

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Varuby 90 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

90 mg rolapitantot tartalmaz tablettánként (hidroklorid-monohidrát formájában).

Ismert hatású segédanyag(ok):

Ez a gyógyszer dózisonként (két tabletta) 230 mg laktózt is tartalmaz (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kék színű tabletta, az egyik oldalon T0101, a másikon 100 mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Erősen és mérsékelt emetogén kemoterápiával járó késleltetett hányinger és hányás megelőzésére felnőttekben.

A Varuby kombinációs terápia részeként adható (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

A Varuby olyan adagolási séma részeként adandó, amely dexametazont és 5-HT₃ receptor antagonistát is tartalmaz.

Az egyes kemoterápiás ciklusok kezdete előtti 2 órán belül kell 180 mg-ot (két tablettát) beadni. Az egyes alkalmazások között legalább 2 hétnek kell eltelnie.

A rolapitant és dexametazon között nincs gyógyszerköölcsönhatás, így nincs szükség a dexametazon dózisének átállítására.

Az alábbi kezelési rend javallott az emetogén rákterápiával járó émelygés és hányás megelőzésére:

Erősen emetogén kemoterápia

	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap
--	--------	--------	--------	--------

Varuby	180 mg <i>per os</i> ; A kemoterápiát megelőző 2 órán belül	Nincs		
Dexametazon	20 mg <i>per os</i> ; A kemoterápiát megelőző 30 percen belül	8 mg <i>per os</i> , naponta kétszer	8 mg <i>per os</i> , naponta kétszer	8 mg <i>per os</i> , naponta kétszer
5-HT ₃ receptor antagonist	5-HT ₃ receptor antagonist standard dózisa. Az együttes beadás helyes dozírozására vonatkozó információkért lásd az 5-HT ₃ receptor antagonisták Alkalmazási előírását.	Nincs		

Mérsékelt emetogén kemoterápia

	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap
Varuby	180 mg <i>per os</i> ; A kemoterápiát megelőző 2 órán belül	Nincs		
Dexametazon	20 mg <i>per os</i> ; A kemoterápiát megelőző 30 percen belül	Nincs		
5-HT ₃ receptor antagonist	5-HT ₃ receptor antagonist standard dózisa. Az együttes beadás helyes dozírozására vonatkozó információkért lásd az 5-HT ₃ receptor antagonisták Alkalmazási előírását.	Az együttes beadás helyes dozírozására vonatkozó információkért lásd az 5-HT ₃ receptor antagonisták Alkalmazási előírását.		

Speciális betegcsoportok

Idősek (65 évesnél idősebbek)

Idős betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 75 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásról. A Varuby-t óvatosan kell alkalmazni ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, végstádiumú vesebetegség miatt hemodialízis alatt álló betegekre viszont nincsenek adatok. Ilyen betegek esetében a Varuby tablettát kellő körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok. Ilyen betegek esetében a Varuby tablettát kellő körültekintéssel kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A rolapitant biztonságosságát és hatékonyságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben kell lenyelni kevés vízzel, és étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közönséges orbáncfűvel kombinálva (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok (lásd 5.2 pont). Ilyen betegek esetében a Varuby tablettát kellő körültekintéssel kell alkalmazni. Ha az alkalmazást nem lehet elkerülni, akkor a betegeket megfigyelés alatt kell tartani a Varuby tablettával kapcsolatos mellékhatásokra nézve (lásd 4.8 pont).

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan csak korlátozott mennyiségben érhetőek el adatok (lásd 5.2 pont). Ilyen betegek esetében a Varuby tablettát kellő körültekintéssel kell alkalmazni. Ha az alkalmazást nem lehet elkerülni, akkor a betegeket megfigyelés alatt kell tartani a Varuby tablettával kapcsolatos mellékhatásokra nézve (lásd 4.8 pont).

Kölcsönhatások

Erős (például, rifampicin, karbamazepin, fenobarbitál, enzalutamin, fenitoin) vagy mérsékelt enzimindukálók (például, efavirenz, rifabutin) tartós alkalmazását igénylő betegek esetében a Varuby alkalmazása nem javallott (lásd 4.5 pont).

A rolapitant egy másik NK₁ receptor antagonistával (pl. aprepitanttal, valamint netupitant és palonoszetron-hidroklorid kombinációjával) való egyidejű alkalmazásának hatékonysága és biztonságossága nincs kellően megalapozva és ezért nem is javasolt (lásd 4.5 pont).

Laktóz

A Varuby laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Varuby hatása más hatóanyagok farmakokinetikájára

CYP2D6 -szubsztrátok

A rolapitant a CYP2D6 mérsékelt gátlója. CYP2D6-szubsztrátok megnövekedett plazmakoncentrációja potenciális mellékhatásokat eredményezhet. Háromszorosára növelt dextrómetorfán expozíció esetén, a rolapitant orális beadása után 7 nappal CYP2D6-szubsztrátot találtak és a szubsztrát esetleg tovább megmaradhat.

Ennélfogva, kellő körültekintéssel kell eljárni, akkor amikor rolapitant beadása CYP2D6 által lebontható gyógyszerrel kombinálva történik, és ez különösen igaz a szűk terápiás sávú hatóanyagokra (ilyen például, a szívelégtelenség kezelésére használt propafenon, tamoxifen, metoprolol, a tioridazin és a pimozyd).

UGT1A1- és UGT2B7-szubsztrátok (pl. irinotekán, illetve morfin)

A rolapitant enyhén gátolta az UGT1A1-et és az UGT2B7-et *in vitro*. Ezért nem zárható ki, hogy esetleg kölcsönhatások léphetnek fel a bélben ezeknek az UGT enzimeknek a gátlásával összefüggésben,

BCRP-szubsztrátok

A rolapitant az emlőrák rezisztencia fehérje (Breast-Cancer-Resistance Protein, BCRP) egyik inhibitora. BCRP-szubsztrátok (például, metotrexát, irinotekán, topotekán, mitoxantron, rozuvasztatin, szulfaszalazin, doxorubicin, bendamustin) magas koncentrációi a plazmában lehetséges mellékhatásokat válthatnak ki. Szulfaszalazinnal (BCRP-szubsztrát) kombináltan egyszeri 180 mg-os dózisban beadott rolapitant nagyjából kétszeres növekedést eredményezett a szulfaszalazin C_{max} és AUC értékében. Amennyiben a kombinált beadás nem kerülhető el, az együttesen alkalmazott gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatásokat klinikailag és biológiailag monitorozni kell. Rozuvasztatin a lehető legalacsonyabb hatékony dózisban alkalmazandó.

P-gp szubsztrátok

A rolapitant a P-glikoprotein (P-gp) egyik inhibitora. Egyszeri 180 mg dózisban beadott rolapitant mellett a P-gp egyik szubsztrátja, a digoxin, C_{max} értékében 70 %-os, AUC-jében pedig 30 %-os növekedést figyeltek meg. Ezért a rolapitant hatóanyag digoxinnal vagy más P-gp szubsztráttal (például, dabigatrán vagy kolhicin) kombinálva történő alkalmazásakor a mellékhatások klinikai, és amennyiben lehetséges, biológiai nyomon követése javallott, különösen a veseelégtelenségben szenvedő betegek körében.

OATP1B1- és 1B3-szubsztrátok

In vitro vizsgálatok szerint a rolapitant klinikailag releváns koncentrációban valószínűleg nem gátolja az OATP1B1-et, és a legfeljebb 20 μ M vizsgált koncentrációban nem inhibitor a OATP1B3-nak.

OCT1-szubsztrátok

In vitro a rolapitant nem inhibitor a OCT1-nek legfeljebb 20 μ M vizsgált koncentrációban.

CYP3A4-szubsztrátok

A rolapitant várhatóan semmilyen gátló vagy serkentő hatást sem mutat *in vivo* a CYP3A4-en. Egyszeri 180 mg-os dózisban beadott rolapitant nem volt szignifikáns hatással a midazolám farmakokinetikájára az 1., 8. és 11. napon a csak 3 mg midazolámmal végzett orális kezeléshez képest.

Ondanszteron

Egyszeri 180 mg dózisban beadott rolapitant nem volt szignifikáns hatással a vele egyidejűleg, ugyanazon a napon intravénásan alkalmazott ondanszteron farmakokinetikájára.

Dexametazon

A rolapitant nem volt szignifikáns hatással a dexametazon farmakokinetikájára, amikor a dexametazont az 1. napon egyszeri 180 mg dózisú rolapitant együttes alkalmazása után az 1-3. napon orálisan beadták.

Más CYP-k

Az 1. napon, egyszeri 180 mg dózisú rolapitanttal együtt és a 8. napon rolapitant nélkül beadott alábbi gyógyszerekkel nem várható klinikailag szignifikáns kölcsönhatás: 0,25 mg repaglinid (CYP2C8-szubsztrát), 600 mg efavirenz (CYP2B6-szubsztrát), 500 mg tolbutamid (CYP2C9-szubsztrát) vagy 40 mg onaprazol (CYP2C19-szubsztrát).

A rolapitant nem hatott a koffein (CYP1A2-szubsztrát) farmakokinetikájára, amikor 200 mg koffeint szájon át adtak az 1. napon egyszeri 180 mg dózisú rolapitanttal együtt, valamint a 8. napon és a 15. napon rolapitant nélkül.

Más gyógyszerek hatása a Rolapitant farmakokinetikájára

Enziminduktorok

Az erős enzimindukáló rifampicin együttes alkalmazása szignifikánsan csökkentette a rolapitant és aktív metabolitja szisztémás expozícióját. Amikor 600 mg rifampicint adtak be hét napon át napi egyszeri 180 mg-os dózisú rolapitant alkalmazása előtt és után, a rolapitant átlagos AUC értéke 87%-kal, az aktív metabolit pedig 89%-kal csökkent az önmagában beadott rolapitanttal kapott értékekhez

képest. A Varuby adása nem javasolt azon betegek részére, akiknél erős indukálószer (például rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, fenitoin) tartós alkalmazása szükséges (lásd 4.4 pont).

A mérsékelt indukálószer (például, efavirenz, rifabutin) hatása még nincs megállapítva, ezért a mérsékelt indukálószerekkel már kezelt betegeknél a rolapitant alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Erős indukáló hatása miatt ellenjavallott az orbáncfű alkalmazása a rolapitanttal együtt (lásd 4.3 pont).

CYP3A4-inhibitorok

Az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol rolapitant tablettával történt együttes alkalmazásakor nem észleltek klinikailag szignifikáns hatást a rolapitant farmakokinetikájában. 90 mg rolapitant után egyidejűleg napi egyszer, 21 napon át beadott 400 mg ketokonazol nem volt szignifikáns hatással a rolapitant C_{max} értékére, viszont az AUC értékét 21%-kal növelte. Ennek várhatóan nincs klinikai következménye.

További kölcsönhatások

A rolapitant egy másik NK_1 receptor antagonistával (pl. aprepitanttal, valamint neupitant és palonoszetron-hidroklorid kombinációjával) való egyidejű alkalmazásának hatékonysága és biztonságossága nincs kellően megalapozva és ezért nem is javasolt (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A rolapitant terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során teratogén vagy embryofoetalis hatásokat nem igazoltak. Pre-és postnatalis fejlődési vizsgálatában az embereknek javasolt dózis felével egyenértékű dózisban, a labirintus vizsgálatban csökkenés mutatkozott a nőstény utódok emlékezőképességében, és az utódok súlya is lecsökkent (lásd 5.3 pont). A Varuby alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rolapitant kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Szoptató nőstény patkányoknak orálisan beadott rolapitant jelen volt a patkányok tejében. Varuby-val végzett kezelés alatt a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A rolapitant nem befolyásolta a hím patkányok termékenységét vagy általános reprodukív teljesítményét. Patkányokon végzett fertilitási és korai embriófejlődési vizsgálatokban a nőstényeknél a sárgatestek és a beágyazódási helyek számának csökkenését figyelték meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Varuby kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Rolapitant beadása után szédülés és kimerültség jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

1-es, 2-es és 3-as fázisú klinikai vizsgálatok során több mint 4375 beteget kezeltek Varuby-val vagy az összehasonlításra használt gyógyszerrel. Összesen 2798 alany részesült valamilyen dózisú orális

rolapitant-kezelésben, a CINV (kemoterápiával indukált hányinger és hányás) vizsgálatokban részt vett 1567 alanyt is beleértve.

A leggyakoribb mellékhatás a kimerültség (1,9%) és fejfájás (1,5%) volt. Az ún. "Multiple-Cycle" (több ciklusos) kiterjesztésben, a magas-közepes emetogén kemoterápiás vizsgálatok biztonságossági profiljai akár 6 kemoterápiás ciklus esetén is hasonlóan mutatkoztak, mint az 1. kezelési ciklusban.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az erősen emetikus hatású kemoterápiás (HEC) és a mérsékelt emetikus hatású kemoterápiás (MEC) vizsgálatok összesített elemzésében az alábbi mellékhatásokat figyelték meg.

A gyakoriság meghatározása szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Mellékhatások szervrendszerenkénti bontásban			
Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Orális gombás fertőzés	Candidiasis Orális candidiasis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia	Nemzetközi normalizált arány (INR) emelkedett Leukopenia Neutrofil szám csökkent Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hypersensitivitas
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy	Dehydratio Hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	Szorongás Fogcsikorgatás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés Figyelemzavar Ízérzés zavara Somnolentia	Egyensúlyzavar Mozgászavar Syncope
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Hypoacusis Tinnitus
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Homályos látás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szívfrekvencia emelkedett
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Obstipatio	Hasmenés Dyspepsia Nausea Abdominalis distensio Abdominalis fájdalom Stomatitis	Abdominalis kellemetlenség Székelési habitus megváltozása Száraz száj Gastrooesophagealis reflux-betegség Öklendezés
Érbetegségek és tünetek			Hypertonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Csuklás	Nehézlégzés

Mellékhatások szervrendszerenkénti bontásban			
Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Alopecia Angioödéma Acneiform dermatitis Száraz bőr
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Myalgia	Arthralgia Hátfájás Izomgyengeség Rhabdomyolysis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség	Asthenia	Járászavar

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rolapitantot 720 mg maximális dózisban mindennemű biztonsági kockázat nélkül alkalmazták klinikai vizsgálatokban. Túlادagolás esetén a gyógyszer további szedését fel kell függeszteni, emellett általános szupportív kezelés és megfigyelés is szükséges. Mivel a rolapitant antiemetikus hatású, a gyógyszerindukált hánytatás feltehetően nem lesz eredményes. Dialízises vizsgálatokat eddig nem végeztek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antiemetikumok és hányinger elleni szerek, egyéb antiemetikumok, ATC kód: A04AD14

Hatásmechanizmus

A rolapitant a humán P-anyag/neurokinin-1 (NK₁) receptorok szelektív antagonistája.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ciszpaltin-alapú erősen emetogén hatású, kemoterápia (HEC)

1. vizsgálat és 2. vizsgálat (HEC)

Két multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, kontrollos klinikai vizsgálatban (1. vizsgálat és 2. vizsgálat), $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ ciszpaltint tartalmazó kemoterápiában részesülő betegeknél a rolapitant kezelési rendet (180 mg rolapitant, 10 $\mu\text{g/kg}$ intravénás graniszteron és 20 mg p.o. dexametazon) hasonlították össze a kontroll kezeléssel (placebo, 10 $\mu\text{g/kg}$ intravénás graniszteron és 20 mg p.o. dexametazon) az 1. napon. A 2-4. napon a betegek naponta kétszer 8 mg dexametazont kaptak p.o.. A vizsgálati gyógyszereket az 1. napon, a kemoterápia előtt adták be a következő időközönként: rolapitant (1-2 órával a kemoterápia előtt), graniszteron és dexametazon (30 perccel a kemoterápia előtt).

Az 1. vizsgálat és 2. vizsgálat során összesen 1087 beteget soroltak be véletlenszerűen a rolapitant kezelési rendbe (N = 544) vagy a kontroll kezelésbe (N = 543), 1070 beteg eredményét használták fel a hatékonyság értékelésében, a betegek 37%-a nő, 63%-a pedig férfi volt. Az 1070 beteg közül 26% 65 évesnél idősebb, 3% pedig 75 évesnél idősebb volt.

Mindkét vizsgálatban a kemoterápiával indukált hányinger és hányás késleltetett fázisában (> 24 - 120 óra) kapott teljes reakciót (nincs hányás és nincs sürgősségi gyógyszer) tekintették elsődleges végpontnak. Az alábbi, előre meghatározott végpontokat is értékelték: teljes válasz az akut fázisban (0-24 óra) és a teljes fázisban (0-120 óra); nincs hányás a CINV fázisokban, nincs hányinger a CINV fázisokban, és az első hányásig vagy a sürgősségi gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő.

Az eredményeket mindkét vizsgálatra külön-külön és a két vizsgálatra együttesen is értékelték. Az 1. és 2. vizsgálat egyedi eredményeit és a kombinált elemzés kulcsfontosságú eredményeinek összegzését az alábbi 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: Ciszplatin kemoterápiában részesülő és a kezelésre reagáló betegek százalékos aránya kezelési csoportonként és fázisonként (1. és 2. vizsgálat - HEC egyedi eredmények)									
Hatékonysági végpontok^a	1. HEC vizsgálat			2. HEC vizsgálat			Kombinált 1. és 2. vizsgálat		
	Rolapitant (N = 264) Arány (%)	Kontroll (N = 262) Arány (%)	P-érték^b	Rolapitant (N = 271) Arány (%)	Kontroll (N = 273) Arány (%)	P-érték^b	Rolapitant (N = 535) Arány (%)	Kontroll (N = 535) Arány (%)	P-érték^c
Teljes válaszreakció									
Késleltetett	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akut	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Összesen	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Nincs hányás									
Akut	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Késleltetett	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Összesen	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Nincs szignifikáns émelygés									
Akut	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Késleltetett	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Összesen	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

^a Elsődleges végpontnak a késleltetett fázisban kapott teljes választ tekintették. Késleltetett fázis: > 24 - 120 óra a ciszplatinnal végzett kezelés után; akut fázis: > 0 - 24 óra a ciszplatinnal végzett kezelés után; teljes fázis: > 0 - 120 óra a ciszplatinnal végzett kezelés után

^b Nem korrigált P-értékek kiszámítása Cochran-Mantel Haenszel teszttel történt, nemekre csoportosítva.

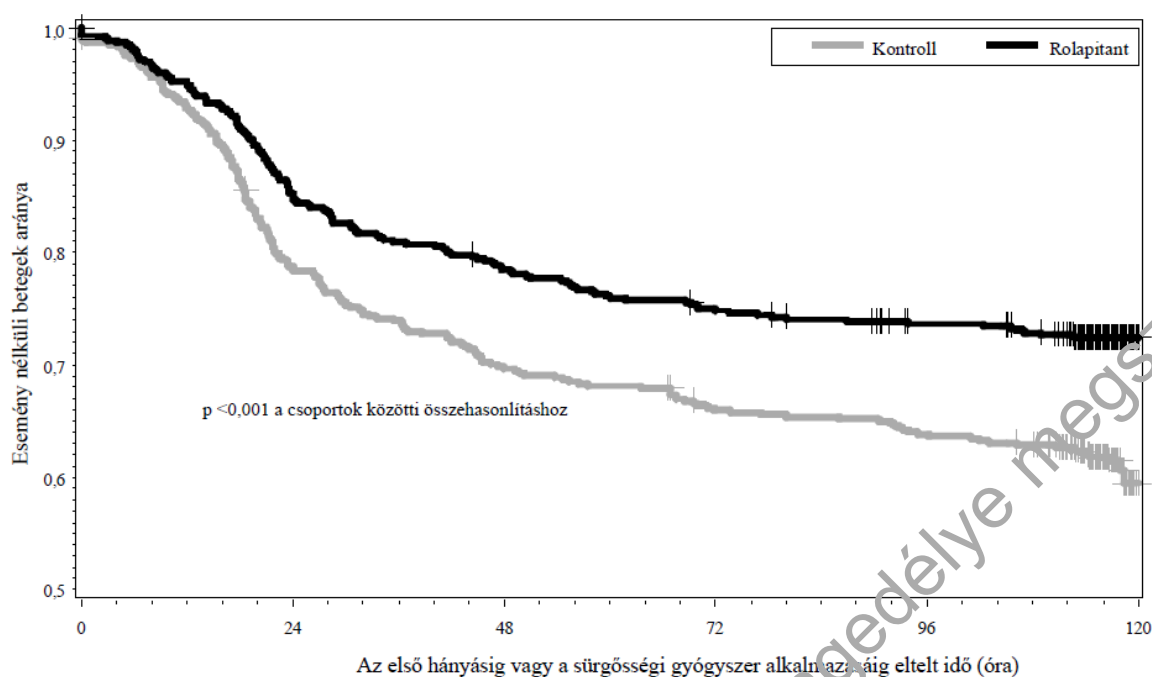
^c Nem korrigált P-értékek kiszámítása Cochran-Mantel Haenszel teszttel történt, vizsgálatra és nemekre csoportosítva.

N.S. = Nem szignifikáns (p > 0,05)

*Az előre meghatározott többszörös kalibrálás alkalmazása után nem szignifikáns.

A kombinált elemzésben, az első hányási eseményig eltelt időt az 1. ábra a Kaplan-Meier görbe segítségével ábrázolja.

1 ábra: Nem hányt vagy sürgősségi gyógyszert nem használó betegek százalékos arányainak Kaplan-Meyer görbéje (kombinált 1. vizsgálat és 2. vizsgálat - HEC)



Mérsékelt emetogén kemoterápia és az antraciklin és ciklofoszfamid kemoterápia kombinációi

3. vizsgálat (MEC)

A 3. vizsgálatban, a mérsékelt emetogén kemoterápia terén végzett multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, kontrollált klinikai vizsgálatban, a rolapitant kezelési rendet (180 mg rolapitant, 2 mg p.o. graniszteron és 20 mg p.o. dexametazon) hasonlították össze az 1. napon a kontroll kezeléssel (placebo, 2 mg p.o. graniszteron és 20 mg p.o. dexametazon), mérsékelt emetogén kemoterápiás kezelési rendben részesülő betegeknél, amely során a betegek 53%-át antraciklin és ciklofoszfamid (AC) kombinációjával kezelték. A 2-3. napon a betegek naponta egyszer 2 mg graniszteront kaptak p.o.. A vizsgálati gyógyszereket az 1. napon, a kemoterápia előtt adták be a következő intervallumokban: rolapitant (1-2 órával a kemoterápia előtt), graniszteron és dexametazon (30 perccel a kemoterápia előtt). Ezen vizsgálat tervezésekor az AC-t tartalmazó kemoterápiás kezeléseket mérsékelt emetogénnek tekintették. A legutóbbi útmutató ezeket a kezelési rendeket az erősen emetogének közé sorolta. A 1. ciklusban karboplatinot kapott betegek százalékos aránya 30% volt.

Összesen 1369 beteget osztottak be véletlenszerűen a rolapitant kezelési rendbe (N = 684), illetve a kontroll kezelésbe (N = 685). A hatékonyság értékelésében összesen 1332 beteget vontak be, akik 80%-a nő, 20%-a pedig férfi volt. A 1332 beteg közül 28% 65 évesnél idősebb, 6% pedig 75 évesnél idősebb volt. A 1332 beteg közül 629 részesült nem AC kemoterápiában.

A kemoterápiával indukált hányinger és hányás késleltetett fázisában (> 24 - 120 óra) kapott teljes reakciót (nincs hányás és nincs sürgősségi gyógyszer) tekintették elsődleges végpontnak. Az alábbi előre meghatározott végpontokat is értékelték: teljes válasz az akut fázisban (0-24 óra) és a teljes fázisban (0-120 óra); nincs hányás a CINV fázisokban, nincs hányinger a CINV fázisokban, és az első hányásig vagy a sürgősségi gyógyszer alkalmazásáig eltelt idő.

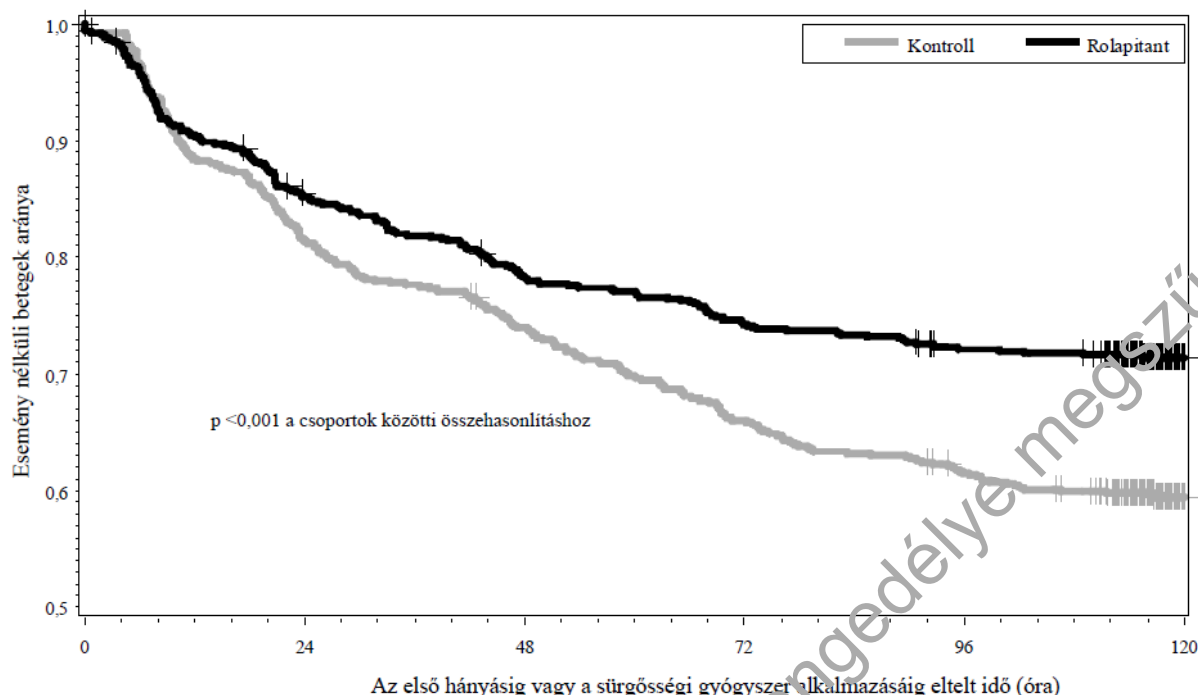
A MEC vizsgálat (3. vizsgálat) vizsgálati eredményeinek összefoglalását az alábbi 2. táblázat tartalmazza. A nem AC és AC részhalmazokból származó eredmények összefoglalását a 3. táblázat mutatja be.

2. táblázat: Mérsékelt enmetogén kemoterápiában részesülő és a kezelésre reagáló betegek százalékos aránya kezelési csoportonként és fázisonként			
	3. vizsgálat - MEC		
	Rolapitant (N = 666) Arány (%)	Kontroll (N = 666) Arány (%)	P-érték^b
Hatékonysági végpontok^a			
Teljes válaszreakció			
Késleltetett	71,3	61,6	< 0,001
Akut	83,5	80,3	N.S.
Összesen	68,6	57,8	< 0,001*
Nincs hányás			
Akut	87,8	84,5	N.S.
Késleltetett	80,5	69,8	< 0,001*
Összesen	78,7	65,3	< 0,001*
Nincs szignifikáns émelygés (max VAS (vizuális analóg skála) < 25, egy 0-tól 100-ig terjedő skálán)			
Akut	82,1	84,7	N.S.
Késleltetett	72,7	69,4	N.S.
Összesen	70,6	66,5	N.S.
^a Elsődleges végpontnak a késleltetett fázisban kapott teljes választ tekintették. Akut fázis: 0-24 órával az AC és nem AC kezelési rendek után; Késleltetett fázis: 24-120 órával az AC és nem AC kezelési rendek után; Teljes fázis: 0-120 órával az AC és nem AC kezelési rendek után ^b Nem korrigált P-értékek kiszámítása Cochran-Mantel Haenszel teszttel történt, nemekre csoportosítva. N.S. = Nem szignifikáns (p > 0,05) *Az előre meghatározott többszörös kalibrálás alkalmazása után nem szignifikáns.			

3. táblázat: AC vagy nem AC kemoterápiában részesülő és a teljes terápiás választ elérő betegek százalékos aránya			
Teljes válaszreakció	Rolapitant	Kontroll	P-érték^a
Nem AC	N = 322	N = 307	
Késleltetett	76,1	63,8	< 0,001
Akut	90,7	84,4	0,016
Összesen	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Késleltetett	66,9	59,6	0,047
Akut	76,7	76,9	N.S.
Összesen	62,8	54,9	0,033
^a Nem korrigált P-értékek kiszámítása Cochran-Mantel Haenszel teszttel történt. N.S. = Nem szignifikáns (p > 0,05)			

MEC kezelési rendben részesülő betegeknél az első hányásig vagy a sürgősségi gyógyszer használatáig eltelt időt a 2. ábra a Kaplan-Meier görbe segítségével ábrázolja.

2 ábra: Nem hányt vagy sürgősségi gyógyszert nem használó betegek százalékos arányainak Kaplan-Meier görbéje (3. vizsgálat - MEC)



A hányingernek és a hányásnak a betegek mindennapi életére gyakorolt hatását az ún. Functional Living Index-Emesis, FLIE skálával értékelték. A Varubio csoportban a kontrollcsoporthoz képest magasabb volt azon betegek aránya, akiknél nem volt tapasztalható a mindennapi életre gyakorolt hatás (MEC 73,2 % vs. 67,4 %; p = 0,027).

„Multiple-Cycle” (több ciklusos) kiterjesztés: A betegeknek minden egyes vizsgálatban volt lehetősége arra, hogy az 1. ciklusban kijelöltel megegyező, maximum 5 további kemoterápiás ciklusból álló „multiple cycle” (több ciklusos) kiterjesztésben folytassa. A kemoterápia elkezdésétől számított 6-8. napon a betegeket arra kérték, hogy idézzék fel, hogy előfordult-e náluk olyan hányási esemény vagy hányinger vagy émelygés, ami megzavarta volna a normális napi életüket. A többszörös ciklust folytató betegeknél a rolapitant hányásellenes aktivitása az ismételt ciklusokban is megmaradt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a rolapitant vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az erősen emetogén ciszplatin alapú és a közepesen emetogén daganatellenes terápia kezdő és ismétlődő kezeléseivel összefüggő akut és késleltetett hányinger és hányás megelőzése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A rolapitant lineáris farmakokinetikát mutat a dózissal arányosan emelkedő expozíciókkal. A rolapitant lassan, nagyjából 7 napos átlagos terminális felezési idővel eliminálódik. A rolapitant főként a máj/epe úton eliminálódik, de az eliminációhoz kisebb mértékben a vese is hozzájárul. A rolapitantot a CYP3A4 metabolizálja az M19 fő aktív metabolittá. *In vitro* vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a rolapitant nem gátolja a CYP2E1-et.

Felszívódás

Egészséges alanyokban, éhgyomorra bevett egyszeri 180 mg-os p.o. dózisú rolapitant után a rolapitant mérhető mennyiségben volt jelen a plazmában a beadás utáni 30 perc és a rolapitant plazma-

csúcskoncentrációjának (C_{max}) (körülbelül 4 órával későbbi) elérése között eltelt időszakban. A C_{max} átlaga 968 ng/ml (%CV:28%) volt. Napi egyszeri, különböző dózisu (9-45 mg) rolapitant bevétele után, a rolapitant akkumulációja körülbelül 5-szörös volt.

A dózis 4,5 mg-ról 180 mg-ra való növelésekor a rolapitant szisztémás expozíciói (C_{max} és AUC) dózisfüggő módon emelkedtek. A javasolt klinikai dózis (180 mg) négyszeresére emelésekor a rolapitant C_{max} értéke 3,1-szeresére, az AUC értéke pedig 3,7-szeresére nőtt.

A rolapitant abszolút biohasznosulása megközelítőleg 100%-os, ami minimális „first pass” hatást jelez.

180 mg rolapitant beadása után a magas zsírtartalmú táplálék egyidejű fogyasztásának nem volt szignifikáns hatása a rolapitant farmakokinetikájára.

Eloszlás

A rolapitant nagymértékben (99,8 %-ban) kötődik az emberi plazma fehérjéihez. Egészséges alanyokban a látszólagos megoszlási térfogat (V_d/F) 460 l, ami a rolapitant kiterjedt szöveti eloszlására utal. Populáció farmakokinetikai elemzésben a rolapitant V_d/F értéke 387 l volt rákos betegekben.

Biotranszformáció

A rolapitantot a CYP3A4 metabolizálja az elsődleges aktív M19 (C4-pirrolidin-hidroxilezett rolapitant) metabolittá. Tömegegyensúly-vizsgálatban az M19 metabolit volt a fő keringő metabolit. Az M19 kialakulása jelentős mértékben késett (átlag t_{max} 120 óra (tartomány: 24-168 óra)), és az M19 átlagos felezési ideje 158 órának adódott. Az M19/rolapitant expozíciós arány körülbelül 50% volt a plazmában.

Elimináció

Egyszeri 4,5-180 mg p.o. dózis beadása után a rolapitant átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) dózistól függetlenül 169-183 óra (nagyjából 7 nap) volt. Populáció farmakokinetikai analízisben a rolapitant látszólagos teljes clearance-je (CL/F) rákos betegekben 0,96 l/óra volt.

A rolapitant főként a máj/epe útvonalon eliminálódik. Egyszeri 180 mg dózisu [^{14}C]-rolapitant p.o. beadása után, 6 hét alatt a dózis átlagosan 14,2%-át (9% - 20%) sikerült a vizeletből, és 73%-át (52% - 89%) pedig a székletből visszanyerni. Két hét alatt összegyűjtött mintákban, a vizeletből a dózis 8,3%-át sikerült visszanyerni főként metabolitok formájában, az egyesített székletmintákban pedig 37,8%-ot találtak elsősorban változatlan rolapitant formájában. Egyesített vizeletmintában nem találtak változatlan rolapitantot vagy M19 metabolitot. Továbbra is tisztázandó, hogy a CYP3A4-en kívül milyen egyéb gyógyszer-metabolizáló enzimek (és gyógyszertranszporterek) játszanak szerepet a rolapitant máj/epe útvonalon át történő eliminációjában.

Farmakokinetika speciális populációkban

Életkor, nem és rassz/etnikai csoportok

Populációs farmakokinetikai elemzések eredményei szerint az életkornak, nemnek és rassznak nincs jelentős hatása a Varuby farmakokinetikájára. 75 éves vagy idősebb betegek esetén kevés adat áll rendelkezésre.

Májkárosodás

Enyhe (Child-Pugh A stádium) májkárosodásos betegek esetében egyszeri 180 mg dózisu rolapitant beadása után, a rolapitant farmakokinetikája az egészséges alanyoknál meghatározotthoz hasonló volt. Mérsékelt (Child-Pugh B stádium) májkárosodásos betegeknél, a C_{max} átlaga 25%-kal volt alacsonyabb, míg a rolapitant AUC középértéke az egészséges alanyoknál meghatározotthoz volt hasonló. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásos betegeknél az M19 t_{max} középértéke 204 óra volt, míg

egészséges alanyoknál ez az érték 168 órának adódott. Súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták a Varuby farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzések során, enyhe (CLcr: 60 - 90 ml/perc) vagy mérsékelt vesekárosodástól szenvedő (CLcr: 30 - 60 ml/perc) rákos betegeknél a kreatinin-clearance (CLcr) kiinduláskor nem volt jelentős hatással a rolapitant farmakokinetikájára akár csak a normális veseműködésű rákos betegek esetében. A súlyos vesekárosodás hatásainak értékeléséhez nincs elegendő információ. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő és hemodialízist igénylő betegek körében nem vizsgálták a Varuby farmakokinetikáját.

A koncentráció és a hatás közötti kapcsolat

Kötődés az NK₁ Receptorokhoz

Rolapitanttal végzett humán pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálat kimutatta, hogy a rolapitant átjut a vér-agy gáton és agyi NK₁ receptorokhoz kötődik. Az NK₁ receptorokhoz való átlagos kötődésben dózisfüggő növekedést figyeltek meg a rolapitant 4,5-180 mg-os dózistartományában. A rolapitant 15 ng/ml-es és 348 ng/ml-es plazmakoncentrációjánál az NK₁ receptorokhoz való kötődés az agykéreg területén körülbelül > 50% és 90% volt (megfelelően). 180 mg dózisú rolapitant esetében, az agykéreg területén az NK₁ receptorokhoz való átlagos kötődés legalább 120 órán át meghaladta a 90%-ot.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A patkánynál és majomnál (6-8 óra), illetve az embernél (7 nap) megfigyelt felezési idők közötti jelentős különbség mechanizmusa nem tisztázott.

Rágcsálóknál a rolapitantot legfeljebb 26 hétig tartó, ismételt dózisos orális toxicitási vizsgálatokban tesztelték, amelyekben a máj, a pajzsmirigy, a vesék, a mellékhere és a méh voltak a meghatározott célszervek. Patkányokon végzett háromhónapos vizsgálatban, rángásos görcsrohamokat figyeltek meg egy 125 mg/kg/nap dózissal (a testfelszín alapján javasolt emberi adagnál körülbelül 6-szor magasabb dózissal) kezelt állatnál. Majmokon végzett egyhónapos vizsgálatban, görcsrohamokat figyeltek meg a 60 mg/kg/nap dózissal (a testfelszín alapján javasolt emberi adagnál körülbelül 5,8-szer magasabb dózis). A görcsrohamok relevanciája embereknél nem ismert.

Nőstény patkányokon végzett fertilitási és embriófejlődési vizsgálatban, a 9 mg/kg/nap szabad bázisnak megfelelő mennyiségű rolapitant-hidroklorid (a testfelszín alapján javasolt emberi adag körülbelül 50%-a) alkalmazása p.o. a testtömeg-gyarapodás átmeneti csökkenését és a pre- és poszt-beágyazódási veszteségek előfordulásának növekedését okozta. A 4,5 mg/kg/nap szabad bázissal egyenértékű dózissal (a testfelszín alapján javasolt emberi adag körülbelül 20%-a) a sárgatestek és a beágyazódások számának csökkenését figyelték meg.

Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban, 22,5 mg/kg/nap szabad bázissal egyenértékű dózissal (a testfelszín alapján javasolt emberi adag körülbelül 1,2-szerese) a mortalitás/haldoklás, csökkent testsúly és kisebb táplálékfelvétel, teljes alom elvesztése, elhúzódó fialás, csökkent vemhességi idő és az eltűnt beágyazódási helyek számának növekedése alapján egyértelmű volt a toxicitás. Ennél a dózissal, az utódokra kifejtett hatások közé tartozott az ellés utáni lecsökkent túlélés és csökkent testsúly és súlygyarapodás, ami talán a megfigyelt maternális toxicitással hozható összefüggésbe. A 9 mg/kg/nap szabad bázissal egyenértékű maternális dózissal (a testfelszín alapján javasolt emberi adag körülbelül 50%-a) csökkent a nőstény utódok memóriája (labirintustesztben), illetve az utódok testsúlya.

A környezeti kockázatbecslés alapján a rolapitant rendkívül perzisztáló, bioakkumulatív, és biológiai úton nehezen bomlik le.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A tabletta tartalma

Laktóz-monohidrát
Hidegen duzzadó keményítő
Mikrokristályos cellulóz (E 460)
Povidon (K-30)
Nátrium-kroszkarmellóz
Kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

A tabletta bevonata

Polivinil-alkohol
Titándioxid (E 171)
Makrogol
Talkum
Indigókármin (E 132)
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polivinil-klorid/poliklórtetrafluor-etilén/alumínium kettős buboréksomagolás
Kétablettás kiszerelés

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1180/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 20 április 2017

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

Levél, mindegyikben 2 db filmtabletta – BLUE BOX-SZAL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Varuby 90 mg filmtabletta
rolapitant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg rolapitantot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLTOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Egyszeri adag = 2 tabletta

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1180/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

VARUBY

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Varuby 90 mg tabletta
rolapitant

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Varuby 90 mg filmtabletta rolapitant

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Varuby és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Varuby szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Varuby-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Varuby-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Varuby és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mit tartalmaz a Varuby

A Varuby egy rolapitant nevű hatóanyagot tartalmaz.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Varuby

A Varuby-t felnőtt, rákos betegek esetében a hányinger vagy hányás megelőzésének segítésére alkalmazzák a kemoterápiás rákkezelés alatt.

Hogyan hat a Varuby

Kemoterápia hatására a szervezetből „P-anyag” szabadulhat fel.

A P-anyag az agyban a hányásközpont idegsejtjeihez kötődik, ami Önénél hányingert, vagy hányást okoz. A Varuby hatóanyaga, a rolapitant meggátolja a P-anyagot abban, hogy ezekhez az idegsejtkekhez kötődjön, ezáltal segít megelőzni a hányingert és hányást.

2. Tudnivalók a Varuby szedése előtt

Ne szedje a Varuby-t:

- ha allergiás a rolapitant hatóanyagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítményt szed (depresszió vagy alvási problémák kezelésére) (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Varuby” című bekezdést a 2. szakaszban).

Amennyiben bizonytalan, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- súlyos máj- vagy veseproblémái vannak
- olyan gyógyszereket kell szednie, amelyek csökkenthetik a Varuby hatékonyságát, például:
 - rifampicin, tuberkulózis és más fertőzések kezelésére
 - karbamazepin, epilepszia és idegi fájdalom kezelésére
 - fenobarbitál, epilepszia kezelésére
 - enzalutamid, prosztaták kezelésére
 - fenitoin, epilepszia kezelésére
 - efavirenz, a humán immundeficiencia vírus (HIV) kezelésére
 - rifabutin, tuberkulózis és más fertőzések kezelésére
 - más NK₁-antagonistát tartalmazó gyógyszerek, például aprepitant, valamint metapitant és palonoszetron-hidroklorid kombinációja (a rák elleni kemoterápiával járó émelygés és hányás megelőzésére) (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Varuby” című bekezdést a 2. szakaszban)

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők ne szedjenek Varuby-t, mivel ez a gyógyszer ebben a csoportban még nem volt vizsgálva.

Egyéb gyógyszerek és a Varuby

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Varuby befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatásmechanizmusát. Ezek közé tartoznak a következők:

- propafenon (szabálytalan vagy rendellenes szívverés kezelésére alkalmazzák)
- tamoxifen (az emlőrák megelőzésére alkalmazzák)
- metoprolol (magas vérnyomás és szívbetegségek kezelésére alkalmazzák)
- tioridazin (pszichiátriai betegségek, például szkizofrénia kezelésére alkalmazzák)
- pimozid (pszichiátriai betegségek, például szkizofrénia kezelésére alkalmazzák)
- morfin (mérsékelt vagy súlyos fájdalom kezelésére alkalmazzák)
- metotrexát (rák, övsömör és ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzák)
- irinotekán (rák kezelésére alkalmazzák)
- topotekán (rák kezelésére alkalmazzák)
- mitoxantron (rák kezelésére alkalmazzák)
- szulfaszalazin (bélbetegség és ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzák)
- doxorubicin (rák elleni kemoterápiában alkalmazzák)
- bendamustin (leukémia kezelésére alkalmazzák)
- digoxin (szívbetegségek kezelésére alkalmazzák)
- dabigatrán (vérrögződés megelőzésére alkalmazzák)
- kolhicin (köszvény kezelésére alkalmazzák)
- sztatínoknak nevezett gyógyszerek, például atorvasztatin, rozuvasztatin és szimvasztatin, amelyeket a magas vérszír-szintek (például, koleszterinszintek) kezelésében alkalmaznak)
- boszentán (a tüdőartériában jelentkező magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák)
- fexofenadin (allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák)

Terhesség és szoptatás

A terhesség során szedett gyógyszer hatásairól nincs információ. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a Varuby megjelenik-e az anyatejben, ezért a szoptatás nem ajánlott ezen gyógyszerrel végzett kezelés alatt. Fontos, hogy ezen gyógyszer szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön szoptat, vagy azt tervezi.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Varuby kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gyógyszer bevétele után szédülést vagy fáradtságot érezhet. Ha ez bekövetkezik, ne vezessen, és ne kezeljen semmilyen eszközt vagy gépet.

A Varuby laktózt tartalmaz

Egy adag (két tabletta) 230 mg laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Varuby-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell bevenni

- A készítmény ajánlott adagja 180 mg (két, egyenként 90 mg-os tabletta). A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni.
- A tablettákat a kemoterápiás ciklus kezdete előtt 2 órán belül vegye be.
- Étellel vagy anélkül is beveheti.

A kemoterápia előtt bevett Varuby megelőzi a hányingert és hányást. Csak akkor szedje ezt a gyógyszert a kemoterápia utáni napokban, ha újabb kemoterápiás ciklusban fog részesülni. A Varuby-t csak kéthetente egyszer szabad bevenni.

Ha az előírtnál több Varuby-t vett be

A szokásos adag két tabletta. Ha úgy gondolja, hogy az előírtnál többet vett be, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Varuby-t

Ha elfelejtette bevenni az adagját, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Varuby szedését

A Varuby segít megelőzni a hányingert és hányást a kemoterápia alatt. Ha nem akarja szedni ezt a gyógyszert, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Súlyos mellékhatások:

Ritka: 1000 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha allergiás reakció tüneteit (például hirtelen légszomj, az ajkak vagy a nyelv megduzzadása vagy ízérzés megváltozása, bőr vagy szövetek duzzanata vagy hirtelen megjelenő bőrkiütés vagy láz, gyorsabb szívverés) tapasztalja. Ők megfelelő kezelést fognak biztosítani.

További mellékhatások:

Gyakori: 10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- fejfájás
- székrekedés
- fáradtságérzés

Nem gyakori: 100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- fájó vagy fájdalmas izmok
- szédülés érzete, koncentrációs problémák, energiahány, aluszékonyság vagy alvási problémák (inszomnia)
- gyomorproblémák, így diszkomfort érzet a gyomorban, puffadás, émelygés, fájdalom, székrekedés és hasmenés
- a fertőzések elleni küzdelemben szerepet játszó fehérvérsejtek szintjének csökkenése (vérvizsgálat mutatja ki)
- szájfertőzés
- szájnyálkahártya-fekélyek
- étvágycsökkenés
- csuklás
- gyengeség

Ritka: 1000 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- száj- vagy bőrpenész
- a vérlemezék számának csökkenése (vérvizsgálat mutatja ki)
- a vérzés fokozott kockázata
- a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek számának csökkenése (vérvizsgálat mutatja ki)
- kiszáradás (dehidráció)
- alacsony magnéziumszint a vérben (vérvizsgálat mutatja ki)
- aggodalmaskodás vagy félelem, nyugtalanság
- fogcsikorgatás
- egyensúlyvesztés
- mozgási nehézségek
- ájulás vagy ájulásközi állapot érzése
- részleges hallásvesztés
- fülcsengés
- homályos látás
- szapora pulzus
- diszkomfort érzés a gyomorban
- székletürítés megváltozása
- szájszárazság
- savas reflux vagy gyomorégés
- öklendezés vagy hányinger
- magas vérnyomás
- hajhullás
- pattanáshoz hasonló bőrkiütés
- bőrszárazság
- ízületi fájdalom
- hátfájás
- izomgyengeség
- izomgyengeség, izmok nyomásérzékenysége vagy izomfájdalom, valamint különösen akkor, ha ezekkel egy időben rosszul érzi magát, láza van, vagy sötét színű a vizelete. Ezeket az izomrostok rendellenes lebomlása (a rabdomiolízis nevű állapot) okozhatja.

- járási problémák

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Varuby-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Varuby?

A készítmény hatóanyaga a rolapitant. Tablettánként 90 mg rolapitantot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: laktóz monohidrát (lásd „A Varuby laktózt tartalmaz” c. bekezdést a 2. szakaszban), hidegen duzzadó keménynítő, mikrokristályos cellulóz (E 460, povidon (K-30), nátrium kroszkarmellóz, koloid szilikondioxid és magnéziumsztearát.
- Filmbevonat: polivinil-alkohol, titándioxid (E 171), makrogol, talkum, indigókármin (E 132) és poliszorbát 80.

Milyen a Varuby külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A tabletták kék színű, az egyik oldalon T0101 a másikon 100 mélynyomással.

Két tablettát polivinil-klorid/poliklórtetrafluor-etilén/alumínium fóliás kettős buboréksomagolásban

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

TESARO Bio Netherlands B.V.
+32 240 12501

България

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

Česká republika

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

Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +45 787 74077

Deutschland

TESARO Bio GERMANY GmbH
☎ +49 308 8789661

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

TESARO Bio Spain S.L.U.
☎ +34 911 147439

France

TESARO Bio France SAS
☎ +33 1 76 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +31 207 091042

Norge

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +47 219 39680

Österreich

TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +43 192 86528

Polska

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

Portugal

TESARO BIO SPAIN S.L.U.,
SUCURSAL EM PORTUGAL
☎ +351 211 143976

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt