pri podaljških študij z več ciklusi zelo in zmerno emetogene kemoterapije na do 6 ciklov kemoterapije je bil podoben profilu, opaženem v 1. ciklusu.

#### Preglednica s seznamom neželenih učinkov

V skupni analizi študij visoko emetogene kemoterapije (Highly Emetogenic Chemotherapy - HEC) in zmerno emetogene kemoterapije (Moderately Emetogenic Chemotherapy - MEC) so opazili naslednje neželene učinke.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

| Neželeni učinki glede na organski sistem                |            |  |  |
|---|------------|--|--|
| Organski sistem   | Pogosti    | Občasni  | Redki  |
| Infekcijske in parazitske bolezni                       |            | glivična okužba ust  | kandidoza<br>kandidoza ust   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    |            | nevtropenija   | povečano mednarodno normalizirano razmerje levkopenija<br>zmanjšano število nevtrofilcev<br>trombocitopenija       |
| Bolezni imunskega sistema                               |            |  | preobčutljivost  |
| Presnovne in prehranske motnje                          |            | zmanjšan apetit  | dehidracija<br>hipomagneziemija  |
| Psihiatrične motnje                                     |            | nespečnost   | anksioznost<br>bruksizem   |
| Bolezni živčevja  | glavobol   | omotičnost<br>motnje pozornosti<br>disgevizija<br>somnia                                   | motnje ravnotežja<br>motnje gibanja<br>sinkopa   |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           |            |  | naglušnost<br>tinitus  |
| Očesne bolezni  |            |  | zamegljen vid  |
| Srčne bolezni   |            |  | pospešen srčni utrip   |
| Bolezni prebavil  | zaprtje    | diareja<br>dispepsija<br>navzea<br>napihjenost trebuha<br>bolečine v trebuhu<br>stomatitis | nelagodje v trebuhu<br>sprememba navad pri odvajanju blata<br>suha usta<br>gastroezofagealni refluks<br>spahovanje |
| Žilne bolezni   |            |  | visok krvni tlak   |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |            | kolcanje   | dispneja   |
| Bolezni kože in podkožja                                |            |  | alopecija<br>angioedem<br>aknam podoben dermatitis<br>suha koža  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |            | mialgija   | artralgija<br>bolečine v hrbtu<br>mišična oslabeledost<br>rabdmioliza  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | utrujenost | astenija   | motnje hoje  |

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Odmerki rolapitanta do 720 mg so bili uporabljeni v kliničnih študijah brez varnostnih zadržkov. V primeru prevelikega odmerjanja je treba prenehati z uporabo zdravila ter uvesti splošno podporno

zdravljenje in spremljanje. Zaradi antiemetičnega delovanja rolapitanta je lahko z zdravilom povzročena emeza neučinkovita. Študije z dializo niso bile izvedene.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiemetiki in zdravila proti slabosti, drugi antiemetiki, oznaka ATC: A04AD14

#### Mehanizem delovanja

Rolapitant je selektivni antagonist humanih receptorjev P/nevrokina 1 (NK<sub>1</sub>).

#### Klinična učinkovitost in varnost

*Zelo emetogena kemoterapija (HEC) na osnovi cisplatina*

#### Študija 1 in študija 2 (HEC)

V dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah z vzporednimi skupinami (študija 1 in študija 2) so režim rolapitanta (180 mg rolapitanta, 10 µg/kg intravenskega granisetrona in 20 mg peroralnega deksametazona) primerjali s kontrolno terapijo (placebo, 10 µg/kg intravenskega granisetrona in 20 mg peroralnega deksametazona) na 1. dan pri bolnikih, ki so prejeli režim kemoterapije, ki je vključeval cisplatin  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>. Od 2. do 4. dne so bolniki dvakrat na dan prejeli 8 mg peroralnega deksametazona. Proučevana zdravila so prejeli pred kemoterapijo 1. dne v naslednjih intervalih: rolapitant (1 do 2 uri prej); granisetron in deksametazon (30 minut prej).

V študiji 1 in 2 so skupno 1.087 bolnikov naključno razporedili v režim z rolapitantom (N = 544) ali v kontrolno terapijo (N = 543); 1.070 bolnikov je bilo vključenih v ocenjevanje učinkovitosti; 37 % je bilo žensk in 63 % moških. Od 1.070 bolnikov je bilo 26 % starih več kot 65 let in 3 % starih več kot 75 let.

Primarni končni cilj obeh študij je bil popoln odziv (opredeljen kot odsotnost epizod bruhanja in uporabe rešilnega zdravila) v zapoznili fazi (od > 24 do 120 ur) navzee in bruhanja zaradi kemoterapije. Ovrednoteni so bili tudi dodatni vnaprej določeni končni cilji: popoln odziv v akutni fazi (od 0 do 24 ur) in celotni fazi (0 do 120 ur); brez bruhanja v vsaki fazi CINV, brez znatne navzee v vsaki fazi CINV in čas do prvega bruhanja ali uporabe rešilnega zdravila.

Rezultate so ovrednotili za vsako posamezno študijo in za obe študiji skupaj. Posamezni rezultati študije 1 in 2 in povzetek ključnih rezultatov kombinirane analize so prikazani v preglednici 1 spodaj.

| <b>Preglednica 1. Delež odzivnih bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom, po skupinah zdravljenja in fazah (študiji 1 in 2 – ločeno prikazani rezultati HEC)</b> |                                |                              |                         |                                |                              |                         |                                 |                              |                         |
|---|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Končni cilji učinkovitosti <sup>a</sup>   | Študija 1 HEC                  |                              |                         | Študija 2 HEC                  |                              |                         | Študija 1 in študija 2 združeno |                              |                         |
|   | rolapitant (N = 264) delež (%) | kontrola (N = 262) delež (%) | vrednost P <sup>b</sup> | rolapitant (N = 271) delež (%) | kontrola (N = 273) delež (%) | vrednost P <sup>b</sup> | rolapitant (N = 535) delež (%)  | kontrola (N = 535) delež (%) | vrednost P <sup>c</sup> |
| <b>Popoln odziv</b>   |                                |                              |                         |                                |                              |                         |                                 |                              |                         |
| Zapozneta faza  | 72,7                           | 58,4                         | < 0,001                 | 70,1                           | 61,9                         | 0,043                   | 71,4                            | 60,2                         | < 0,001                 |
| Akutna faza   | 83,7                           | 73,7                         | 0,005                   | 83,4                           | 79,5                         | N. Z.                   | 83,6                            | 76,6                         | 0,004                   |
| Celotna faza  | 70,1                           | 56,5                         | 0,001                   | 67,5                           | 60,4                         | N. Z.                   | 68,8                            | 58,5                         | < 0,001                 |
| <b>Odsotnost emeze</b>  |                                |                              |                         |                                |                              |                         |                                 |                              |                         |
| Akutna faza   | 86,4                           | 76,0                         | 0,002                   | 85,6                           | 81,7                         | N. Z.                   | 86,0                            | 78,9                         | 0,002                   |



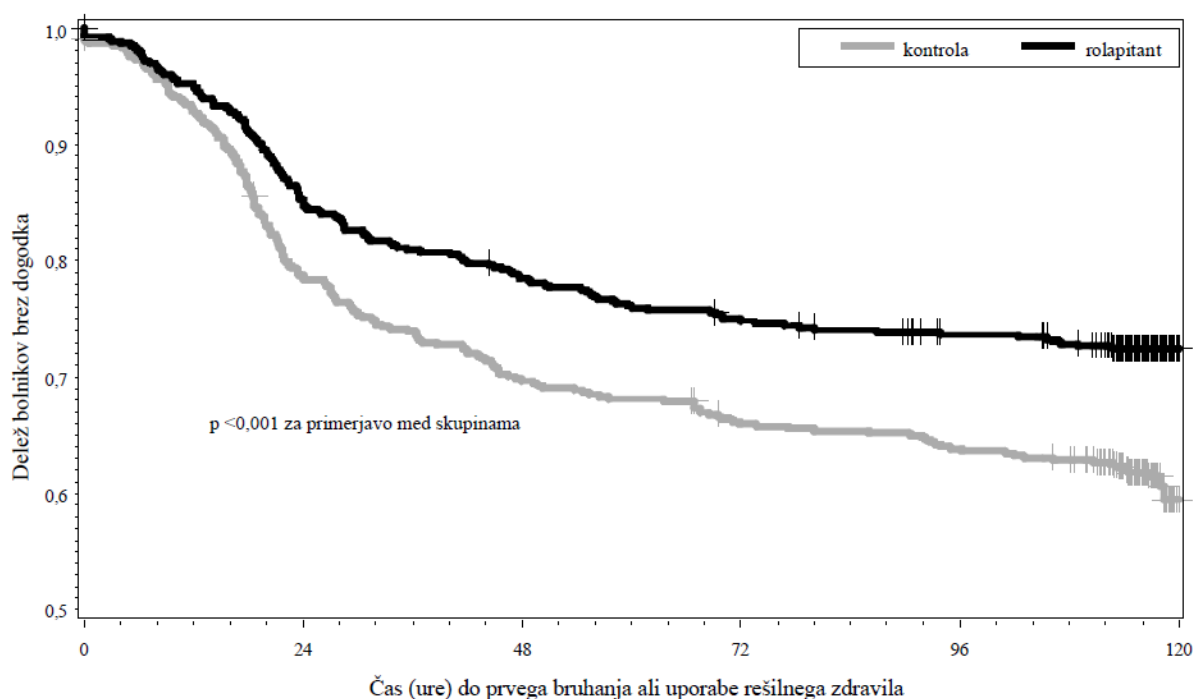
**Preglednica 1. Delež odzivnih bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom, po skupinah zdravljenja in fazah (študiji 1 in 2 – ločeno prikazani rezultati HEC)**

| Končni cilji                   | Študija 1 HEC  |      |         | Študija 2 HEC |      |       | Študija 1 in študija 2 združeno |      |         |
|--------------------------------|----------------|------|---------|---------------|------|-------|---------------------------------|------|---------|
|                                | Zapoznela faza | 78,0 | 61,8    | < 0,001       | 73,1 | 65,2  | 0,046*                          | 75,5 | 63,6    |
| Celotna faza                   | 75,4           | 59,2 | < 0,001 | 70,8          | 64,1 | N. Z. | 73,1                            | 61,7 | < 0,001 |
| <b>Odsotnost znatne navzee</b> |                |      |         |               |      |       |                                 |      |         |
| Akutna faza                    | 86,4           | 79,4 | 0,035   | 90,0          | 85,7 | N. Z. | 88,2                            | 82,6 | 0,009   |
| Zapoznela faza                 | 73,5           | 64,9 | 0,034   | 74,5          | 68,9 | N. Z. | 74,0                            | 66,9 | 0,011   |
| Celotna faza                   | 71,6           | 63,0 | 0,037   | 72,7          | 67,8 | N. Z. | 72,1                            | 65,4 | 0,017   |

<sup>a</sup> Primarni končni cilj je bil popoln odziv v zapozneli fazi. Zapoznela faza: > 24 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom; akutna faza: od 0 do 24 ur po zdravljenju s cisplatinom; celotna faza: 0 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom.  
<sup>b</sup> Neprilagojene vrednosti P za test Cochran-Mantel Haenszel, stratificirano po spolu.  
<sup>b</sup> Neprilagojene vrednosti P za test Cochran-Mantel Haenszel, stratificirano po študiji in spolu.  
N. Z. = ni značilno (p > 0,05)  
\* Ni značilno po uporabi vnaprej določene prilagoditve za mnogoterost.

Ocena za čas do prvega bruhanja v kombinirani analizi je prikazana z diagramom Kaplan-Meier na sliki 1.

**Slika 1:** Diagram Kaplan-Meier z deleži bolnikov brez bruhanja ali uporabe rešilnega zdravila (kombinirani študiji 1 in 2 - HEC)



*Zmerno emetogena kemoterapija in kemoterapija s kombinacijami antraciklina in ciklofosfamida*

### Študija 3 (MEC)

V študiji 3, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani klinični študiji z vzporednimi skupinami pri zmerno emetogeni kemoterapiji, so režim z rolapitantom (180 mg rolapitant, 2 mg peroralni granisetron in 20 mg peroralni deksametazon) primerjali s kontrolno terapijo (placebo, 2 mg peroralni granisetron in 20 mg peroralni deksametazon) 1. dan pri bolnikih, ki so prejeli režim zmerno emetogene kemoterapije, v okviru katerega je 53 % bolnikov prejelo kombinacijo antraciklina in ciklofosfamida (AC). Od 2. do 3. dne so bolniki enkrat na dan peroralno prejeli 2 mg granisetrona. Zdravila v preskušanju so se dajala pred kemoterapijo 1. dan v naslednjih intervalih: rolapitant (1 do 2 uri prej); granisetron in deksametazon (30 minut prej). V času načrtovanja študije so

kemoterapije, ki so vključevale AC, veljale za zmerno emetogene. Po nedavno posodobljeni smernici ti režimi veljajo za zelo emetogene. Odstotek bolnikov, ki so prejeli karboplatin v 1. ciklusu, je bil 30 %.

Skupno 1.369 bolnikov so naključno razporedili v režim z rolapitantom (N = 684) ali v kontrolno terapijo (N = 685). Skupno 1.332 bolnikov je bilo vključenih v ocenjevanje učinkovitosti; 80 % je bilo žensk in 20 % moških. Med temi 1.332 bolniki je bilo 28 % starih več kot 65 let in 6 % starih več kot 75 let. Od teh 1.332 bolnikov jih je 629 prejelo kemoterapijo brez AC.

Primarni končni cilj je bil popoln odziv (opredeljen kot odsotnost epizod bruhanja in uporabe rešilnega zdravila) v zapozneli fazi (> 24 do 120 ur) navzee in bruhanja zaradi kemoterapije. Ovrednoteni so bili tudi naslednji dodatni končni cilji: popoln odziv v akutni fazi (od 0 do 24 ur) in celotni fazi (0 do 120 ur), brez bruhanja v vsaki fazi CINV, brez znatne navzee v vsaki fazi CINV in čas do prvega bruhanja ali uporabe rešilnega zdravila.

Povzetek rezultatov študije MEC (študija 3) je prikazan v preglednici 2 spodaj. Povzetek rezultatov podskupin z AC in brez AC je prikazan v preglednici 3.

| <b>Preglednica 2. Delež odzivnih bolnikov, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo, po skupinah in fazah zdravljenja</b>   |   |   |                               |
|--|---|---|-------------------------------|
|  | <b>Študija 3 – MEC</b>                        |   |                               |
|  | <b>rolapitant<br/>(N = 666)<br/>delež (%)</b> | <b>kontrola<br/>(N = 666)<br/>delež (%)</b> | <b>vrednost P<sup>b</sup></b> |
| <b>Končni cilji učinkovitosti<sup>a</sup></b>  |   |   |                               |
| <b>Popoln odziv</b>  |   |   |                               |
| Zapoznela faza   | 71,3  | 61,6  | < 0,001                       |
| Akutna faza  | 83,5  | 80,3  | N. Z.                         |
| Celotna faza   | 68,6  | 57,8  | < 0,001*                      |
| <b>Odsotnost emeze</b>   |   |   |                               |
| Akutna faza  | 87,8  | 84,5  | N. Z.                         |
| Zapoznela faza   | 80,5  | 69,8  | < 0,001*                      |
| Celotna faza   | 78,7  | 65,3  | < 0,001*                      |
| <b>Odsotnost znatne navzee (največji VAS &lt; 25 na lestvici 0-100 )</b>   |   |   |                               |
| Akutna faza  | 82,1  | 84,7  | N. Z.                         |
| Zapoznela faza   | 72,7  | 69,4  | N. Z.                         |
| Celotna faza   | 70,6  | 66,5  | N. Z.                         |
| <sup>a</sup> Primarni končni cilj je bil popoln odziv v zapozneli fazi. Akutna faza: 0 do 24 ur po režimu z AC ali brez AC; zapoznela faza: > 24 do 120 ur po režimu z AC ali brez AC; celotna faza: 0 do 120 ur po režimu z AC ali brez AC. |   |   |                               |
| <sup>b</sup> Neprilagojene vrednosti P za test Cochran-Mantel Haenszel, stratificirano po spolu.   |   |   |                               |
| N. Z. = ni značilno (p > 0,05)   |   |   |                               |
| * N. Z. po vnaprej določeni prilagoditvi za mnogoterost.   |   |   |                               |

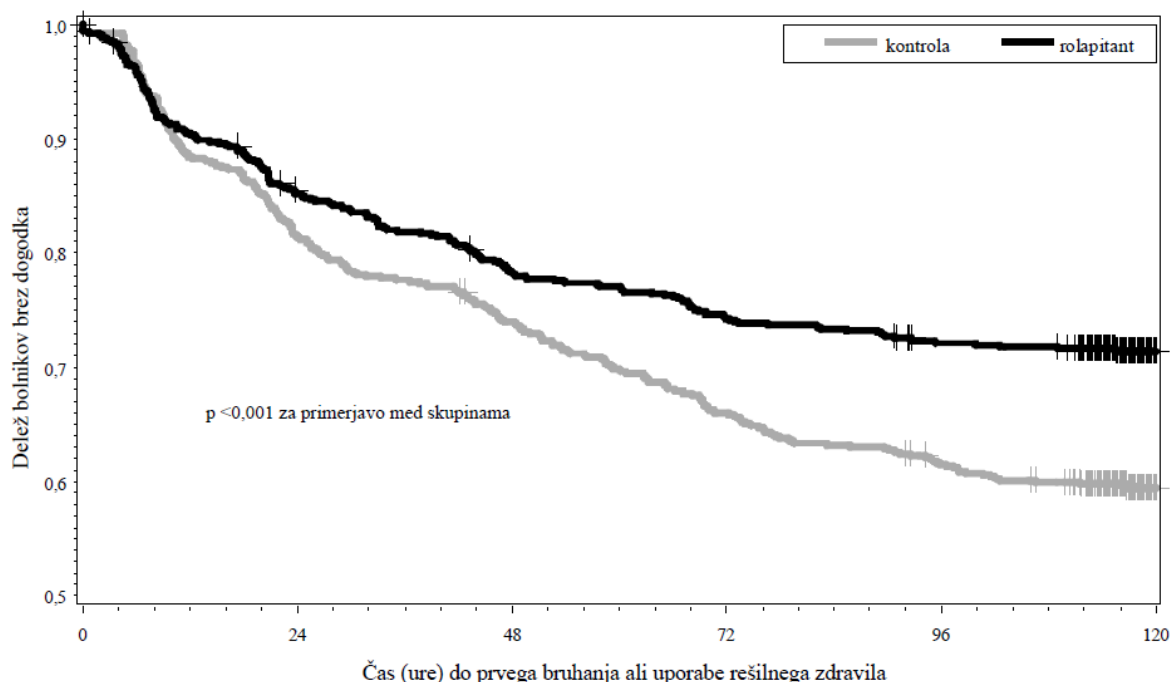
| <b>Preglednica 3. Delež bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo z AC ali brez AC in dosegli popoln odziv</b> |                   |                 |                               |
|---|-------------------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Popoln odziv</b>   | <b>Rolapitant</b> | <b>Kontrola</b> | <b>Vrednost P<sup>b</sup></b> |
| <b>Brez AC</b>  | <b>N = 322</b>    | <b>N = 307</b>  |                               |
| Zapoznela faza  | 76,1              | 63,8            | < 0,001                       |
| Akutna faza   | 90,7              | 84,4            | 0,016                         |
| Celotna faza  | 74,8              | 61,2            | < 0,001                       |
| <b>AC</b>   | <b>N = 344</b>    | <b>N = 359</b>  |                               |
| Zapoznela faza  | 66,9              | 59,6            | 0,047                         |

| <b>Preglednica 3. Delež bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo z AC ali brez AC in dosegli popoln odziv</b> |                   |                 |                               |
|---|-------------------|-----------------|-------------------------------|
| <b>Popoln odziv</b>   | <b>Rolapitant</b> | <b>Kontrola</b> | <b>Vrednost P<sup>b</sup></b> |
| Akutna faza   | 76,7              | 76,9            | N. Z.                         |
| Celotna faza  | 62,8              | 54,9            | 0,033                         |

<sup>b</sup> Neprilagojene vrednosti P za test Cochran-Mantel Haenszel.  
N. Z. = ni značilno ( $p > 0,05$ )

Ocena za čas do prvega bruhanja ali uporabe rešilnega zdravila pri bolnikih, ki prejema režim MEC, je prikazana z diagramom Kaplan-Meier na sliki 2.

**Slika 2:** Diagram Kaplan-Meier z deleži bolnikov brez bruhanja ali uporabe rešilnega zdravila (študija 3 - MEC)



Vpliv navzee in bruhanja na vsakdanje življenje bolnikov je bil ocenjen s pomočjo vprašalnika Functional Living Index Emesis (FLIE). Delež bolnikov brez vpliva na vsakdanje življenje je bil v skupini z zdravilom Varuby večji kot v kontrolni skupini (MEC: 73,2 % v primerjavi s 67,4 %;  $p = 0,027$ ).

*Podaljšek z več ciklusi:* V vsaki študiji so bolniki imeli možnost nadaljevati s sodelovanjem v podaljšku z več ciklusi, to je do 5 dodatnih ciklov kemoterapije ob enakem režimu zdravljenja kot jim je bil dodeljen v ciklu 1. Od 6. do 8. dne po začetku kemoterapije so bolnike vprašali, ali so doživeli epizodo bruhanja, spahovanja ali navzee, ki je ovirala normalno vsakdanje življenje. Antiemetično delovanje rolapitanta se je vzdrževalo skozi ponovljene cikle pri tistih bolnikih, ki so nadaljevali v vseh ciklih.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z rolapitantom za vse podskupine pediatrične populacije pri preprečevanju akutne in zapoznele navzee in bruhanja, povezanih z začetnimi in ponovnimi ciklusi visoko emetogenega zdravljenja raka na osnovi cisplatina in zmerno emetogenega zdravljenja raka (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Rolapitant kaže linearno FK, pri kateri izpostavljenosti rastejo sorazmerno z odmerkom. Rolapitant se izloča počasi s povprečnim končnim razpolovnim časom približno 7 dni. Rolapitant se izloča prek jeter/žolča, v manjši meri se izloča skozi ledvice. Rolapitant se presnavlja predvsem s CYP3A4, pri čemer nastaja glavni aktivni presnovek, M19. Študije *in vitro* kažejo, da rolapitant ni zaviralec CYP2E1.

### Absorpcija

Po enkratnem odmerku 180 mg rolapitanta na tešče pri zdravih osebah je bil rolapitant izmerljiv v plazmi po 30 minutah, vrh plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) za rolapitant pa je bil dosežen v približno 4 urah; povprečna  $C_{max}$  je bila 968 ng/ml (% CV: 28 %). Po večkratnih peroralnih odmerkih 9 mg do 45 mg rolapitanta enkrat na dan se je rolapitant nakopičil približno 5-kratno.

Sistemske izpostavljenosti ( $C_{max}$  in AUC) rolapitantu so se povečale sorazmerno z odmerkom, ko se je oderek rolapitanta zvečal od 4,5 mg do 180 mg. S 4-kratnim povečanjem odmerka glede na priporočeni klinični oderek 180 mg sta se  $C_{max}$  in AUC za rolapitant povečala 3,1-krat oziroma 3,7-krat.

Absolutna biološka uporabnost rolapitanta je približno 100 %, kar kaže na minimalen učinek prvega prehoda.

Sočasno dajanje zelo mastnih obrokov ni pomembno vplivalo na farmakokinetiko rolapitanta po dajanju 180 mg rolapitanta.

### Porazdelitev

Rolapitant se je v veliki meri vezal na beljakovine v človeški plazmi (99,8 %). Navidezni volumen porazdelitve ( $V_d/F$ ) je bil 460 l pri zdravih osebah, kar kaže na obsežno porazdelitev rolapitanta v tkivu. V populacijski farmakokinetični analizi rolapitanta je pri bolnikih z rakom  $V_d/F$  znašal 387 l.

### Biotransformacija

Rolapitant se presnavlja s CYP3A4 in pri tem tvori glavni aktivni presnovek, M19 (C4-pirolidin-hidroksiliran rolapitant). V študiji masnega ravnovesja je bil presnovek M19 glavni presnovek v obtoku. Tvorba M19 je bila pomembno zakasnjena z medianim  $t_{max}$  120 ur (razpon: 24-168 ur) in srednji razpolovni čas M19 je bil 158 ur. Razmerje izpostavljenosti M19 v primerjavi z rolapitantom v plazmi je bilo približno 50 %.

### Izločanje

Po enkratnih peroralnih odmerkih (4,5 mg do 180 mg) rolapitanta je bil povprečni končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) rolapitanta v razponu od 169 do 183 ur (približno 7 dni) in ni bil odvisen od odmerka. V populacijski farmakokinetični analizi je navidezni celotni očistek ( $CL/F$ ) rolapitanta pri bolnikih z rakom znašal 0,96 l/uro.

Rolapitant se izloča predvsem prek jeter/žolča. Po enkratnem peroralnem odmerku 180 mg [ $^{14}C$ ]-rolapitanta so v povprečju 14,2 % (razpon od 9 % do 20 %) in 73 % (razpon od 52 % do 89 %) odmerka odkrili v urinu oziroma blatu v času 6 tednov. V zbranih vzorcih, odvzetih v času 2 tednov, so 8,3 % odmerka odkrili v urinu, predvsem v obliki presnovkov, in 37,8 % odmerka v blatu, predvsem v obliki nespremenjenega rolapitanta. Nespremenjenega rolapitanta ali M19 v zbirnem vzorcu urina niso odkrili. Vloga encimov, ki zdravilo presnavljajo (in prenašalcev zdravila) in ki poleg CYP3A4 vplivajo na jetno/žolčno izločanje rolapitanta, ostaja nepojasnjena.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

*Starost, spol in rasa/narodnost*

Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da starost, spol in rasa nimajo pomembnega vpliva na farmakokinetiko zdravila Varuby. Podatki za bolnike, stare 75 let in starejše, so omejeni.

#### *Okvara jeter*

Po enkratnem odmerku 180 mg rolapitanta pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pugh) je bila farmakokinetika rolapitanta primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih osebah. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pugh) je bila povprečna  $C_{max}$  rolapitanta nižja za 25 %, povprečna AUC pa je bila podobna kot pri zdravih osebah. Mediani  $t_{max}$  za M19 je bil zamaknjen na 204 ur pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter v primerjavi s 168 urami pri zdravih osebah. Farmakokinetike zdravila Varuby niso raziskali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh).

#### *Okvara ledvic*

V populacijskih farmakokinetičnih analizah očistek kreatinina (CL<sub>Cr</sub>) ob začetni vrednosti ni kazal pomembnega vpliva na farmakokinetiko rolapitanta pri bolnikih z rakom z blago (CL<sub>Cr</sub>: od 60 do 90 ml/min) ali zmerno (CL<sub>Cr</sub>: 30 do 60 ml/min) okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z rakom z normalnim delovanjem ledvic. Podatkov o učinku hude okvare ledvic ni dovolj. Farmakokinetike zdravila Varuby niso raziskali pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki zahteva hemodializo.

#### Razmerje med koncentracijo in učinkom

#### *Zasedenost receptorja NK<sub>1</sub>*

Študija s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) z rolapitantom pri ljudeh je pokazala, da rolapitant prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in zaseda receptorje NK<sub>1</sub> v možganih. Opazili so od odmerka odvisno povečanje povprečne zasedenosti receptorjev NK<sub>1</sub> v razponu odmerkov od 4,5 mg do 180 mg rolapitanta. Pri plazemskih koncentracijah rolapitanta > 15 ng/ml in 348 ng/ml je zasedenost receptorjev NK<sub>1</sub> v kortikalnih območjih znašala približno > 50 % oziroma 90 %. Pri odmerku 180 mg rolapitanta je bila povprečna zasedenost receptorjev NK<sub>1</sub> v kortikalnih območjih nad 90 % najmanj 120 ur.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, teratogenega in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Mehanizem pomembne razlike v razpolovnih časih med podgano in opico (6–8 ur) ter človekom (7 dni) ni pojasnjen.

Rolapitant je bil preizkušen v študijah peroralne toksičnosti pri glodavcih ob ponavljajočih se odmerkih s trajanjem do 26 tednov, kot ciljni organi pa so bili opredeljeni jetra, ščitnica, ledvice, obmodek in maternica. V trimesečni študiji na podganah so pri eni sami živali opazili klonične krče pri odmerku 125 mg/kg/dan (približno 6-kratni priporočeni odmerek za človeka na podlagi telesne površine). V enomesečni študiji na opicah so opazili krče pri odmerku 60 mg/kg/dan (približno 5,8-kratni priporočeni odmerek za človeka na podlagi telesne površine). Pomembnost teh krčev za ljudi ni znana.

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri samicah podgan je rolapitantijev klorid v peroralnem odmerku, ki je bil enakovreden 9 mg/kg na dan proste baze (približno 0,5-kratni priporočeni odmerek za človeka na podlagi telesne površine), povzročil prehodno zmanjšanje v prirastu matere telesne mase in povečanje incidence izgube pred implantacijo in po njej. Pri odmerku, ki ustreza 4,5 mg/kg na dan proste baze (približno 0,2-kratni priporočeni odmerek za človeka na osnovi telesne površine), je prišlo do zmanjšanja v številu rumenih telesc in mest ugnezditve.

V študiji ante- in postnatalnega razvoja pri podganah so bili škodljivi vplivi na mater očitni na podlagi smrtnosti/stanja umiranja, zmanjšanja telesne mase in porabe hrane, celotne izgube legla, podaljšanega kotenja, skrajšanja brejosti in povečanega števila neizkazanih mest ugnezditve pri odmerku, ki je bil enakovreden 22,5 mg/kg na dan proste baze (približno 1,2-kratni priporočeni odmerek za človeka na

podlagi telesne površine). Vplivi na potomstvo pri tem odmerku bili med drugim zmanjšana stopnja postnatalnega preživetja in zmanjšana telesna masa ter zmanjšan prirast telesne mase, kar je lahko povezano z opaženimi škodljivimi vplivi na mater. Ko je mati prejela odmerek, ki je bil enakovreden 9 mg/kg na dan rolapitanta proste baze (približno 0,5-kratni priporočeni odmerek za človeka na podlagi telesne površine), je prišlo do zmanjšane spomina pri mladičih ženskega spola pri testu z labirintom in do zmanjšane telesne mase mladičev.

Na osnovi ocene tveganja za okolje velja, da je rolapitant zelo obstojen, bioakumulativen in težko biološko razgradljiv.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina tablete

laktoza monohidrat  
predgelirani škrob  
mikrokristalna celuloza (E 460)  
povidon (K-30)  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec  
indigotin (E 132)  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Dvojni pretisni omot iz polivinilklorida/poliklorotrifluoroetilena/aluminijeve folije.  
Velikost pakiranja sta dve tableti.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901  
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht  
Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/17/1180/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20 April 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA**

**Zgibanka, ki vsaka vsebuje 2 filmsko obloženi tableti – Z BLUE BOX**

**1. IME ZDRAVILA**

Varuby 90 mg filmsko obložene tablete  
rolapitant

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 90 mg rolapitanta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo. Glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

2 filmsko obloženi tableti

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

enkratni odmerek =2 tableti

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

**EXP**

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1180/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

VARUBY

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Varuby 90 mg tablete  
rolapitant

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

TESARO Bio Netherlands B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Varuby 90 mg filmsko obložene tablete rolapitant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Varuby in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Varuby
3. Kako jemati zdravilo Varuby
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Varuby
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Varuby in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo Varuby**

Zdravilo Varuby vsebuje učinkovino rolapitant.

#### **Za kaj uporabljamo zdravilo Varuby**

Zdravilo Varuby uporabljamo za pomoč pri preprečevanju siljenja na bruhanje (slabosti) ali bruhanja pri odraslih bolnikih z rakom med zdravljenjem raka s kemoterapijo.

#### **Kako deluje zdravilo Varuby**

Zdravila za kemoterapijo lahko povzročijo, da telo sprošča »snov P«.

Snov P se v možganih veže na živčne celice v centru za bruhanje, zaradi česar vas sili na bruhanje ali pa dejansko bruha. Rolapitant, učinkovina v zdravilu Varuby, preprečuje snovi P vezavo na te živčne celice in tako prepreči slabost in bruhanje.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Varuby**

#### **Ne jemljite zdravila Varuby:**

- če ste alergični na rolapitant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če jemljete zeliščno zdravilo z imenom šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki se uporablja za zdravljenje depresije in težav s spanjem (glejte »Druga zdravila in zdravilo Varuby« v poglavju 2).

Če niste prepričani, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**



Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate hude težave z jetri ali ledvicami,
- morate jemati določena zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Varuby, kot so:
  - rifampicin za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb,
  - karbamazepin za zdravljenje epilepsije in bolečin živcev,
  - fenobarbital za zdravljenje epilepsije,
  - enzalutamid za zdravljenje raka na prostati,
  - fenitoin za zdravljenje epilepsije,
  - efavirenz za zdravljenje virusne humane imunske pomanjkljivosti (HIV),
  - rifabutin za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb,
  - druga zdravila, ki vsebujejo antagonist NK<sub>1</sub>, kot je aprepitant in kombinacija netupitanta in palonosetronijevega klorida (za preprečevanje slabosti in bruhanja pri kemoterapiji za zdravljenje raka) (glejte »Druga zdravila in zdravilo Varuby« v poglavju 2).

### Otroci in mladostniki

Zdravila Varuby ne smejo uporabljati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ker pri tej skupini zdravilo ni bilo raziskano.

### Druga zdravila in zdravilo Varuby

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Varuby lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Ta vključujejo:

- propafenon (za zdravljenje nerednega ali nenormalnega srčnega utripa),
- tamoksifen (za zdravljenje raka dojke),
- metoprolol (za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolezni srca),
- tioridazin (za zdravljenje psihiatričnih bolezni, kot je shizofrenija),
- pimozid (za zdravljenje psihiatričnih bolezni, kot je shizofrenija),
- morfin (za zdravljenje zmerne do hude bolečine),
- metotreksat (za zdravljenje raka, psoriaze in revmatoidnega artritisa),
- irinotekan (za zdravljenje raka),
- topotekan (za zdravljenje raka),
- mitoksantron (za zdravljenje raka),
- sulfasalazin (za zdravljenje bolezni črevesja in revmatoidnega artritisa),
- doksorubicin (uporablja se pri kemoterapiji raka),
- bendamustin (uporablja se pri zdravljenju levkemije),
- digoksin (za zdravljenje bolezni srca),
- dabigatran (za preprečevanje krvnih strdkov),
- kolhicin (za zdravljenje protina),
- zdravila, imenovana "statini", kot so atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin in simvastatin, ki se uporabljajo pri zdravljenju visokih ravni maščob (kot je holesterol) v krvi,
- bosentan (za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji),
- feksofenadin (za zdravljenje simptomov alergije).

### Nosečnost in dojenje

Podatkov o učinkih tega zdravila pri jemanju med nosečnostjo ni. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali je zdravilo Varuby prisotno v materinem mleku, zato dojenje med zdravljenjem s tem zdravilom ni priporočeno. Pomembno je, da zdravniku poveste, da dojite ali nameravate dojiti, preden vzamete to zdravilo.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Varuby nekoliko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Morda boste po jemanju tega zdravila omotični ali utrujeni. Če pride do tega, ne vozite in ne uporabljajte kakršnega koli orodja ali strojev.

## Zdravilo Varuby vsebuje laktozo

Odmerek (dve tableti) vsebuje 230 mg laktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### 3. Kako uporabljati zdravilo Varuby

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Koliko vzeti

- Priporočni odmerek je 180 mg (dve 90 mg tableti). Tableti pogoltnite celi z nekaj vode.
- Tableti vzemite v času 2 ur pred začetkom ciklusa kemoterapije.
- Zdravilo Varuby se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Jemanje zdravila Varuby pred kemoterapijo prepreči slabost in siljenje na bruhanje. Ne jemljite tega zdravila v dneh po kemoterapiji – razen če je pred vami nov cikel kemoterapije. Ne jemljite zdravila Varuby več kot enkrat na vsaka dva tedna.

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Varuby, kot bi smeli

Običajni odmerek sta dve tableti. Če mislite, da ste vzeli več, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika.

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo Varuby

Če ste pozabili vzeti svoj odmerek, takoj obvestite zdravnika.

#### Če ste prenehali jemati zdravilo Varuby

Zdravilo Varuby preprečuje slabost in siljenje na bruhanje pri kemoterapiji. Če ne želite jemati tega zdravila, se o tem pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite naslednje neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Resni neželeni učinki

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 ljudi

Če imate simptome alergijske reakcije, kot so nenadna zasoplost, otekle ustnice ali jezik ali sprememba okusa, otekanje kože ali tkiva, nenaden izpuščaj, zvišana telesna temperatura ali pospešen srčni utrip, o tem **takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**. Poskrbela bosta za ustrezno zdravljenje.

#### Drugi neželeni učinki

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 ljudi:

- glavobol,
- zaprtje,
- občutek utrujenosti.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 ljudi:

- občutljive ali boleče mišice,

- omotičnost, težave s koncentracijo, pomanjkanje energije, občutek zaspanosti (dremavost) ali težave s spanjem (nespečnost),
- želodčne težave, kot so nelagodje v trebuhu, napihnjenost trebuha, slabost, bolečine, prebavne motnje in driska,
- nizke ravni belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (ugotovljeno v preiskavah krvi),
- okužba v ustih,
- razjede v ustih,
- zmanjšan apetit,
- kolcanje,
- oslabelost.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 ljudi:

- oprh v ustih ali na koži,
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (ugotovljeno v preiskavah krvi),
- povečano tveganje za krvavitve,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (ugotovljeno v preiskavah krvi),
- dehidracija,
- nizka raven magnezija v krvi (ugotovljeno v preiskavah krvi),
- občutki zaskrbljenosti ali strahu, nemir,
- škrtanje z zobmi,
- izguba ravnotežja,
- težave pri gibanju,
- omedlevica ali občutek, da boste vsak čas omedleli,
- delna izguba sluha,
- zvonjenje v ušesih,
- zamegljen vid,
- pospešen srčni utrip,
- nelagodje v želodcu,
- sprememba navad pri odvajanju blata,
- suha usta,
- refluks želodčne kisline ali zgaga,
- davljenje ali siljenje na bruhanje,
- visok krvni tlak,
- izguba las,
- kožni izpuščaji, podoben aknam,
- suha koža,
- bolečine v sklepih,
- bolečine v hrbtu,
- mišična oslabelost,
- mišična oslabelost, občutljivost ali bolečine v mišicah, zlasti če se hkrati slabo počutite, imate visoko temperaturo in temen seč. Vzrok je lahko nenormalen razkroj mišic (tako imenovana rabdomioliza).
- težave pri hoji.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Varuby**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Varuby

Učinkovina je rolapitant. Ena tableta vsebuje 90 mg rolapitanta.

Druge sestavine so:

- jedro tablete: laktoza monohidrat (glejte »Zdravilo Varuby vsebuje laktozo« v poglavju 2), predgelirani škrob, mikrokristalna celuloza (E460), povidon (K-30), premreženi natrijev karmelozat, koloidni silicijev dioksid in magnezijev stearat.
- filmska obloga tablete: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, indigotin (E132) in polisorbat 80.

### Izgled zdravila Varuby in vsebina pakiranja

Tablete so modre barve z vtisnjeno oznako T0101 na eni in 100 na drugi strani.

Velikost pakiranja je dve tableti v dvojnem pretisnem omotu iz polivinilklorida/poliklorotrifluoroetilena/aluminijeve folije.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalci

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/YYYY}>.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.