

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Varuby 90 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 90 mg rolapitanta (u obliku rolapitantklorid hidrata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 230 mg laktoze (u obliku hidrata) po dozi (dvije tablete).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete su plave, s utisnutom oznakom T0101 na jednoj strani i 100 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sprječavanje odgođene mučnine i povraćanja povezanih s primjenom jako ili umjereno emetogene kemoterapije raka u odraslih.

Varuby se daje kao dio kombinirane terapije (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Varuby se daje kao dio režima koji uključuje deksametazon i antagonist 5-HT₃ receptora.

Treba primijeniti 180 mg (dvije tablete) unutar 2 sata prije početka svakog ciklusa kemoterapije, ali razmaci između dvije primjene ne smiju biti kraći od 2 tjedna.

Nema interakcije lijekova između rolapitanta i deksametazona tako da nije potrebna prilagodba doze deksametazona.

Za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s emetogenom terapijom raka preporučuju se sljedeći režimi:

Režim za jako emetogenu kemoterapiju

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
Varuby	180 mg peroralno; unutar 2 sata prije kemoterapije	Ništa		
Deksametazon	20 mg peroralno; 30 minuta prije kemoterapije	8 mg peroralno dvaput dnevno	8 mg peroralno dvaput dnevno	8 mg peroralno dvaput dnevno
Antagonist 5-HT ₃ receptora	Uobičajena doza antagonista 5-HT ₃ receptora. Za informacije o odgovarajućem doziranju antagonista 5-HT ₃ receptora pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka koji će se istodobno primjenjivati.	Ništa		

Režim za umjereno emetogenu kemoterapiju

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
Varuby	180 mg peroralno; unutar 2 sata prije kemoterapije	Ništa		
Deksametazon	20 mg peroralno; 30 minuta prije kemoterapije	Ništa		
Antagonist 5-HT ₃ receptora	Uobičajena doza antagonista 5-HT ₃ receptora. Za informacije o odgovarajućem doziranju antagonista 5-HT ₃ receptora pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka koji će se istodobno primjenjivati.	Za informacije o odgovarajućem doziranju antagonista 5-HT ₃ receptora pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka koji će se istodobno primjenjivati.		

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih. Dostupni podaci o bolesnicima u dobi od 75 godina i starijima su ograničeni. U tih bolesnika Varuby treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni, a podataka o bolesnicima u završnom stadiju bubrežne bolesti koji se liječe hemodijalizom nema. U tih bolesnika Varuby treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika Varuby treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost rolapitanta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete treba progutati cijele s nešto vode i mogu se uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija s gospinom travom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U tih bolesnika Varuby treba primjenjivati uz oprez. Ako se primjena ne može izbjeći, bolesnike treba nadzirati zbog nuspojava na Varuby (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega

Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni (vidjeti dio 5.2). U tih bolesnika Varuby treba primjenjivati uz oprez. Ako se primjena ne može izbjeći, bolesnike treba nadzirati zbog nuspojava na Varuby (vidjeti dio 4.8).

Interakcije

Varuby se ne preporučuje u bolesnika koji iziskuju dugotrajnu primjenu jakih (npr. rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, enzalutamida, fenitoina) ili umjerenih induktora enzima (npr. efavirenza, rifabutina) (vidjeti dio 4.5).

Djelotvornost i sigurnost primjene rolapitanta istodobno s drugim antagonistom NK₁ receptora (npr. aprepitantom ili kombinacijom netupitanta i palonosetronklorida) nisu ustanovljene te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Varuby sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci lijeka Varuby na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari

Supstrati CYP2D6

Rolapitant je umjereni inhibitor CYP2D6. Povećana koncentracija supstrata CYP2D6 u plazmi može uzrokovati nuspojave 7 dana nakon jednokratne oralne doze rolapitanta uočeno je trostruko povećanje izloženosti deksklorometorfanu, supstratu CYP2D6, a taj bi učinak mogao trajati i dulje.

Zbog toga je potreban oprez pri primjeni rolapitanta u kombinaciji s lijekom koji se metabolizira putem CYP2D6, posebice onim koji ima usku terapijsku širinu (npr. propafenon, tamoksifen, metoprolol koji se primjenjuje kod srčanog zatajenja, tioridazin, pimozid).

Supstrati UGT1A1 i UGT2B7 (npr. irinotekan odnosno morfin)

Rolapitant je *in vitro* umjereno inhibirao UGT1A1 i UGT2B7. Zbog toga se ne mogu isključiti moguće interakcije povezane s inhibicijom ovih UGT enzima u crijevu.

Supstrati BCRP-a

Rolapitant je inhibitor proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast-Cancer-Resistance Protein*, BCRP). Povećane koncentracije supstrata BCRP-a (npr. metotreksata, irinotekana, topotekana, mitoksantrona, rosuvastatina, sulfasalazina, doksorubicina, bendamustina) u plazmi mogu dovesti do

nuspojava Istodobna primjena jednokratne doze od 180 mg rolapitanta sa sulfasalazinom, supstratom BCRP-a, dovela je do približno dvostrukog porasta C_{max} i AUC sulfasalazina. Ako se kombinacija ne može izbjeći, mora se provoditi kliničko i biološko praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s konkomitantnim lijekom. Treba primjenjivati najmanju djelotvornu dozu rosuvastatina.

Supstrati P-gp-a

Rolapitant je inhibitor P-glikoproteina (P-gp-a). Kada se digoksin, supstrat P-gp-a, primijeni zajedno s jednokratnom dozom od 180 mg rolapitanta, zabilježen je porast C_{max} digoksina za 70 % i porast AUC digoksina za 30 %. Zbog toga se preporučuje kliničko praćenje nuspojava te, ako je moguće, biološko praćenje kada se rolapitant primjenjuje u kombinaciji s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a (npr. dabigatranom ili kolhicinom), a posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Supstrati OATP1B1 i 1B3

In vitro ispitivanja pokazuju da se ne očekuje inhibitorno djelovanje rolapitanta na OATP1B1 pri klinički značajnim koncentracijama te da rolapitant nije inhibitor OATP1B3 pri ispitivanim koncentracijama do 20 μ M.

Supstrati OCT1

Rolapitant *in vitro* nije inhibitor OCT1 pri ispitivanim koncentracijama do 20 μ M.

Supstrati CYP3A4

In vivo se ne očekuje nikakvo inhibitorno ili induksijsko djelovanje rolapitanta na CYP3A4. Jednokratna doza od 180 mg rolapitanta nije imala značajne učinke na farmakokinetiku midazolama u usporedbi sa samostalnom peroralnom primjenom 3 mg midazolama 1., 8. i 11. dana.

Ondanzetron

Rolapitant nije značajno utjecao na farmakokinetiku ondanzetrona primijenjenog intravenski konkomitantno s jednokratnom dozom rolapitanta od 180 mg istog dana.

Deksametazon

Rolapitant nije značajno utjecao na farmakokinetiku deksametazona kada se deksametazon primjenjivao peroralno od 1. do 3. dana nakon jednokratne doze rolapitanta od 180 mg istodobno primijenjene 1. dana.

Drugi enzimi CYP

Ne očekuje se klinički značajna interakcija sa sljedećim lijekovima kada se primjenjuju uz jednokratnu dozu rolapitanta od 180 mg 1. dana te bez rolapitanta 8. dana: repaglinid od 0,25 mg (supstrat CYP2C8), efavirenz od 600 mg (supstrat CYP2B6), tolbutamid od 500 mg (supstrat CYP2C9) ili omeprazol od 40 mg (supstrat CYP2C19).

Rolapitant nije utjecao na farmakokinetiku kofeina (supstrat CYP1A2) kada se doza od 200 mg kofeina primijenila peroralno uz jednokratnu dozu od 180 mg rolapitanta 1. dana te bez rolapitanta 8. i 15. dana.

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku lijeka Varuby

Induktori enzima

Istodobna primjena rifampicina, jakog induktora enzima, značajno je smanjila sistemsku izloženost rolapitantu i njegovom aktivnom metabolitu. Kada se 600 mg rifampicina primjenjivalo jednom dnevno tijekom 7 dana prije i 7 dana poslije primjene jednokratne doze od 180 mg rolapitanta, srednja vrijednost AUC rolapitanta bila je smanjena za 87 %, a njegovog metabolita za 89 % u usporedbi s primjenom rolapitanta samostalno. Varuby se ne preporučuje u bolesnika koji iziskuju dugotrajnu primjenu jakih induktora enzima (npr. rifampicina, karbamazepina, enzalutamida, fenitoina) (vidjeti dio 4.4).

Učinak umjerenih induktora (npr. efavirenza, rifabutina) nije ustanovljen; stoga se primjena rolapitanta ne preporučuje u bolesnika koji su već primili umjereni induktor (vidjeti dio 4.4).

Primjena gospine trave s rolapitantom je kontraindicirana zbog njezinog jakog inducirajućeg djelovanja (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori CYP3A4

Nije uočen klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku rolapitanta kada se uz njega primijenio ketokonazol, jak inhibitor CYP3A4. Istodobna primjena 400 mg ketokonazola jednom dnevno tijekom 21 dana nakon jednokratne doze od 90 mg rolapitanta nije značajno utjecala na C_{max} rolapitanta, dok se AUC povećao za 21 %. Ne očekuje se da je taj učinak klinički značajan.

Druge interakcije

Djelotvornost i sigurnost primjene rolapitanta istodobno s drugim antagonistom NK_1 receptora (npr. aprepitantom i kombinacijom netupitanta i palonosetronklorida) nisu ustanovljene te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni rolapitanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene ili embriofetalne učinke. U prenatalnim i postnatalnim razvojnim ispitivanjima, pri dozama ekvivalentnim polovici preporučene doze u ljudi, došlo je do slabljenja porođenja u ženske mladunčadi u testu s labirintom te do smanjenja tjelesne težine mladunčadi (vidjeti dio 5.3). Varuby se ne smije koristiti tijekom trudnoće ukoliko doista nije nužno.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti rolapitanta u majčinom mlijeku. Rolapitant je nakon peroralne primjene tijekom laktacije bio prisutan u mlijeku ženki štakora. Tijekom liječenja lijekom Varuby dojenje se ne preporučuje.

Plodnost

Rolapitant nije utjecao na plodnost niti na opću reproduktivnu sposobnost mužjaka štakora. U ispitivanju plodnosti ženki štakora i ranog embrionalnog razvoja uočeno je smanjenje broja žutih tijela i mjesta implantacije (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Varuby malo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene rolapitanta mogu se javiti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze 1, 2 i 3 više od 4375 bolesnika bilo je liječeno lijekom Varuby ili lijekom za usporedbu. Ukupno je 2798 ispitanika primilo rolapitant peroralno u bilo kojoj dozi, uključujući i 1567 ispitanika u ispitivanjima mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (engl. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV).

Najčešće nuspojave bile su umor (1,9 %) i glavobolja (1,5 %). Sigurnosni profil u nastavcima ispitivanja jako i umjereno emetogene kemoterapije kroz više ciklusa, sve do 6. ciklusa kemoterapije, sličan je profilu zabilježenom u 1. ciklusu.

Tablični prikaz nuspojava

Objedinjenom analizom ispitivanja jako emetogene kemoterapije (engl. *Highly Emetogenic Chemotherapy*, HEC) i umjereno emetogene kemoterapije (engl. *Moderately Emetogenic Chemotherapy*, MEC) zapažene su sljedeće nuspojave.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Nuspojave klasificirane prema organskim sustavima			
organski sustav	često	manje često	rijetko
Infekcije i infestacije		oralna gljivična infekcija	kandidijaza oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija	povećan međunarodni normalizirani omjer leukopenija smanjen broj neutrofila trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit	dehidracija hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	anksioznost bruksizam
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica poremećaj pažnje disocijacija somnolencija	poremećaj ravnoteže poremećaj pokreta sinkopa
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija tinitus
Poremećaji oka			zamagljen vid
Srčani poremećaji			povećana srčana frekvencija
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	proljev dispepsija mučnina distenzija abdomena bol u abdomenu stomatitis	nelagoda u abdomenu promjene funkcije debelog crijeva suha usta gastroezofagealna refluksna bolest dizanje želuca
Krvožilni poremećaji			hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja		štucanje	dispneja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			alopecija angioedem akneiformni dermatitis suha koža
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija	artralgija bol u leđima mišićna slabost rabdomioliza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	astenija	poremećaj hoda

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze rolapitanta do 720 mg bez ikakvih sigurnosnih rizika. U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu lijeka, primijeniti opće potporno liječenje te osigurati praćenje. Zbog antiemetskog djelovanja rolapitanta, izazivanje povraćanja lijekovima možda neće biti djelotvorno. Ispitivanja primjene dijalize nisu provedena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine, ostali antiemetici, ATK
oznaka: A04AD14

Mehanizam djelovanja

Rolapitant je selektivni antagonist receptora za tvar P/neurokinin 1 (NK₁) u ljudi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Jako emetogena kemoterapija (HEC) s cisplatinom

Ispitivanje 1 i Ispitivanje 2 (HEC)

U dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana klinička ispitivanja s paralelnim skupinama (Ispitivanje 1 i Ispitivanje 2) uspoređivali su se režim s rolapitantom (180 mg rolapitanta, 10 µg/kg granizetrona intravenski i 20 mg deksametazona peroralno) i kontrolna terapija (placebo, 10 µg/kg granizetrona intravenski i 20 mg deksametazona peroralno) 1. dana u bolesnika koji su primali kemoterapijski režim koji je uključivao cisplatin ≥ 60 mg/m². Od 2. do 4. dana bolesnici su dva puta dnevno primali 8 mg deksametazona peroralno. Ispitivani lijekovi primijenjeni su 1. dana kemoterapije, i to sa sljedećim razmacima prije kemoterapije: rolapitant (1 do 2 sata prije); granizetron i deksametazon (30 minuta prije).

U Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2 ukupno je 1087 bolesnika bilo randomizirano na režim s rolapitantom (N = 544) ili kontrolnu terapiju (N = 543); u procjenu djelotvornosti bilo je uključeno 1070 bolesnika; 37 % su bile žene, a 63 % muškarci. Od 1070 bolesnika, 26 % bilo je starije od 65 godina, a 3 % starije od 75 godina.

Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bila je potpuni odgovor (definiran kao: bez povraćanja i bez primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma) u odgođenoj fazi (> 24 do 120 sati) mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom. Također su procijenjene i dodatne, unaprijed određene, mjere ishoda: potpuni odgovor u akutnoj fazi (0 do 24 sata) i ukupno (0 do 120 sati); bez povraćanja u svim fazama CINV, bez značajne mučnine u svim fazama CINV i vrijeme proteklo do prvog povraćanja ili primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma.

Rezultati su procijenjeni odvojeno za svako ispitivanje i zajedno za oba ispitivanja. Rezultati iz Ispitivanja 1 i 2 odvojeno, kao i sažetak ključnih rezultata kombinirane analize prikazani su niže u Tablici 1.

Tablica 1: Udio bolesnika na kemoterapiji cisplatinom u kojih je došlo do odgovora prema terapijskoj skupini i fazi (Ispitivanje 1 i 2 – HEC odvojeni rezultati)									
Mjere ishoda djelotvornosti ^a	HEC Ispitivanje 1			HEC Ispitivanje 2			Ispitivanje 1 i 2 zajedno		
	Rolapitant (N = 264) Udio (%)	Kontrola (N = 262) Udio (%)	P-vrijednost ^b	Rolapitant (N = 271) Udio (%)	Kontrola (N = 273) Udio (%)	P-vrijednost ^b	Rolapitant (N = 535) Udio (%)	Kontrola (N = 535) Udio (%)	P-vrijednost ^c
Potpuni odgovor									
Odgođeno	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akutno	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Ukupno	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Bez povraćanja									
Akutno	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Odgođeno	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	79,5	63,6	< 0,001
Ukupno	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
Bez značajne mučnine									
Akutno	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Odgođeno	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Ukupno	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

^a Primarna mjera ishoda bila je potpuni odgovor u odgođenoj fazi. Odgođena faza: > 24 do 120 sati nakon liječenja cisplatinom; akutna faza: 0 do 24 sata nakon liječenja cisplatinom; ukupno: 0 do 120 sati nakon liječenja cisplatinom.

^b Nekorigirane p-vrijednosti dobivene Cochran-Mantel Haenszel testom, stratificirane prema spolu.

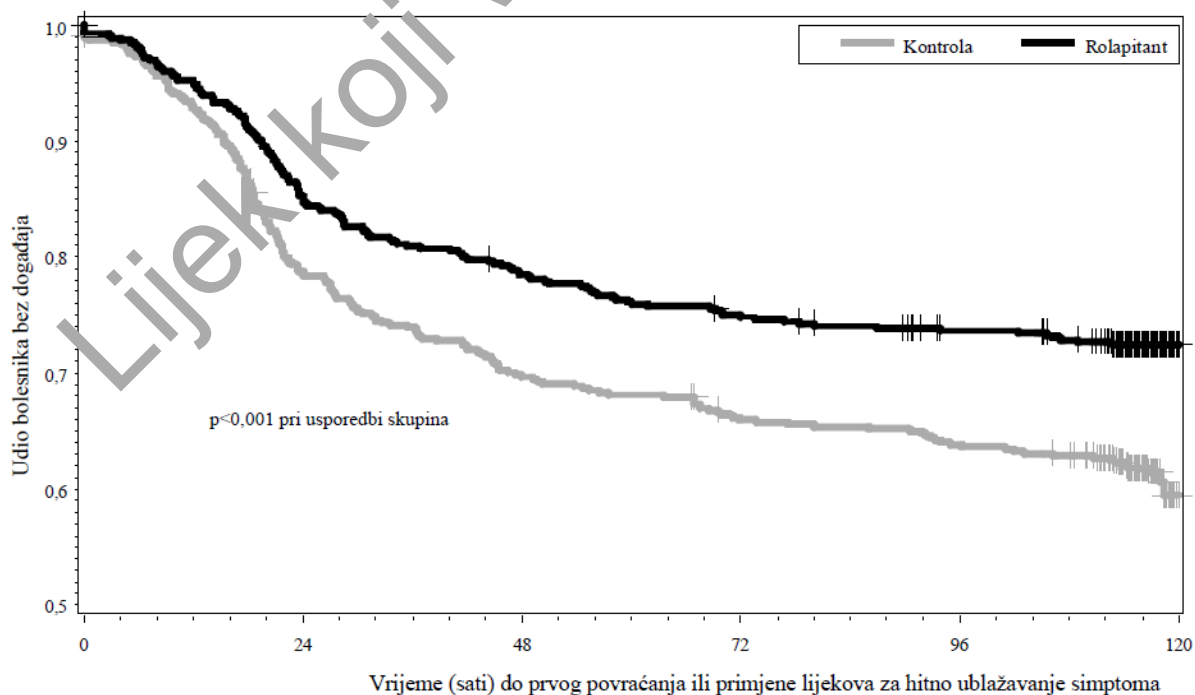
^c Nekorigirane p-vrijednosti dobivene Cochran-Mantel Haenszel testom, stratificirane prema ispitanju i spolu.

N.S.=Nije signifikantno (p> 0,05)

*Nije signifikantno nakon primjene unaprijed određene korekcije zbog višestrukosti.

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja u kombiniranoj analizi prikazano je Kaplan-Meierovom krivuljom na Slici 1.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja udjela bolesnika bez povraćanja ili primjene lijekova za hitno ublažavanje simptoma (Ispitivanje 1 i Ispitivanje 2 zajedno – HEC)



Ispitivanje 3 (MEC)

U Ispitivanju 3, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama pri primjeni umjereno emetogene kemoterapije, uspoređivali su se režim s rolapitantom (180 mg rolapitanta, 2 mg granizetrona peroralno i 20 mg deksametazona peroralno) i kontrolna terapija (placebo, 2 mg granizetrona peroralno i 20 mg deksametazona peroralno) 1. dana u bolesnika koji su primali umjereno emetogen režim kemoterapije, koji je uključivao 53 % bolesnika koji su primali kombinaciju antraciklina i ciklofosamida (AC). Od 2. do 3. dana bolesnici su jednom dnevno primali 2 mg granizetrona peroralno. Ispitivani lijekovi primijenjeni su 1. dana kemoterapije, i to sa sljedećim razmacima prije kemoterapije: rolapitant (1 do 2 sata prije); granizetron i deksametazon (30 minuta prije). U vrijeme dizajniranja ispitivanja, AC kemoterapija smatrala se umjereno emetogenom. Nedavne smjernice uvrstile su te režime u jako emetogene. Postotak bolesnika koji su u 1. ciklusu primili karboplatin bio je 30 %.

Ukupno je 1369 bolesnika bilo randomizirano na režim s rolapitantom (N = 684) ili kontrolnu terapiju (N = 685). Ukupno su u procjenu djelotvornosti bila uključena 1332 bolesnika; 20 % su bile žene, a 20 % muškarci. Od ta 1332 bolesnika, 28 % bilo je starije od 65 godina, a 6 % starije od 75 godina. Također, od ta 1332 bolesnika, 629 ih je primilo drugu kemoterapiju (ne AC).

Primarna mjera ishoda bila je potpuni odgovor (definiran kao: bez povraćanja i bez primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma) u odgođenoj fazi (> 24 do 120 sati) mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom. Također su procijenjene i dodatne, unaprijed određene, mjere ishoda: potpuni odgovor u akutnoj fazi (0 do 24 sata) i ukupno (0 do 120 sati); bez povraćanja u svim fazama CINV, bez značajne mučnine u svim fazama CINV i vrijeme proteklo do prvog povraćanja ili primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma.

Sažetak rezultata ispitivanja iz Ispitivanja MEC (Ispitivanje 3) prikazan je niže u Tablici 2. Sažetak rezultata za podskupine bolesnika koji su primali AC kemoterapiju i koji su primali drugu kemoterapiju nalazi se u Tablici 3.

Tablica 2: Udio bolesnika koji su primali umjereno emetogenu kemoterapiju u kojih je došlo do odgovora prema terapijskoj skupini i fazi			
Mjere ishoda djelotvornosti^a	Ispitivanje 3 – MEC		
	Rolapitant (N = 666) Udio (%)	Kontrola (N = 666) Udio (%)	P-vrijednost^b
Potpuni odgovor			
Odgođeno	71,3	61,6	< 0,001
Akutno	83,5	80,3	N.S.
Ukupno	68,6	57,8	< 0,001*
Bez povraćanja			
Akutno	87,8	84,5	N.S.
Odgođeno	80,5	69,8	< 0,001*
Ukupno	78,7	65,3	< 0,001*
Bez značajne mučnine (najviše < 25 na VAS ljestvici 0-100)			
Akutno	82,1	84,7	N.S.
Odgođeno	72,7	69,4	N.S.
Ukupno	70,6	66,5	N.S.

Tablica 2: Udio bolesnika koji su primali umjereno emetogenu kemoterapiju u kojih je došlo do odgovora prema terapijskoj skupini i fazi

Ispitivanje 3 – MEC	
^a Primarna mjera ishoda bila je potpuni odgovor u odgođenoj fazi. Akutna faza: 0 do 24 sata nakon primanja AC ili drugog režima; odgođena faza: > 24 do 120 sati nakon primanja AC ili drugog režima; ukupno: 0 do 120 sati nakon primanja AC ili drugog režima ^b Nekorigirane p-vrijednosti dobivene Cochran-Mantel Haenszel testom, stratificirano prema spolu. N.S.=Nije signifikantno (p> 0,05) *N.S. nakon primjene unaprijed određene korekcije zbog višestrukosti.	

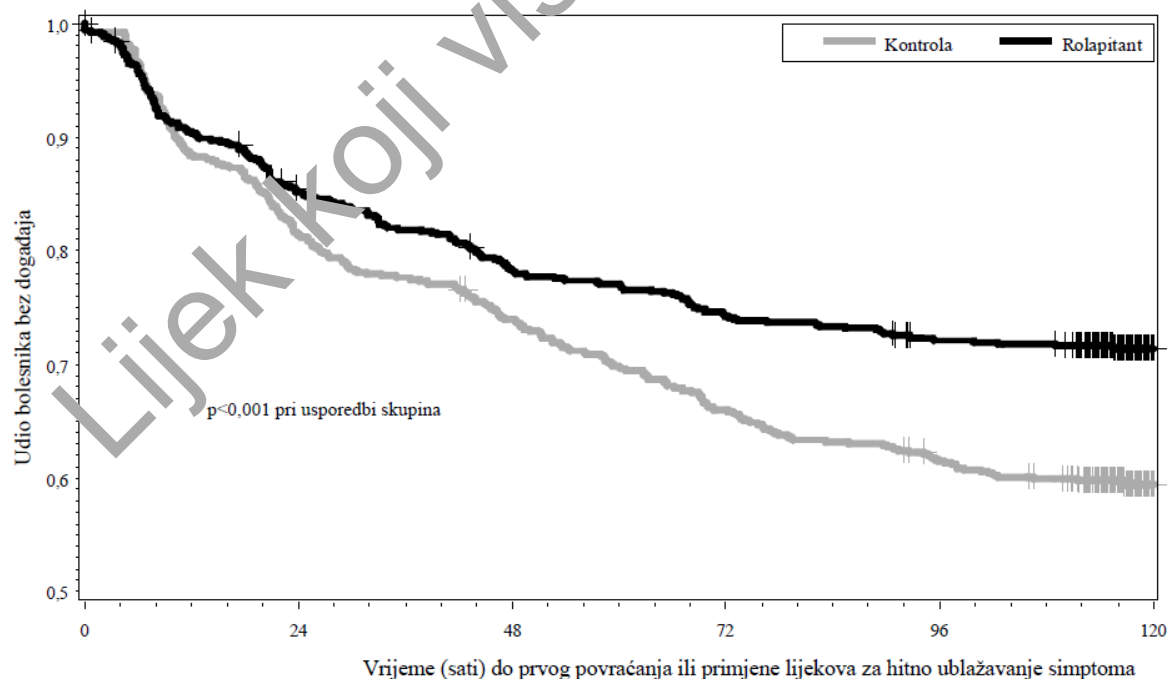
Tablica 3: Udio bolesnika koji su primali AC ili drugu kemoterapiju i postigli potpuni odgovor

Potpuni odgovor	Rolapitant	Kontrola	P-vrijednost ^a
Druga kemoterapija	N = 322	N = 307	
Odgođeno	76,1	63,8	< 0,001
Akutno	90,7	84,4	0,016
Ukupno	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Odgođeno	66,9	59,6	0,027
Akutno	76,7	76,9	N.S.
Ukupno	62,8	54,9	0,035

^a Nekorigirane p-vrijednosti dobivene Cochran-Mantel Haenszel testom
N.S.=Nije signifikantno (p> 0,05)

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja ili primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma u bolesnika koji su primali režim MEC prikazano je Kaplan-Meierovom krivuljom na Slici 2.

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja udjela bolesnika bez povraćanja ili primjene lijekova za hitno ublažavanje simptoma (Ispitivanje 3 – MEC)



Utjecaj mučnine i povraćanja na svakodnevni život bolesnika procijenjen je upitnikom za procjenu mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (engl. *Functional Living Index-Emesis*, FLIE). Udio bolesnika u kojih nije bilo utjecaja na svakodnevni život bio je veći u skupini koja je primala Varubiyu nego u kontrolnoj skupini (MEC: 73,2 % napram 67,4 %; p = 0,027).

Nastavak kroz više ciklusa: U svakom ispitivanju bolesnici su imali mogućnost nastavljanja sudjelovanja u nastavku ispitivanja kroz do 5 dodatnih ciklusa kemoterapije u kojima su primali isto liječenje kao i u 1. ciklusu. Od 6. do 8. dana nakon započinjanja kemoterapije bolesnici su zamoljeni da se prisjete jesu li imali bilo kakvu epizodu povraćanja, dizanja želuca ili mučnine koja je ometala njihov normalan svakodnevni život. Antiemetičko djelovanje rolapitanta održalo se kroz ponovljene cikluse u onih bolesnika koji su nastavili sudjelovati tijekom svakog dodatnog ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rolapitanta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za prevenciju akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s početnim ili ponavljanim ciklusima jako emetogene kemoterapije raka koja sadrži cisplatin i umjereno emetogene kemoterapije raka (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rolapitant pokazuje linearnu farmakokinetiku s porastom izloženosti proporcionalnim dozi. Rolapitant se sporo eliminira sa srednjom vrijednošću terminalnog poluvijeka od približno 7 dana. Rolapitant se uglavnom eliminira hepatobilijarnim putem, s malim doprinosom eliminacije putem bubrega. Rolapitant se metabolizira putem CYP3A4 u glavni aktivni metabolit M12. *In vitro* ispitivanja pokazuju da rolapitant nije inhibitor CYP2E1.

Apsorpcija

Nakon primjene jednokratne doze od 180 mg rolapitanta na štete u zdravih ispitanika rolapitant je bio mjerljiv u plazmi unutar 30 minuta, vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) dosegnuta je za otprilike 4 sata, a srednja vrijednost C_{max} iznosila je 968 ng/ml (CV %: 28 %). Nakon višekratnih oralnih doza rolapitanta od 9 do 45 mg jednom dnevno, akumulacija rolapitanta bila je otprilike peterostruka.

Sistemska izloženost (C_{max} i AUC) rolapitantu porasla je proporcionalno dozi kada je doza rolapitanta povećana s 4,5 mg na 180 mg. S povećanjem doze za 4 puta od preporučene kliničke doze od 180 mg C_{max} je porasla 3,1 puta, a AUC 2,7 puta.

Apsolutna bioraspoloživost rolapitanta je približno 100 %, što upućuje na minimalan učinak prvog prolaska.

Istodobno uzimanje obroka s visokim udjelom masnoća nije značajno utjecalo na farmakokinetiku rolapitanta nakon primjene 180 mg rolapitanta.

Distribucija

Rolapitant se velikim dijelom veže za proteine plazme (99,8 %). Prividni volumen distribucije (V_d/F) bio je 400 l u zdravih ispitanika, što upućuje na opsežnu tkivnu distribuciju rolapitanta. U analizi populacijske farmakokinetike rolapitanta V_d/F iznosio je 387 l u bolesnika s rakom.

Biotransformacija

Rolapitant se metabolizira putem CYP3A4 u glavni aktivni metabolit M19 (C4-pirolidin-hidroksilirani rolapitant). U ispitivanju masene bilance glavni metabolit u cirkulaciji bio je metabolit M19. Nastanak M19 bio je značajno usporen s medijanom t_{max} od 120 sati (raspon: 24-168 sati), a srednja vrijednost poluvijeka M19 iznosila je 158 sati. Omjer izloženosti M19 prema rolapitantu bio je približno 50 % u plazmi.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratnih oralnih doza (4,5 do 180 mg) rolapitanta, srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) rolapitanta bila je u rasponu od 169 do 183 sata (otprilike 7 dana) i nije bila ovisna o dozi. U analizi populacijske farmakokinetike prividni ukupni klirens (CL/F) rolapitanta bio je 0,96 l/h u bolesnika s rakom.

Rolapitant se uglavnom eliminira hepatobilijarnim putem. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 180 mg [14 C]-rolapitanta, prosječno je 14,2 % (raspon 9 % do 20 %) i 73 % (raspon 52 % do 89 %) doze pronađeno u urinu odnosno fecesu tijekom 6 tjedana. U zbirnim uzorcima, prikupljenima tijekom 2 tjedna, u urinu je pronađeno 8,3 % doze i to primarno u obliku metabolita, a 37,8 % doze pronađeno je u fecesu primarno kao nepromijenjeni rolapitant. U zbirnim uzorcima urina nisu pronađeni nepromijenjeni rolapitant niti M19. Još je potrebno razjasniti koji enzimi koji metaboliziraju lijekove (i prijenosnici lijekova) osim CYP3A4 sudjeluju u hepatobilijarnoj eliminaciji rolapitanta.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob, spol i rasa / etnička pripadnost

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da dob, spol i rasa nemaju značajan učinak na farmakokinetiku lijeka Varuby. Podaci o bolesnicima u dobi od 75 godina i stariji na su ograničeni.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze od 180 mg rolapitanta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) farmakokinetika rolapitanta bila je usporediva s onom u zdravih ispitanika. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), srednja vrijednost C_{max} bila je 25 % niža, dok je srednja vrijednost AUC rolapitanta bila slična u usporedbi sa srednjim vrijednostima u zdravih ispitanika. Medijan t_{max} za M19 bio je produljen na 204 sata u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa 168 sati u zdravih ispitanika. Farmakokinetika lijeka Varuby nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega

U analizama populacijske farmakokinetike početna vrijednost klirensa kreatinina (ClCr) nije značajno utjecala na farmakokinetiku rolapitanta u bolesnika oboljelih od raka koji imaju blago (ClCr: 60 do 90 ml/min) ili umjereni (ClCr: 30 do 60 ml/min) oštećenje funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima oboljelima od raka koji imaju normalnu funkciju bubrega. Za procjenu utjecaja teškog oštećenja funkcije bubrega podaci nisu dovoljni. Farmakokinetika lijeka Varuby nije ispitivana u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti koji zahtijeva hemodijalizu.

Odnos između koncentracije i učinka

Zaposjednutost NK_1 receptora

Ispitivanje pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) u ljudi koji su primali rolapitant dokazalo je da rolapitant prelaazi krvno-moždanu barijeru i zaposjeda NK_1 receptore u mozgu. O dozi ovisan porast srednje vrijednosti zaposjednutosti NK_1 receptora uočen je u rasponu doza od 4,5 mg do 180 mg rolapitanta. Pri koncentraciji rolapitanta u plazmi od > 15 ng/ml i 348 ng/ml, zaposjednutost NK_1 receptora u kortikalnim regijama iznosila je približno > 50 %, odnosno 90 %. Pri dozi rolapitanta od 180 mg srednja vrijednost zaposjednutosti NK_1 receptora u kortikalnim regijama bila je veća od 90 % tijekom najmanje 120 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, teratogenog potencijala i kancerogenog potencijala.

Mehanizam zbog kojeg postoji značajna razlika između poluvijeka zabilježenog u štakora i majmuna (6-8 h) i ljudi (7 dana) još nije razjašnjen.

U glodavaca je u ispitivanjima oralne toksičnosti ponovljenih doza rolapitant ispitivan u trajanju do 26 tjedana, a kao ciljni organi identificirani su jetra, štitnjača, bubrezi, epididimis i uterus. U tromjesečnom ispitivanju na štakorima zabilježene su kloničke konvulzije u jedne životinje pri dozi od 125 mg/kg/dan (približno 6 puta preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine). U jednomjesečnom ispitivanju na majmunima konvulzije su uočene pri dozi od 60 mg/kg/dan (približno 5,8 puta preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine). Važnost pojave konvulzija za ljude nije poznata.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u ženki štakora, rolapitantklorid je pri oralnoj dozi ekvivalentnoj 9 mg/kg slobodne baze na dan (približno 0,5 puta preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine) uzrokovao prolazno smanjenje prirasta tjelesne težine majki i porast incidencije preimplantacijskih i postimplantacijskih gubitaka. Pri dozi ekvivalentnoj 4,5 mg/kg slobodne baze na dan (približno 0,2 puta preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine) došlo je do smanjenja broja žutih tijela i mjesta implantacije.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, maternalna toksičnost pri dozi ekvivalentnoj 22,5 mg/kg slobodne baze na dan (približno 1,2 puta preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine) očitovala se kao smrtnost / moribundno stanje, smanjenje tjelesne težine i konzumacije hrane, gubitak cijelog legla, produljeno koćenje, kraća gestacija i povećan broj implantacijskih mjesta s nedostajućim plodom (engl. *number of unaccounted for implantation sites*). Utjecaj na potomke pri ovoj dozi uključivao je smanjeno postnatalno preživljenje, smanjenu tjelesnu težinu i prirast tjelesne težine, a može biti povezan s uočenom maternalnom toksičnošću. Pri dozi rolapitanta ekvivalentnoj 9 mg/kg slobodne baze na dan davanoj majci (približno 0,5 puta preporučene doze za ljude na temelju tjelesne površine) došlo je do oštećenja pamćenja u ženske mladunčadi u testu s labirintom te do smanjenja tjelesne težine mladunčadi.

Na temelju procjene rizika za okoliš rolapitant se smatra vrlo postojanim, bioakumulativnim i teško biorazgradivim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete

laktoza hidrat
prethodno geliran škrob
mikrokristalična celuloza (E 460)
povidon (K-30)
umrežena karboksilna kiselina
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

polivinilni alkohol
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
indigo carmine (E 132)
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Združeni blister od polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen/aluminijske folije.
Veličina pakiranja: dvije tablete.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1180/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUSTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

Ovitak u obliku novčanika, svaki sadrži 2 filmom obložene tablete – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Varuby 90 mg filmom obložene tablete
rolapitant

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 90 mg rolapitanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Jednokratna doza = 2 tablete

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1180/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VARUBY

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Varuby 90 mg tablete
rolapitant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Varuby 90 mg filmom obložene tablete rolapitant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Varuby i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Varuby
3. Kako uzimati Varuby
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Varuby
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Varuby i za što se koristi

Što je Varuby

Varuby sadrži djelatnu tvar rolapitant.

Za što se Varuby koristi

Varuby se koristi kao pomoć u sprječavanju mučnine ili povraćanja u odraslih koji imaju rak za vrijeme primanja kemoterapije, liječenja za rak.

Kako Varuby djeluje

Kemoterapija može u tijelu uzrokovati otpuštanje „tvari P“.

Tvar P se veže na živčane stanice u centru za povraćanje u mozgu te tako uzrokuje mučninu i povraćanje. Rolapitant, djelatna tvar u lijeku Varuby, sprječava vezanje tvari P na te živčane stanice, a to pomaže u sprječavanju mučnine i povraćanja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Varuby

Nemojte uzimati Varuby:

- ako ste alergični na rolapitant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate biljni pripravak koji se naziva gospina trava (*Hypericum perforatum*) koji se koristi za liječenje depresije i poteškoća sa spavanjem (pogledajte dio 2 pod „Drugi lijekovi i Varuby“).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek ako:

- imate teške probleme s jetrom ili bubrežima
- morate uzimati neke lijekove koji mogu smanjiti učinkovitost lijeka Varuby, kao što su:
 - rifampicin za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija
 - karbamazepin za liječenje epilepsije i neuropatske boli
 - fenobarbital za liječenje epilepsije
 - enzalutamid za liječenje raka prostate
 - fenitoin za liječenje epilepsije
 - efavirenz za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV)
 - rifabutin za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija
 - drugi lijekovi koji sadrže antagonist NK₁ receptora kao što su aprepitant i kombinacija netupitanta i palonosetronklorida (za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom raka) (pogledajte dio 2 pod „Drugi lijekovi i Varuby“)

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati Varuby jer nije ispitan u toj skupini.

Drugi lijekovi i Varuby

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Varuby može utjecati na djelovanje drugih lijekova. To uključuje:

- propafenon (koristi se za liječenje nepravilnih ili abnormalnih otkucaja srca)
- tamoksifen (koristi se za liječenje raka dojke u žena)
- metoprolol (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka i bolesti srca)
- tioridazin (koristi se za liječenje psihijatrijskih bolesti kao što je shizofrenija)
- pimoqid (koristi se za liječenje psihijatrijskih bolesti kao što je shizofrenija)
- morfin (koristi se za liječenje umjerenih do teških bolova)
- metotreksat (koristi se za liječenje raka, psorijaze i reumatoidnog artritisa)
- irinotekan (koristi se za liječenje raka)
- topotekan (koristi se za liječenje raka)
- mitoksantron (koristi se za liječenje raka)
- sulfasalazin (koristi se za liječenje bolesti crijeva i reumatoidnog artritisa)
- doksorubicin (koristi se za kemoterapiju raka)
- bendamustin (koristi se za liječenje leukemije)
- digoksin (koristi se za liječenje bolesti srca)
- dabigatran (koristi se za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka)
- kolhicin (koristi se za liječenje gihta)
- lijekove koji se nazivaju statini, kao što su atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin i simvastatin, koji se koriste za liječenje visokih razina masnoća (kao što je kolesterol) u krvi
- bosentan (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnoj arteriji)
- feksofenadin (koristi se za liječenje simptoma alergije)

Trudnoća i dojenje

Nema dostupnih podataka o djelovanju ovog lijeka ako se uzima tijekom trudnoće. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato je li Varuby prisutan u majčinom mlijeku, te se stoga dojenje ne preporučuje tijekom liječenja ovim lijekom. Važno je da obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojeti prije uzimanja lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Varuby malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon uzimanja lijeka možete osjećati omaglicu ili umor. Ako do toga dođe, nemojte upravljati vozilima niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve.

Varuby sadrži laktozu

Jedna doza (dvije tablete) sadrži 230 mg laktoze. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Varuby

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Preporučena doza je 180 mg (dvije tablete od 90 mg). Tablete progutajte cijele s nešto vode.
- Tablete uzmite unutar 2 sata prije početka ciklusa kemoterapije.
- Možete uzimati Varuby s hranom ili bez nje.

Uzimanje lijeka Varuby prije kemoterapije sprječava povraćanje i osjećaj mučnine. Nemojte uzimati lijek u danima nakon kemoterapije - osim ako trebate primiti još jedan ciklus kemoterapije. Nemojte uzimati Varuby češće od jednom u dva tjedna.

Ako uzmete više lijeka Varuby nego što ste trebali

Uobičajena doza je dvije tablete. Ako mislite da ste uzeli više nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Varuby

Ako ste zaboravili uzeti dozu, odmah se obratite liječniku.

Ako prestanete uzimati Varuby

Varuby pomaže spriječiti nastanak mučnine i povraćanja dok primite kemoterapiju. Ako ne želite uzimati ovaj lijek, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Ozbiljne nuspojave:

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

Ako imate simptome alergijske reakcije kao što su iznenadno otežano disanje, oticanje usnica ili jezika, promjena glasa, oticanje kože ili tkiva, iznenadan osip ili vrućicu ili ubrzane otkucaje srca, **odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.** Oni će započeti odgovarajuće liječenje.

Druge nuspojave:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- glavobolja
- zatvor
- osjećaj umora

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- bol u mišićima
- osjećaj omaglice, otežana koncentracija, nedostatak energije, osjećaj pospanosti (somnia) ili poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- problemi u trbuhu uključujući nelagodnost, mučninu, bol, probavne tegobe i proljev

- niske razine bijelih krvnih stanica koje sudjeluju u borbi protiv infekcija (vidljivo u krvnim pretragama)
- infekcija u ustima
- ranice u ustima
- smanjen apetit
- štućanje
- slabost

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- gljivična infekcija kandidom u ustima ili na koži
- smanjen broj krvnih pločica (vidljivo u krvnim pretragama)
- povećan rizik od krvarenja
- smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcija (vidljivo u krvnim pretragama)
- dehidracija
- niske razine magnezija u krvi (vidljivo u krvnim pretragama)
- osjećaj zabrinutosti ili straha, nemir
- škrgutanje zubima
- gubitak ravnoteže
- otežano kretanje
- nesvjestica ili osjećaj kao da ćete izgubiti svijest
- djelomičan gubitak sluha
- zvonjava u ušima
- zamagljen vid
- ubrzan puls
- nelagoda u trbuhu
- promjene u radu debelog crijeva
- suha usta
- vraćanje kiseline iz želuca u jednjak ili žgaravica
- dizanje želuca ili nagon na povraćanje
- visok krvni tlak
- gubitak kose
- osip na koži sličan aknama
- suha koža
- bol u zglobovima
- bol u leđima
- slabost mišića
- slabost, osjetljivost ili bol u mišićima, a osobito ako se u isto vrijeme ne osjećate dobro, imate visoku temperaturu ili tamnu mokraću. To može biti uzrokovano nenormalnim raspadanjem mišića (stanje koje se naziva rabdomioliza).
- otežano hodanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Varuby

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Varuby sadrži

Djelatna tvar je rolapitant. Jedna tableta sadrži 90 mg rolapitanta.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: laktoza hidrat (pogledajte dio 2 pod „Varuby sadrži laktozu“), prethodno geliran škrob, mikrokristalična celuloza (E460), povidon (K-30), umrežena karmelozanatrij, koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat.
- Filmska ovojnica: polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol, talk, *indigo carmine* (E 132) i polisorbat 80.

Kako Varuby izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete su plave, s utisnutom oznakom T0101 na jednoj strani i 100 na drugoj strani.

U pakiranju se nalaze dvije tablete u združenom blisteru od polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen/aluminijske folije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

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 sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +352 278 62096

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

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

PortugalTESARO 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren