ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Varuby 90 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 90 mg di rolapitant (sotto forma di idrocloruro monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 230 mg di lattosio (sotto forma di monoidrato) per dose (due compresse).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse sono azzurre, con impresso T0101 su un lato e 100 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di nausea e vomito tardivi, associati alla chemioterapia antitumorale altamente o moderatamente emetogena negli adulti

Varuby viene somministrato come parte di una terapia di combinazione (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
Varuby viene somministrato come parte di un regime che comprende il desametasone e un antagonista del recettore 5-HT_3.

Devono essere somministrati 180 mg (due compresse) nelle 2 ore precedenti l'inizio di ciascun ciclo di chemioterapia, ma ad intervalli di almeno 2 settimane.

Non esistono interazioni farmacologiche tra rolapitant e desametasone, per cui non sono necessari aggiustamenti della dose di desametasone.

Per la prevenzione di nausea e vomito associati alla terapia antitumorale emetogena si raccomandano i seguenti regimi:

Regime chemioterapico altamente emetogeno

Medicinale non più autorizzato

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Varuby	180 mg per via orale; nelle 2 ore precedenti la chemioterapia	Non somministrato		
Desametasone	20 mg per via orale; 30 min prima della chemioterapia	8 mg per via orale due volte al giorno	8 mg per via orale due volte al giorno	8 mg per via orale due volte al giorno
Antagonista del recettore 5-HT_3	Dose standard di antagonista del recettore 5-HT_3. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'antagonista del recettore 5-HT_3 co-somministrato per informazioni appropriate relative alla dose.	Non somministrato		

Regime chemioterapico moderatamente emetogeno

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Varuby	180 mg per via orale; nelle 2 ore precedenti la chemioterapia	Non somministrato		
Desametasone	20 mg per via orale; 30 min prima della chemioterapia	Non somministrato		
Antagonista del recettore 5-HT_3	Dose standard di antagonista del recettore 5-HT_3. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'antagonista del recettore 5-HT_3 co-somministrato per informazioni appropriate relative alla dose.	Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'antagonista del recettore 5-HT_3 co-somministrato per informazioni appropriate relative alla dose.		

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)
Non sono necessari aggiustamenti della dose negli anziani. Nei pazienti con età pari o superiore a 75 anni sono disponibili dati limitati. Varuby deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale
Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Sono disponibili dati limitati sui pazienti con insufficienza renale severa e non ci sono dati sui pazienti con malattia renale in fase terminale in emodialisi. Varuby deve essere usato con prudenza in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Non ci sono dati sui pazienti con insufficienza epatica severa. Varuby deve essere usato con prudenza in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia del rolapitant nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere, con un po' d'acqua e possono essere assunte indipendentemente dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Medicinale non più autorizzato

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

In associazione con iperico (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pazienti con insufficienza epatica severa

Non ci sono dati in pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 5.2). Varuby deve essere usato con prudenza in questi pazienti. Se l'uso è necessario, i pazienti devono essere monitorati per riconoscere eventuali reazioni avverse a Varuby (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con insufficienza renale severa

Sono disponibili dati limitati sui pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 5.2). Varuby deve essere usato con prudenza in questi pazienti. Se l'uso è necessario, i pazienti devono essere monitorati per riconoscere eventuali reazioni avverse a Varuby (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni

Varuby non è raccomandato nei pazienti che richiedono la somministrazione cronica di induttori enzimatici potenti (es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, erba di S. Giovanni, fenitoina) o moderati (es. efavirenz, rifabutina) (vedere paragrafo 4.5)

L'efficacia e la sicurezza di rolapitant associato a un altro antagonista del recettore NK_1 (es. aprepitant e un'associazione di netupitant e palonosetron cloridrato) non sono state stabilite e quindi l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio
Varuby contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di Varuby sulla farmacocinetica di altri principi attivi

Substrati del CYP2D6
Rolapitant è un inibitore moderato del CYP2D6. L'aumento della concentrazione plasmatica di substrati del CYP2D6 può causare potenziali reazioni avverse. Un aumento di 3 volte dell'esposizione al destrometorfano, un substrato del CYP2D6, è stato osservato 7 giorni dopo una singola dose orale di rolapitant e può durare più a lungo.

Pertanto è necessaria prudenza quando rolapitant viene associato a un medicinale metabolizzato dal CYP2D6, in particolare con quelli che presentano uno ridotto margine terapeutico (es. propafenone, tamoxifene, metoprololo usato nell'insufficienza cardiaca, tioridazina, pimozide).

Substrati dell'UGT1A1 e dell'UGT2B7 (es. rispettivamente irinotecan e morfina)
Rolapitant ha indotto una modesta inibizione dell'UGT1A1 e dell'UGT2B7 *in vitro*. Pertanto non si possono escludere potenziali interazioni associate all'inibizione di questi enzimi UGT nell'intestino.

Substrati del BCRP
Rolapitant è un inibitore della Breast-Cancer-Resistance Protein (BCRP, proteina di resistenza del carcinoma mammario). L'aumento della concentrazione plasmatica di substrati della BCRP (es. metotrexate, irinotecan, topotecan, mitoxantrone, rosuvastatina, sulfasalazina, doxorubicina, bendamustina) può causare potenziali reazioni avverse. La co-somministrazione di una singola dose di

Medicinale non più autorizzato

180 mg di rolapitant con la sulfasalazina, un substrato della BCRP, ha causato l'aumento di circa 2 volte della C_{max} e dell'AUC della sulfasalazina. Se l'associazione non può essere evitata, deve essere effettuato un monitoraggio clinico e biologico delle reazioni avverse correlate al medicinale concomitante. Deve essere usata la minima dose efficace di rosuvastatina.

Substrati della P-gp
Rolapitant è un inibitore della P-glicoproteina (P-gp). Con la somministrazione di una singola dose di 180 mg di rolapitant, sono stati osservati un aumento del 70 % della C_{max} e un aumento del 30 % della AUC della digossina, un substrato della P-gp. Perciò, si raccomanda il monitoraggio clinico delle reazioni avverse e, se possibile, il monitoraggio biologico, quando rolapitant viene associato alla digossina o ad altri substrati della P-gp (es. dabigatran o colchicina), in particolare nei pazienti con insufficienza renale.

Substrati di OATP1B1 e OATP1B3
Sulla base degli studi *in vitro* si prevede che rolapitant non inibisca OATP1B1 a concentrazioni clinicamente rilevanti, e rolapitant non è un inibitore di OATP1B3 alle concentrazioni esaminate fino a 20 µM.

Substrati di OCT1
In vitro, rolapitant non è un inibitore di OCT1 alle concentrazioni esaminate fino a 20 µM.

Substrati del CYP3A4
In vivo, non si prevedono effetti inibitori o induttori di rolapitant su CYP3A4. Una singola dose di 180 mg di rolapitant non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di midazolam, rispetto a 3 mg di midazolam per via orale da solo al giorno 1, al giorno 8 e al giorno 11.

Ondansetron
Rolapitant non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di ondansetron somministrato per via endovenosa, contemporaneamente a una singola dose di 180 mg di rolapitant.

Desametasone
Rolapitant non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di desametasone quando quest'ultimo è stato somministrato per via orale dal giorno 1 al giorno 3 dopo la co-somministrazione di una singola dose di 180 mg di rolapitant al giorno 1.

Altri CYP
Non si prevedono interazioni clinicamente significative con i seguenti medicinali quando somministrati con a una singola dose di 180 mg di rolapitant al giorno 1 e senza rolapitant al giorno 8: repaglinide 0,25 mg (un substrato di CYP2C8), efavirenz 600 mg (un substrato di CYP2B6), tolbutamide 500 mg (un substrato di CYP2C9) od omeprazolo 40 mg (un substrato di CYP2C19).

Somministrando una dose orale di 200 mg di caffeina con una singola dose di 180 mg di rolapitant al Giorno 1, e senza rolapitant al Giorno 8 e al Giorno 15, rolapitant non ha avuto effetti sulla farmacocinetica della caffeina (un substrato di CYP1A2).

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di Varuby

Induttori enzimatici
La co-somministrazione di rifampicina, un potente induttore enzimatico, ha ridotto significativamente l'esposizione sistemica a rolapitant e al suo metabolita attivo. Quando 600 mg di rifampicina sono stati somministrati una volta al giorno per 7 giorni prima e 7 giorni dopo la somministrazione di una singola dose di 180 mg, l'AUC media di rolapitant si è ridotta dell'87% e quella del suo metabolita attivo dell'89% rispetto alla somministrazione di rolapitant da solo. Varuby non è raccomandato nei pazienti che richiedono la somministrazione cronica di induttori potenti (es. rifampicina, carbamazepina, enzalutamide, fenitoina) (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

L'effetto degli induttori moderati (es. efavirenz, rifabutina) non è stato stabilito; pertanto, l'uso di rolapitant nei pazienti che hanno già ricevuto un induttore moderato non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

A causa del suo potente effetto d'induzione, l'iperico è controindicato con rolapitant (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori di CYP3A4
Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di rolapitant quando ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, è stato somministrato con rolapitant. La co-somministrazione di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno per 21 giorni dopo una dose singola di 90 mg di rolapitant non ha influenzato significativamente la C_{max} di rolapitant, mentre l'AUC è aumentata del 21%. Non si ritiene che questo aumento sia clinicamente rilevante.

Altre interazioni

L'efficacia e la sicurezza d rolapitant associato a un altro antagonista del recettore NK_1 (es. aprepitant e un'associazione di netupitant e palonosetron cloridrato) non sono state stabilite e quindi l'impiego del medicinale in combinazione con altri antagonisti del recettore NK non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di rolapitant in donne in gravidanza non sono disponibili. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni o di tossicità embrio-fetali. Nello studio sullo sviluppo pre e post-natale, a una dose equivalente alla metà della dose raccomandata nell'uomo, è stata osservata una riduzione della memoria nei cuccioli femmina alla prova del labirinto e una riduzione del peso corporeo dei cuccioli (vedere paragrafo 5.3). Varuby non deve essere impiegato durante la gravidanza se non è chiaramente necessario.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di rolapitant nel latte materno. Rolapitant somministrato per via orale è stato rilevato nel latte di ratti femmina in allattamento. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con Varuby.

Fertilità
Rolapitant non ha compromesso la fertilità o la riproduzione in generale dei ratti maschi. Nello studio sulla fertilità del ratto femmina e sullo sviluppo embrionale precoce, sono state osservate riduzioni del numero dei corpi lutei e dei siti di impianto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Varuby altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Dopo la somministrazione di rolapitant possono comparire capogiro e affaticamento (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Oltre 4.375 pazienti sono stati trattati con Varuby o un agente di confronto negli studi clinici di fase 1, 2 e 3. Un totale di 2.798 soggetti hanno ricevuto rolapitant per via orale a qualsiasi dose, tra cui 1.567 soggetti negli studi su CINV (nausea e vomito indotti da chemioterapia).

Medicinale non più autorizzato

Le reazioni avverse più comuni sono state affaticamento (1,9 %) e cefalea (1,5 %). Il profilo di sicurezza nelle estensioni su più cicli degli studi sulla chemioterapia altamente e moderatamente emetogena fino a 6 cicli di chemioterapia è simile al profilo osservato nel ciclo 1.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in un'analisi aggregata degli studi sulla chemioterapia altamente emetogena (HEC, Highly Emetogenic Chemotherapy) e sulla chemioterapia moderatamente emetogena (MEC, Moderately Emetogenic Chemotherapy).

Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione delle reazioni avverse per sistemi e organi			
Classificazione per sistemi e organi	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
Infezioni ed infestazioni		Infezione micotica della bocca	Candidiasi Candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	Aumento del rapporto internazionale normalizzato Leucopenia Conta dei neutrofili diminuita Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	Disidratazione Ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Ansia Bruxismo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Alterazione dell'attenzione Disgeusia Sonnolenza	Disturbo dell'equilibrio Disturbo del movimento Sincope
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Ipoacusia Tinnito
Patologie dell'occhio			Visione offuscata
Patologie cardiache			Frequenza cardiaca aumentata
Patologie gastrointestinali	Stipsi	Diarrea Dispepsia Nausea Distensione dell'addome Dolore addominale Stomatite	Fastidio addominale Modificazione delle abitudini intestinali Bocca secca Malattia da reflusso gastroesofageo Conati di vomito
Patologie vascolari			Ipertensione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Singhiozzi	Dispnea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Alopecia Angioedema Dermatite acneiforme Cute secca
Patologie del sistema		Mialgia	Artralgia

Medicinale non più autorizzato

Classificazione delle reazioni avverse per sistemi e organi			
Classificazione per sistemi e organi	**Comune**	**Non comune**	**Raro**
muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore dorsale Debolezza muscolare Rabdomiolisi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia	Alterazione dell'andatura

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, sono stati utilizzate dosi di rolapitant fino a 720 mg, senza alcun problema di sicurezza. In caso di sovradosaggio, il medicinale deve essere sospeso e deve essere fornita una terapia di supporto e monitoraggio. A causa dell'attività antiemetica di rolapitant, l'emesi indotta da un medicinale potrebbe non essere efficace. Non sono stati condotti studi sulla dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemetici e antinausea, altri antiemetici, codice ATC:A04AD14

Meccanismo d'azione

Il rolapitant è un antagonista selettivo dei recettori della sostanza P/neurochinina 1 (NK_1) umana.

Efficacia e sicurezza clinica

Chemioterapia altamente emetogena (HEC) a base di cisplatino

Studio 1 e studio 2 (HEC)

In due studi clinici controllati, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli (studio 1 e studio 2), il regime di rolapitant (180 mg di rolapitant, 10 µg/kg di granisetron per via endovenosa e 20 mg di desametasone per via orale) è stato confrontato con la terapia di controllo (placebo, 10 µg/kg di granisetron per via endovenosa e 20 mg di desametasone per via orale) al giorno 1 in pazienti che assumevano un regime chemioterapico che includeva cisplatino ≥ 60 mg/m^2. Dal giorno 2 al giorno 4, i pazienti hanno assunto 8 mg di desametasone due volte al giorno per via orale. I medicinali dello studio sono stati somministrati prima della chemioterapia al giorno 1, con i seguenti intervalli: rolapitant (1 - 2 ore prima); granisetron e desametasone (30 minuti prima).

Complessivamente, nello studio 1 e nello studio 2 sono stati randomizzati 1.087 pazienti al regime a base di rolapitant (N = 544) o alla terapia di controllo (N = 543); 1.070 pazienti sono stati inclusi nella valutazione dell'efficacia; il 37 % erano donne e il 63 % uomini. Dei 1.070 pazienti, il 26 % aveva un'età superiore ai 65 anni e il 3 % superiore ai 75 anni.

L'endpoint primario di entrambi gli studi era la risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e nessun medicinale di salvataggio) nella fase tardiva (> 24 - 120 ore) della nausea e del vomito indotti da chemioterapia. Sono stati valutati anche i seguenti endpoint aggiuntivi specificati a priori:

Medicinale non più autorizzato

risposta completa nella fase acuta (0 - 24 ore) e nella fase complessiva (0 - 120 ore); assenza di emesi in ciascuna fase CINV, assenza di nausea significativa in ciascuna fase CINV, e tempo alla prima emesi o all'uso di medicinali di salvataggio.

I risultati sono stati valutati per ciascun singolo studio e per entrambi gli studi combinati. Nella sottostante Tabella 1, sono riportati i risultati individuali degli studi 1 e 2, oltre a una sintesi dei principali risultati dell'analisi combinata.

Tabella 1: Percentuale dei pazienti trattati con chemioterapia al platino che hanno risposto, suddivisi per gruppo di trattamento e fase (studi 1 e 2 – Risultati individuali HEC)

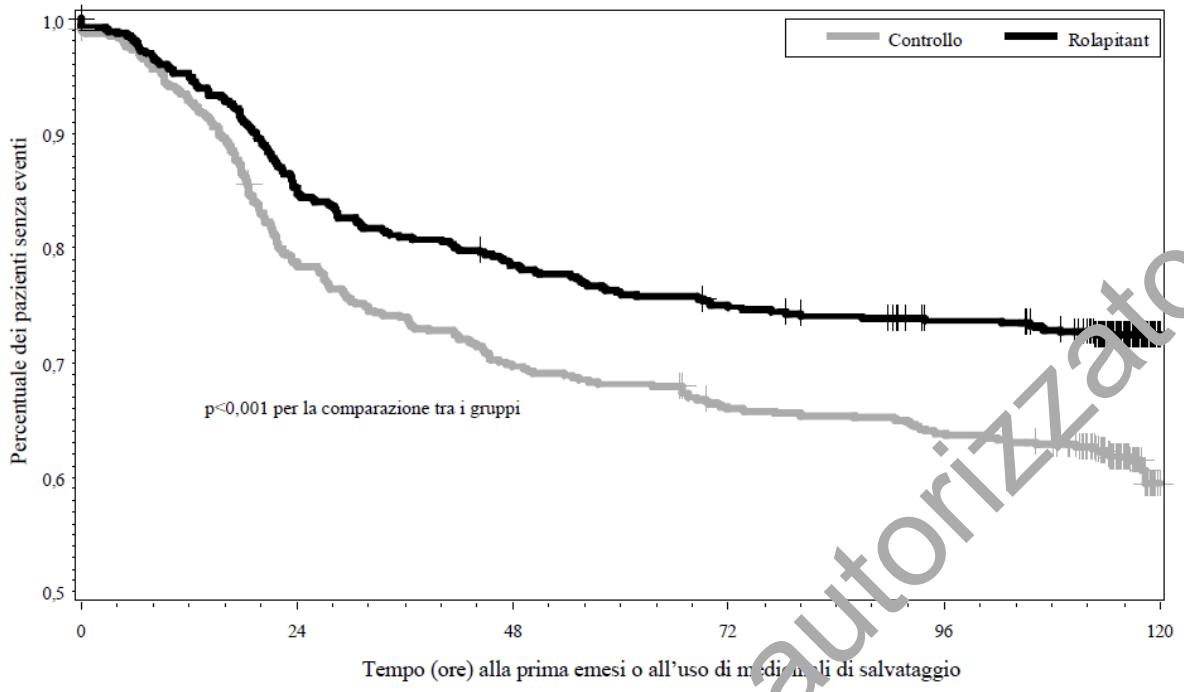
Endpoint di efficacia[a]	Studio 1 HEC			Studio 2 HEC			Studi 1 e 2 combinati		
	Rolapitant (N = 264) Percentuale (%)	Controllo (N = 262) Percentuale (%)	Valore p[b]	Rolapitant (N = 271) Percentuale (%)	Controllo (N = 273) Percentuale (%)	Valore p[b]	Rolapitant (N = 535) Percentuale (%)	Controllo (N = 535) Percentuale (%)	Valore p[c]
Risposta completa									
Tardiva	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Acuta	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Complessiva	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Assenza di emesi									
Acuta	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Tardiva	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046	75,5	63,6	< 0,001
Complessiva	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
Assenza di nausea significativa									
Acuta	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Tardiva	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Complessiva	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017

[a] L'endpoint primario era la risposta completa nella fase tardiva. Fase tardiva: > 24 - 120 ore post-trattamento con cisplatino; fase acuta: 0 - 24 ore post-trattamento con cisplatino; fase complessiva: 0 - 120 ore post-trattamento con cisplatino
[b] I valori di p non aggiustati sono stati ottenuti con il test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato per il sesso.
[c] I valori di p non aggiustati sono stati ottenuti con il test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato per lo studio e il sesso.
N.S.=Non significativa (p> 0,05)
*Non significativa dopo applicazione di aggiustamento di molteplicità specificato a priori.

Il tempo stimato alla prima emesi nell'analisi combinata viene descritto dalla curva di Kaplan-Meier nella Figura 1.

Medicinale non più autorizzato

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier della percentuale dei pazienti senza emesi o senza uso di medicinali di salvataggio (studio 1 e studio 2 combinati, HEC)



Chemioterapia moderatamente emetogena e associazioni chemioterapiche a base di antraciclina e ciclofosfamide

Studio 3 (MEC)
Nello studio 3, uno studio clinico controllato, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli nella chemioterapia moderatamente emetogena, il regime di rolapitant (180 mg di rolapitant, 2 mg di granisetron per via orale e 20 mg di desametasone per via orale) è stato confrontato con la terapia di controllo (placebo, 2 mg di granisetron per via orale e 20 mg di desametasone per via orale) al giorno 1 in pazienti che ricevevano un regime chemioterapico moderatamente emetogeno che includeva, per il 53 % dei pazienti, un'associazione di antraciclina e ciclofosfamide (AC). Dal giorno 2 al giorno 3, i pazienti hanno assunto 2 mg una volta al giorno di granisetron per via orale. I medicinali dello studio sono stati somministrati prima della chemioterapia al giorno 1, con i seguenti intervalli: rolapitant (1 - 2 ore prima); granisetron e desametasone (30 minuti prima). Al momento del disegno dello studio, i regimi di chemioterapia contenenti AC erano considerati moderatamente emetogeni. Una recente linea guida ha aggiornato la classificazione di questi regimi ad altamente emetogeni. La percentuale dei pazienti che hanno ricevuto carboplatino nel ciclo 1 è stata del 30 %.

Sono stati randomizzati complessivamente 1.369 pazienti al regime con rolapitant (N = 684) o alla terapia di controllo (N = 685). Nella valutazione dell'efficacia, sono stati inclusi complessivamente 1.332 pazienti, di cui l'80% donne e il 20 % uomini. Di questi 1.332 pazienti, il 28 % aveva un'età superiore ai 65 anni e il 6 % superiore ai 75 anni. Di questi 1.332 pazienti, 629 avevano assunto una chemioterapia diversa da AC.

L'endpoint primario era la risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e nessun medicinale di salvataggio) nella fase tardiva (> 24 - 120 ore) della nausea e del vomito indotti da chemioterapia. Sono stati valutati anche i seguenti endpoint aggiuntivi specificati a priori: risposta completa nella fase acuta (0 - 24 ore) e nella fase complessiva (0 - 120 ore); assenza di emesi in ciascuna fase CINV, assenza di nausea significativa in ciascuna fase CINV, e tempo alla prima emesi o all'uso di medicinali di salvataggio.

Medicinale non più autorizzato

Nella sottostante Tabella 2, è riportata una sintesi dei risultati dello studio MEC (studio 3). Nella Tabella 3, è riportata una sintesi dei risultati dei sottogruppi non AC e AC.

Tabella 2: Percentuale dei pazienti che hanno assunto una chemioterapia moderatamente emetogena e che hanno risposto, suddivisi per gruppo di trattamento e fase

	Studio 3 – MEC		
Endpoint di efficacia[a]	**Rolapitant (N = 666) Percentuale (%)**	**Controllo (N = 666) Percentuale (%)**	**Valore p**[b]
Risposta completa			
Tardiva	71,3	61,6	< 0,001
Acuta	83,5	80,3	N.S.
Complessiva	68,6	57,8	< 0,001*
Assenza di emesi			
Acuta	87,8	84,5	N.S.
Tardiva	80,5	69,8	< 0,001*
Complessiva	78,7	65,3	< 0,001*
Assenza di nausea significativa (VAS massimo < 25 su scala 0-100)			
Acuta	82,1	84,7	N.S.
Tardiva	72,7	69,4	N.S.
Complessiva	70,6	66,5	N.S.

[a] L'endpoint primario era la risposta completa nella fase tardiva. Fase acuta: 0 -24 ore dopo regime AC o non AC; fase tardiva: > 24 - 120 ore dopo regime AC o non AC; fase complessiva: 0 - 120 ore dopo regime AC o non AC

[b] I valori p non aggiustati sono stati ottenuti con il test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato per il sesso.

N.S.=Non significativa (p> 0,05)

*N.S. dopo aggiustamento di molteplicità specificato a priori.

Tabella 3: Percentuale dei pazienti che hanno assunto una chemioterapia AC o non AC, che hanno raggiunto la risposta completa

Risposta completa	**Rolapitant**	**Controllo**	**Valore p**[a]
Non AC	**N = 322**	**N = 307**	
Tardiva	76,1	63,8	< 0,001
Acuta	90,7	84,4	0,016
Complessiva	74,8	61,2	< 0,001
AC	**N = 344**	**N = 359**	
Tardiva	66,9	59,6	0,047
Acuta	76,7	76,9	N.S.
Complessiva	62,8	54,9	0,033

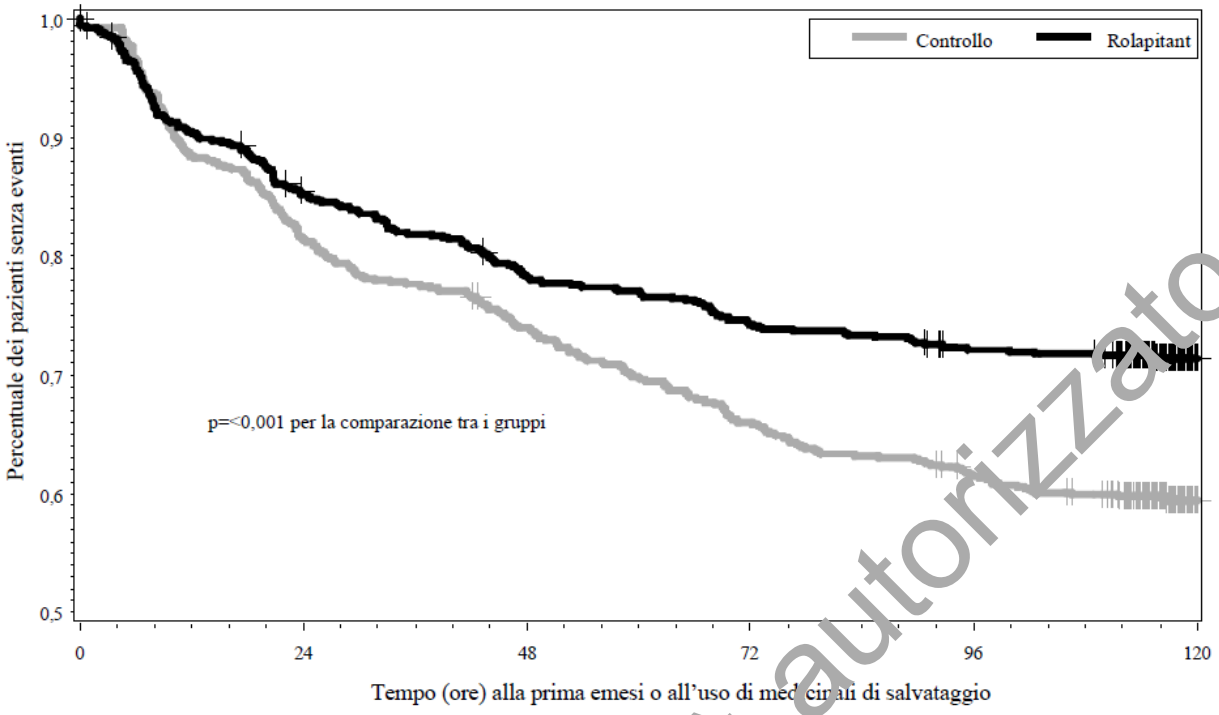
[a] I valori p non aggiustati sono stati ottenuti con il test di Cochran-Mantel-Haenszel.

N.S.=Non significativa (p> 0,05)

Il tempo stimato alla prima emesi o all'uso di medicinali di salvataggio nei pazienti che hanno assunto un regime MEC viene descritto dalla curva di Kaplan-Meier nella Figura 2.

Medicinale non più autorizzato

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della percentuale dei pazienti senza emesi o senza uso di medicinali di salvataggio (studio 3--MEC)



L'impatto di nausea e vomito sulla vita quotidiana dei pazienti è stato valutato usando il Functional Living Index-Emesis (FLIE). La percentuale dei pazienti senza impatto sulla vita quotidiana è stata più elevata nel gruppo Varuby, rispetto al gruppo di controllo (MEC: 73,2 % vs. 67,4 %; p = 0,027).

Estensione a cicli multipli: In ciascuno studio, i pazienti hanno avuto l'opzione di continuare con un'estensione a cicli multipli, per un massimo di 5 cicli aggiuntivi di chemioterapia, assumendo lo stesso trattamento assegnato nel ciclo 1 dal giorno 6 al giorno 8 dopo l'inizio della chemioterapia, ai pazienti è stato chiesto di ricordare se avessero avuto episodi di vomito, conati o nausea con impatto sulla loro normale vita quotidiana. L'attività antiemetica di rolapitant si è mantenuta durante i cicli ripetuti per i pazienti che hanno continuato in ciascuno dei cicli multipli.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con rolapitant in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della nausea e del vomito acuti e ritardati, associati ai corsi iniziali e ripetuti di terapia antitumorale altamente emetogena a base di cisplatino e di terapia antitumorale moderatamente emetogena (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Rolapitant presenta una farmacocinetica lineare con esposizioni che aumentano in modo proporzionale alla dose. Rolapitant viene eliminato lentamente, con un'emivita terminale media di circa 7 giorni. Rolapitant viene eliminato principalmente per via epatobiliare, e in misura minore per via renale. Rolapitant viene metabolizzato da CYP3A4 a formare un metabolita attivo principale, M19. Gli studi *in vitro* suggeriscono che rolapitant non è un inibitore di CYP2E1.

Assorbimento

A 30 minuti dalla somministrazione di una singola dose di rolapitant da 180 mg in soggetti sani a digiuno, rolapitant era misurabile nel plasma e il picco della concentrazione plasmatica (C_{max}) per

Medicinale non più autorizzato

rolapitant veniva raggiunta in circa 4 ore; la C_{max} media è risultata di 968 ng/mL (%CV: 28 %). Dopo dosi orali multiple da 9 mg a 45 mg di rolapitant una volta al giorno, è stato osservato un accumulo di rolapitant di circa 5 volte.

L'esposizione sistemica (C_{max} e AUC) a rolapitant aumenta in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi tra 4,5 mg a 180 mg. Con un aumento della dose di 4 volte rispetto alla dose clinica raccomandata di 180 mg, la C_{max} e l'AUC di rolapitant aumentavano rispettivamente di 3,1 e di 3,7 volte.

La biodisponibilità assoluta di rolapitant è di circa il 100 %, indicando un effetto di primo passaggio minimo.

La co-somministrazione di un pasto ricco di grassi non influisce significativamente sulla farmacocinetica di rolapitant dopo somministrazione di 180 mg di rolapitant.

Distribuzione

Il legame di rolapitant alle proteine plasmatiche umane è elevato (99,8 %). Il volume di distribuzione apparente (Vd/F) di 460 L nei soggetti sani indica un'estesa distribuzione tissutale di rolapitant. In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con neoplasia, il Vd/F di rolapitant osservato era di 387 L.

Biotrasformazione

Rolapitant viene metabolizzato
dal CYP3A4 con formazione di un metabolita attivo principale, M19 (rolapitant C4-pirrolidina-idrossilato). In uno studio di bilancio di massa, il metabolita M19 è risultato il principale metabolita circolante. La formazione di M19 è risultata significativamente ritardata con T_{max} mediana di 120 ore (intervallo: 24-168 ore) e l'emivita media di M19 di 158 ore. Il rapporto di esposizione a M19 rispetto a rolapitant nel plasma era di circa il 50 %.

Eliminazione

Dopo singole dosi orali (da 4,5 mg a 180 mg), l'emivita terminale media ($t_{½}$) di rolapitant è risultata compresa tra 169 e 183 ore (circa 7 giorni) e indipendente dalla dose. In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con neoplasia, la clearance totale apparente (CL/F) di rolapitant era di 0,96 L/ora.

Rolapitant viene eliminato principalmente per via epatobiliare. Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 180 mg di [^{14}C]-rolapitant, in media il 14,2% (intervallo 9%-20%) e il 73% (intervallo 52%-89%) della dose è stato ritrovato rispettivamente nelle urine e nelle feci, nell'arco di 6 settimane. In campioni aggregati raccolti in 2 settimane, l'8,3% della dose è stata ritrovata nelle urine, principalmente come metabolita, e il 37,8% della dose è stata ritrovata nelle feci, principalmente come rolapitant immodificato. Nel campione aggregato di urine non sono stati trovati né rolapitant immodificato né M19. Gli enzimi che metabolizzano i medicinali (e i trasportatori di medicinali) diversi da CYP3A4 coinvolti nell'eliminazione epatobiliare di rolapitant devono essere ancora chiariti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Età, sesso ed etnia
Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'età, il sesso e l'etnia non hanno un impatto significativo sulla farmacocinetica di Varuby. Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Insufficienza epatica
Dopo la somministrazione di una singola dose di 180 mg di rolapitant in pazienti con insufficienza epatica lieve (classe Child-Pugh A), la farmacocinetica di rolapitant era simile a quella osservata in

Medicinale non più autorizzato

soggetti sani. In pazienti con insufficienza epatica moderata (classe Child-Pugh B), la C_{max} media era inferiore del 25 %, mentre l'AUC media di rolapitant era simile a quella dei soggetti sani. La t_{max} mediana di M19 era ritardata a 204 ore nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, rispetto alle 168 ore dei soggetti sani. La farmacocinetica di Varuby non è stata studiata in pazienti con insufficienza epatica severa (classe Child-Pugh C).

Insufficienza renale
Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione, la funzionalità renale valutata in base ai valori basali della clearance della creatinina (Clcr) non ha mostrato un effetto significativo sulla farmacocinetica di rolapitant nei pazienti con neoplastia e insufficienza renale lieve (Clcr: 60-90 mL/min) o moderata (Clcr: 30-60 mL/min), rispetto ai pazienti con neoplastia con normale funzione renale. Le informazioni sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti dell'insufficienza renale severa. La farmacocinetica di Varuby non è stata studiata nei pazienti con malattia renale in fase terminale che richieda l'emodialisi.

Correlazione tra concentrazione ed effetto

Occupazione dei recettori NK_1
Uno studio condotto sull'uomo mediante tomografia a emissione di positroni (PET) ha dimostrato che rolapitant attraversa la barriera emato-encefalica e occupa i recettori NK_1 del cervello. È stato osservato un aumento dose-dipendente dell'occupazione media dei recettori NK_1 nell'intervallo di dosi tra 4,5 mg e 180 mg di rolapitant. A concentrazioni plasmatiche di rolapitant > 15 ng/mL e di 348 ng/mL, l' occupazione dei recettori NK_1 nelle regioni corticali erano rispettivamente > del 50% e del 90%. Alla dose di 180 mg di rolapitant, l'occupazione media dei recettori NK_1 nelle regioni corticali è stata osservata essere superiore al 90% per almeno 120 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità, potenziale teratogeno e potenziale cancerogeno.

Il meccanismo alla base della differenza significativa tra l'emivita osservata nel ratto e nella scimmia (6-8 ore) e quella osservata nell'uomo (7 giorni) non è stato chiarito.

Nei roditori, rolapitant è stato esaminato in studi di tossicità orale a dosi ripetute fino a 26 settimane e sono stati identificati come organi bersaglio fegato, tiroide, reni, epididimo e utero. In uno studio di tre mesi sul ratto, sono state osservate convulsioni cloniche in un singolo animale a 125 mg/kg/giorno (circa 6 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea). Nello studio di un mese sulla scimmia, sono state osservate convulsioni a 60 mg/kg/giorno (circa 5,8 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea). La rilevanza delle convulsioni per l'uomo non è nota.

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nel ratto femmina, rolapitant cloridrato a una dose orale equivalente a 9 mg/kg al giorno come base libera (circa 0,5 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea) ha causato una riduzione transitoria nell'aumento del peso corporeo materno e aumenti nell'incidenza della perdita pre e post-impianto. A una dose equivalente a 4,5 mg/kg al giorno come base libera (circa 0,2 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea), sono state osservate riduzioni del numero dei corpi lutei e dei siti di impianto.

In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale sul ratto, la tossicità materna è stata evidente sulla base di: mortalità/soggetti moribondi, riduzione del peso corporeo e del consumo di cibo, perdita totale della cucciolata, parto prolungato, ridotta durata della gestazione e aumentato numero di siti di impianto persi, a una dose equivalente a 22,5 mg/kg al giorno come base libera (circa 1,2 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea). Gli effetti sulla prole a questa dose comprendono riduzione della sopravvivenza post-natale e riduzione del peso corporeo e dell'aumento del peso corporeo, e possono essere correlati alla tossicità materna osservata. A una dose materna

Medicinale non più autorizzato

equivalente a 9 mg/kg al giorno di rolapitant come base libera (circa 0,5 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea), sono state osservate una riduzione della memoria nei cuccioli femmina valutata mediante il test del labirinto e una riduzione del peso corporeo dei cuccioli.

Sulla base della valutazione del rischio ambientale, rolapitant è considerato molto persistente, bioaccumulativo e non rapidamente biodegradabile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa
Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina (E 460)
Povidone (K-30)
Croscaramellosa sodica
Silice colloidale diossido
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Indaco carminio (E 132)
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister diviso in due comparti in polivinil cloruro/policlorotrifluoroetilene/pellicola di alluminio.
Confezioni da due compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901

Medicinale non più autorizzato

1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1180/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

Medicinale non più autorizzato

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

Porta-compresse, ciascuno contenente 2 compresse rivestite con film – CON BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Varuby 90 mg compresse rivestite con film
Rolapitant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 90 mg di rolapitant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Dose singola = 2 compresse

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Medicinale non più autorizzato

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1180/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

VARUBY

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Varuby 90 mg compresse
Rolapitant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Varuby 90 mg compresse rivestite con film
Rolapitant

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Varuby e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Varuby
3. Come prendere Varuby
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Varuby
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Varuby e a cosa serve

Cos'è Varuby
Varuby contiene il principio attivo rolapitant.

A cosa serve Varuby
Varuby viene usato negli adulti affetti da tumore, per prevenire la nausea o il vomito durante il trattamento con la chemioterapia antitumorale.

Come agisce Varuby
La chemioterapia può causare il rilascio da parte dell'organismo della "sostanza P".
La sostanza P si fissa alle cellule nervose del centro del vomito nel cervello, causando nausea o vomito. Rolapitant, il principio attivo di Varuby, impedisce alla sostanza P di fissarsi a queste cellule nervose contribuendo a prevenire la nausea e il vomito.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Varuby

Non prenda Varuby
- se è allergico a rolapitant o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se assume un prodotto erboristico denominato erba di san Giovanni *(Hypericum perforatum)*, usato nel trattamento della depressione e dei disturbi del sonno (vedere paragrafo 2 alla voce 'Altri medicinali e Varuby').

Se ha dubbi si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale se

Medicinale non più autorizzato

- ha gravi problemi al fegato o ai reni
- deve prendere determinati medicinali che possono ridurre l'efficacia di Varuby, quali:
  - rifampicina, per il trattamento della tubercolosi e di altre infezioni
  - carbamazepina, per il trattamento dell'epilessia e del dolore neurogeno
  - fenobarbital, per il trattamento dell'epilessia
  - enzalutamide, per il trattamento del tumore della prostata
  - fenitoina, per il trattamento dell'epilessia
  - efavirenz, per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
  - rifabutina, per il trattamento della tubercolosi e di altre infezioni
  - altri medicinali che contengono un antagonista NK_1, quali aprepitant e un'associazione di netupitant e palonosetron cloridrato (per la prevenzione di nausea e vomito associati alla chemioterapia antitumorale) (vedere paragrafo 2 alla voce 'Altri medicinali e Varuby')

Bambini e adolescenti
Varuby non deve essere assunto dai bambini e dagli adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questo gruppo.

Altri medicinali e Varuby
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Varuby può influire sul meccanismo d'azione di altri medicinali. Questi comprendono:
- propafenone (usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare o anomalo)
- tamoxifene (usato per il trattamento del tumore della mammella)
- metoprololo (usato per il trattamento della pressione sanguigna elevata e di malattie cardiache)
- tioridazina (usata per il trattamento di condizioni psichiatriche quali la schizofrenia)
- pimozide (usato per il trattamento di condizioni psichiatriche quali la schizofrenia)
- morfina (usata per il trattamento di dolore da moderato a grave)
- metotrexate (usato per il trattamento dei tumori, della psoriasi e dell'artrite reumatoide)
- irinotecan (usato per il trattamento dei tumori)
- topotecan (usato per il trattamento dei tumori)
- mitoxantrone (usato per il trattamento dei tumori)
- sulfasalazina (usata per il trattamento della malattia intestinale e dell'artrite reumatoide)
- doxorubicina (usata nella chemioterapia antitumorale)
- bendamustina (usata nel trattamento della leucemia)
- digossina (usata per il trattamento di malattie cardiache)
- dabigatran (usato per prevenire i coaguli di sangue)
- colchicina (usata per il trattamento della gotta)
- medicinali denominati "statine", quali atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e simvastatina, per il trattamento dei livelli elevati di grassi (quali il colesterolo) nel sangue
- bosentan (usato per il trattamento della pressione sanguigna elevata nell'arteria polmonare)
- fexofenadina (usata per il trattamento dei sintomi dell'allergia)

Gravidanza e allattamento
Non ci sono informazioni sugli effetti di questo medicinale assunto durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Varuby sia presente nel latte; perciò si sconsiglia l'allattamento al seno durante il trattamento con questo medicinale. È importante riferire al medico se si allatta o si desidera allattare prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Varuby ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Dopo aver assunto questo medicinale, possono comparire capogiro o stanchezza. In questo caso, non guidi e non usi strumenti o macchinari.

Varuby contiene lattosio

Medicinale non più autorizzato

Ogni dose (due compresse) contiene 230 mg di lattosio. Se il medico le ha comunicato che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Varuby

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quantità da assumere
- La dose raccomandata è 180 mg (due compresse da 90 mg). Ingerisca le compresse intere, con un po' d'acqua.
- Prenda le compresse nelle 2 ore precedenti l'inizio del ciclo di chemioterapia.
- Varuby può essere assunto con o senza cibo.

L'assunzione di Varuby prima della chemioterapia previene la nausea e il vomito. Non prenda questo medicinale nei giorni successivi alla chemioterapia - tranne nel caso in cui stia per ricevere un altro ciclo di chemioterapia. Non prenda Varuby più di una volta ogni due settimane.

Se prende più Varuby di quanto deve
La dose usuale è di due compresse. Se pensa di aver preso una dose più alta del necessario, informi subito il medico.

Se dimentica di prendere Varuby
Se ha dimenticato di assumere la dose, informi subito il medico.

Se interrompe il trattamento con Varuby
Varuby aiuta a prevenire la nausea e il vomito durante la chemioterapia. Se non vuole prendere questo medicinale, ne parli con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se compare uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati gravi:
Rari: possono comparire in 1 persona su 1.000
Se compaiono i sintomi di una reazione allergica, quali improvviso affanno, gonfiore delle labbra o della lingua o alterazioni del gusto, tumefazione della pelle o dei tessuti o improvvisa eruzione cutanea o febbre, o battiti cardiaci accelerati, **informi immediatamente il medico o l'infermiere**, che provvederanno a fornirle il trattamento appropriato.

Altri effetti indesiderati:

Comuni: possono comparire in 1 persona su 10
- mal di testa
- stitichezza
- sensazione di stanchezza

Non comuni: possono comparire in 1 persona su 100

Medicinale non più autorizzato

- dolore o indolenzimento muscolare
- capogiro, difficoltà a concentrarsi, mancanza di energia, sonnolenza o disturbi del sonno (insonnia)
- problemi di stomaco, tra cui fastidio, gonfiore, nausea, dolore, cattiva digestione e diarrea
- bassi livelli di globuli bianchi del sangue, la cui funzione è quella di difendere l'organismo dalle infezioni (rilevato dalle analisi del sangue)
- infezione della bocca
- ulcere in bocca
- riduzione dell'appetito
- singhiozzo
- debolezza

Rari: possono comparire in 1 persona su 1.000
- mughetto nella bocca o sulla cute
- riduzione del numero delle piastrine (rilevato dalle analisi del sangue)
- aumentato rischio di sanguinamenti
- riduzione dei globuli bianchi del sangue, la cui funzione è quella di difendere l'organismo dalle infezioni (rilevato dalle analisi del sangue)
- disidratazione
- bassi livelli di magnesio nel sangue (rilevato dalle analisi del sangue)
- sensazione di preoccupazione o paura, agitazione
- digrignamento dei denti
- perdita dell'equilibrio
- difficoltà di movimento
- perdita dei sensi o sensazione di svenimento
- parziale perdita dell'udito
- ronzii alle orecchie
- visione offuscata
- aumento della frequenza cardiaca
- fastidio allo stomaco
- cambiamento delle abitudini intestinali
- bocca secca
- reflusso acido o bruciore di stomaco
- conati o sensazione di vomito
- pressione sanguigna elevata
- caduta dei capelli
- eruzione cutanea simile all'acne
- pelle secca
- dolore alle articolazioni
- mal di schiena
- debolezza muscolare
- debolezza, dolorabilità o dolore muscolare e in particolare se contemporaneamente sono presenti malessere, temperatura elevata o urine scure. La causa può essere un'anomala disgregazione del tessuto muscolare (una condizione denominata rabdomiolisi).
- problemi a camminare

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Varuby

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Medicinale non più autorizzato

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola (dopo “Scad.”) e sul blister (dopo. “EXP”). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Varuby
Il principio attivo è rolapitant. Ogni compressa contiene 90 mg di rolapitant.

Gli altri componenti sono:
- Interno della compressa: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 alla voce ’Varuby contiene lattosio’), amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina (E460), povidone (K-30), croscaramellosa sodica, silice colloidale diossido e magnesio stearato.

- Rivestimento con film: alcool polivinilico, titanio diossido (E171), macrogol, talco, indaco carminio (E 132) e polisorbato 80.

Descrizione dell’aspetto di Varuby e contenuto della confezione
Le compresse sono azzurre, con impresso T0101 su un lato e 100 sull’altro.

Confezione di due compresse in un blister diviso in due comparti in polivinil cloruro /policlorotrifluoroetilene/pellicola di alluminio.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
TESARO Bio Netherlands B.V.
Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Paesi Bassi

Produttore
Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
8465 RX Oudehaske
Paesi Bassi

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +32 240 12501

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

България
TESARO Bio Netherlands B.V.

Luxembourg/Luxemburg
TESARO Bio Netherlands B.V.

Medicinale non più autorizzato

☎ +44 330 3328100

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

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

Deutschland
TESARO Bio GERMANY GmbH
☎ +49 308 8789661

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

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

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

France
TESARO Bio France SAS
☎ +33 176 728915

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

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

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

Italia
TESARO Bio Italy S.r.l.
☎ +39 068 7501295

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

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

☎ +352 278 62096

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
TESARO Bio Netherlands B.V.
☎ +358 974 790114

Sverige
TESARO Bio Sweden AB
☎ +46 850 619678

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

Medicinale non più autorizzato

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato