

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Varuby 90 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 90 mg de rolapitant (na forma de cloridrato mono-hidratado)

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 230 mg de lactose (na forma mono-hidratada) por dose (dois comprimidos).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Os comprimidos são azuis, com “T0101” gravado de um lado e “100” do outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de náuseas e vômitos retardados associados a quimioterapia antineoplásica altamente e moderadamente emetizante em adultos.

Varuby é administrado como parte de uma terapêutica combinada (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Varuby é administrado como parte de um regime que inclui dexametasona e um antagonista dos recetores 5-HT₃.

Devem ser administrados 180 mg (dois comprimidos) no espaço de duas horas antes do início de cada ciclo de quimioterapia, mas em intervalos não inferiores a duas semanas.

Não existe interação medicamentosa entre rolapitant e dexametasona, portanto, não é necessário qualquer ajuste da dose de dexametasona.

Recomendam-se os seguintes regimes terapêuticos para a prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia antineoplásica emetizante:

Regime de quimioterapia altamente emetizante

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
--	-------	-------	-------	-------

Varuby	180 mg, por via oral; No espaço de 2 horas antes da quimioterapia	Nenhuma		
Dexametasona	20 mg, por via oral; 30 min antes da quimioterapia	8 mg duas vezes por dia, por via oral	8 mg duas vezes por dia, por via oral	8 mg duas vezes por dia, por via oral
Antagonista dos recetores 5-HT ₃	Dose padrão do antagonista dos recetores 5-HT ₃ . Para informação sobre a dosagem adequada, ver o Resumo das Características do Medicamento do antagonista dos recetores 5-HT ₃ .	Nenhuma		

Regime de quimioterapia moderadamente emetizante

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
Varuby	180 mg por via oral; No espaço de 2 horas antes da quimioterapia	Nenhuma		
Dexametasona	20 mg por via oral; 30 min antes da quimioterapia	Nenhuma		
Antagonista dos recetores 5-HT ₃	Dose padrão do antagonista dos recetores 5-HT ₃ . Para informação sobre a dosagem adequada, ver o Resumo das Características do Medicamento do antagonista dos recetores 5-HT ₃ administrado concomitantemente.	Para informação sobre a dosagem adequada, ver o Resumo das Características do Medicamento do antagonista dos recetores 5-HT ₃ administrado concomitantemente.		

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste da posologia em idosos. Estão disponíveis dados limitados para doentes a partir dos 75 anos. Varuby deve ser usado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da posologia em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Existem dados limitados sobre doentes com compromisso renal grave e não existem dados sobre doentes com doença renal em fase terminal submetidos a hemodiálise. Varuby deve ser usado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não existem dados em doentes com compromisso hepático grave. Varuby deve ser usado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de rolapitant em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com um pouco de água e podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em combinação com hipericão (ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com compromisso hepático grave

Não existem dados sobre doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). Varuby deve ser usado com precaução nestes doentes. Se não puder ser evitada a sua utilização, os doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas ao Varuby (ver secção 4.8).

Doentes com compromisso renal grave

Existem dados limitados sobre doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). Varuby deve ser usado com precaução nestes doentes. Se não puder ser evitada a sua utilização, os doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas ao Varuby (ver secção 4.8).

Interações

Varuby não é recomendado em doentes que requerem a administração crónica de indutores enzimáticos fortes (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, enzalutamida, fenitoína) ou moderados (por exemplo, efavirenz, rifabutina) (ver secção 4.5).

A segurança e eficácia de rolapitant com uso concomitante de outro antagonista dos recetores NK₁ (por exemplo, aprepitant e uma combinação de netupitant e cloridrato de palonosetron) não foram estabelecidas, pelo que a sua utilização não é recomendada (ver secção 4.5).

Lactose

Varuby contém lactose. Doentes com problemas raros hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de Varuby na farmacocinética de outras substâncias ativas

Substratos do CYP2D6

Rolapitant é um inibidor moderado do CYP2D6. A concentração plasmática aumentada de substratos do CYP2D6 pode resultar em potenciais reações adversas. Observou-se a triplicação da exposição de dextrometorfano, um substrato do CYP2D6, sete dias após uma dose única de rolapitant por via oral, podendo ainda durar mais.

Portanto, devem ser tomadas precauções quando rolapitant é combinado com medicamentos metabolizados pelo CYP2D6, nomeadamente aqueles que têm uma estreita margem terapêutica (por exemplo, propafenona, tamoxifeno, metoprolol usado na insuficiência cardíaca, tioridazina, pimozida).

Substratos de UGT1A1 e UGT2B7 (p. ex., irinotecano e morfina, respetivamente)

Rolapitant inibiu moderadamente UGT1A1 e UGT2B7 *in vitro*. Portanto, não é possível excluir as interações potenciais associadas à inibição destas enzimas UGT no intestino.

Substratos da BCRP

Rolapitant é um inibidor da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). O aumento das concentrações plasmáticas dos substratos da BCRP (por exemplo, metotrexato, irinotecano,

topotecano, mitoxantrona, rosuvastatina, sulfassalazina, doxorrubicina, bendamustina) pode resultar em potenciais reações adversas. A coadministração de uma dose única de 180 mg de rolapitant com sulfassalazina, um substrato da BCRP, resultou aproximadamente na duplicação da C_{max} e da AUC da sulfassalazina. Se a combinação não puder ser evitada, deve ser feita a monitorização clínica e biológica de reações adversas relacionadas com o medicamento concomitante. Deve ser usada a menor dose eficaz de rosuvastatina.

Substratos da P-gp

Rolapitant é um inibidor da glicoproteína-p (P-gp). Foi observado um aumento de 70 % na C_{max} e de 30 % na AUC de digoxina, um substrato de P-gp, quando administrado com uma dose única de 180 mg de rolapitant. Portanto, recomenda-se a monitorização clínica das reações adversas e, se possível, a monitorização biológica quando rolapitant é combinado com digoxina ou com outros substratos de P-gp (por exemplo, dabigatran ou colchicina) e, em particular, em doentes com compromisso renal.

Substratos de OATP1B1 e 1B3

Estudos *in vitro* sugerem que não é de esperar que rolapitant iniba o OATP1B1 em concentrações clinicamente relevantes e rolapitant não é um inibidor de OATP1B3 nas concentrações testadas até 20 μ M.

Substratos de OCT1

In vitro, rolapitant não é um inibidor de OCT1 nas concentrações testadas até 20 μ M.

Substratos do CYP3A4

In vivo, não se espera que rolapitant exiba qualquer efeito inibidor ou indutor sobre o CYP3A4. Uma dose única de 180 mg de rolapitant não revelou efeitos significativos sobre a farmacocinética do midazolam, em comparação com 3 mg de midazolam oral em monoterapêutica no Dia 1, Dia 8 e Dia 11.

Ondansetron

Rolapitant não revelou efeitos significativos sobre a farmacocinética de ondansetron intravenoso quando administrado concomitantemente com uma dose única de 180 mg de rolapitant no mesmo dia.

Dexametasona

Rolapitant não revelou efeitos significativos sobre a farmacocinética de dexametasona quando foi administrada dexametasona por via oral nos Dias 1 a 3 após uma dose única de 180 mg de rolapitant ter sido coadministrada no Dia 1.

Outros CYP

Não é de esperar nenhuma interação clinicamente significativa com os seguintes medicamentos, quando administrados com uma dose única de 180 mg de rolapitant no Dia 1 e sem rolapitant no Dia 8: repaglinida 0,25 mg (um substrato do CYP2C8), efavirenz 600 mg (um substrato do CYP2B6), tolbutamida 500 mg (um substrato do CYP2C9) ou omeprazol 40 mg (um substrato do CYP2C19).

Rolapitant não teve efeitos na farmacocinética da cafeína (um substrato do CYP1A2) quando foi administrada uma dose oral de 200 mg de cafeína com uma dose única de 180 mg de rolapitant no dia 1, e sem rolapitant no dia 8 e no dia 15.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de Varuby

Indutores enzimáticos

A administração concomitante de rifampicina, um forte indutor enzimático, diminuiu significativamente a exposição sistémica ao rolapitant e ao seu metabolito ativo. Quando foram administrados 600 mg de rifampicina uma vez por dia durante 7 dias antes e 7 dias após a administração de uma dose única de 180 mg de rolapitant, a AUC média foi reduzida em 87 % e o seu metabolito ativo em 89 %, em comparação com a administração de rolapitant em monoterapêutica.

Varuby não é recomendado em doentes que requerem a administração crónica de indutores fortes (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, fenitoína) (ver secção 4.4).

O efeito de indutores moderados (por exemplo, efavirenz, rifabutina) não está estabelecido; portanto, não é recomendado o uso de rolapitant em doentes a quem já foi administrado um indutor moderado (ver secção 4.4).

Devido ao seu forte efeito indutor, o hipericão é contraindicado com rolapitant (ver secção 4.3).

Inibidores do CYP3A4

Não se verificou nenhum efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de rolapitant quando foi administrado cetoconazol, um forte inibidor do CYP3A4, com rolapitant. A administração concomitante de 400 mg de cetoconazol uma vez por dia durante 21 dias após uma dose única de 90 mg de rolapitant, não afetou significativamente a C_{max} de rolapitant, enquanto que a AUC aumentou em 21 %. Esta interação não é considerada clinicamente relevante.

Outras interações

A segurança e eficácia de rolapitant com uso concomitante de outro antagonista dos receptores NK_1 (por exemplo, aprepitant e uma combinação de netupitant e cloridrato de palonosetron) não foram estabelecidas, pelo que a sua utilização não é recomendada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de rolapitant em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelaram efeitos teratogénicos ou embriofetais. No estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal, numa dose equivalente a metade da dose recomendada em humanos, ocorreu uma diminuição da memória em crias do sexo feminino num teste de labirinto e uma diminuição no peso corporal das crias (ver secção 5.3). Varuby não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Amamentação

Não existem dados relativos à presença de rolapitant no leite humano. Rolapitant administrado por via oral a fêmeas de rato lactantes estava presente no leite. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Varuby.

Fertilidade

Rolapitant não afetou a fertilidade nem o desempenho reprodutivo geral de ratos machos. Observou-se a diminuição do número de corpos lúteos e de locais de implantação no estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em fêmeas de rato (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Varuby sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Após a administração de rolapitant podem ocorrer tonturas e fadiga (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Mais de 4.375 doentes foram tratados com Varuby ou com um medicamento comparador em estudos clínicos de fase 1, 2 e 3. Um total de 2.798 indivíduos recebeu rolapitant por via oral em qualquer dose, incluindo 1.567 indivíduos nos estudos de NVIQ (náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia).

As reações adversas mais comuns foram fadiga (1,9 %) e dores de cabeça (1,5 %). O perfil de segurança nas extensões de múltiplos ciclos de estudos de quimioterapia altamente e moderadamente emetizante durante até 6 ciclos de quimioterapia é semelhante ao perfil observado no ciclo 1.

Lista em tabela das reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas numa análise coletiva dos estudos de quimioterapia altamente emetizante (QAE) e moderadamente emetizante (QME).

As frequências são definidas por: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecidos: não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis.

Reações adversas por classes de sistemas de órgãos			
Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Infeção micótica oral	Candidíase Candidíase oral
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia	Reação normalizada internacional aumentada Leucopenia Número de neutrófilos diminuído Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite diminuído	Desidratação Hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Insônia	Ansiedade Bruxismo
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Tonturas Atenção alterada Disgeusia Sonolência	Perturbação do equilíbrio Perturbação do movimento Síncope
Afeções do ouvido e do labirinto			Hipoacusia Acufenos
Afeções oculares			Visão turva
Cardiopatias			Frequência cardíaca aumentada
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Diarreia Dispepsia Náuseas Distensão abdominal Dor abdominal Estomatite	Mal-estar abdominal Mudança de hábitos intestinais Boca seca Doença do refluxo gastroesofágico Vômitos secos
Vasculopatias			Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Soluços	Dispneia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Alopécia Angioedema Dermatite acneiforme Xerose cutânea
Afeções musculoesqueléticas e		Mialgia	Artralgia Dorsalgia

Reações adversas por classes de sistemas de órgãos			
Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
dos tecidos conjuntivos			Fraqueza muscular Rabdomiólise
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Astenia	Perturbações da marcha

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram utilizadas doses de rolapitant até 720 mg em estudos clínicos sem quaisquer preocupações de segurança. Em caso de sobredosagem, a administração do medicamento deve ser descontinuada e deve ser administrado tratamento geral de suporte e monitorização. Devido à atividade antiemética de rolapitant, a emese induzida por um medicamento pode não ser eficaz. Não foram realizados estudos de diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antieméticos e antinauseantes, outros antieméticos, código ATC: A04AD14

Mecanismo de ação

Rolapitant é um antagonista seletivo dos recetores da substância humana P / neuroquinina 1 (NK₁).

Eficácia e segurança clínicas

Quimioterapia altamente emetizante (QAE) à base de cisplatina

Estudo 1 e Estudo 2 (QAE)

Em dois estudos clínicos controlados multicêntricos, aleatorizados, duplamente cegos, e em grupos paralelos (Estudo 1 e Estudo 2), o regime de rolapitant (180 mg de rolapitant, 10 µg/kg de granisetron intravenoso e 20 mg de dexametasona oral) foi comparado com a terapêutica de controlo (placebo, 10 µg/kg de granisetron intravenoso e 20 mg de dexametasona oral) no Dia 1 em doentes que receberam um regime de quimioterapia que incluía cisplatina ≥ 60 mg/m². Do Dia 2 ao Dia 4, os doentes receberam 8 mg de dexametasona duas vezes por dia, por via oral. Os medicamentos do estudo foram administrados antes da quimioterapia no Dia 1 com os seguintes intervalos: rolapitant (1 a 2 horas antes); granisetron e dexametasona (30 minutos antes).

Um total de 1.087 doentes foram aleatorizados para o regime rolapitant (N = 544) ou de terapêutica de controlo (N = 543) ao longo do Estudo 1 e do Estudo 2; 1.070 doentes foram incluídos na avaliação de eficácia; 37 % eram do sexo feminino e 63 % do sexo masculino. Dos 1.070 doentes, 26 % tinham mais de 65 anos de idade e 3 % mais de 75 anos de idade.

O parâmetro primário de avaliação em ambos os estudos foi a resposta completa (definida como ausência de episódios eméticos e de medicamento de resgate) na fase retardada (> 24 a 120 horas) de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Também foram avaliados os seguintes parâmetros de avaliação adicionais previamente especificados: resposta completa na fase aguda (0 a 24 horas) e na fase geral (0 a 120 horas); sem emese em cada fase de NVIQ, sem náuseas significativas em cada fase de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e tempo até à primeira emese ou ao uso de medicamento de resgate.

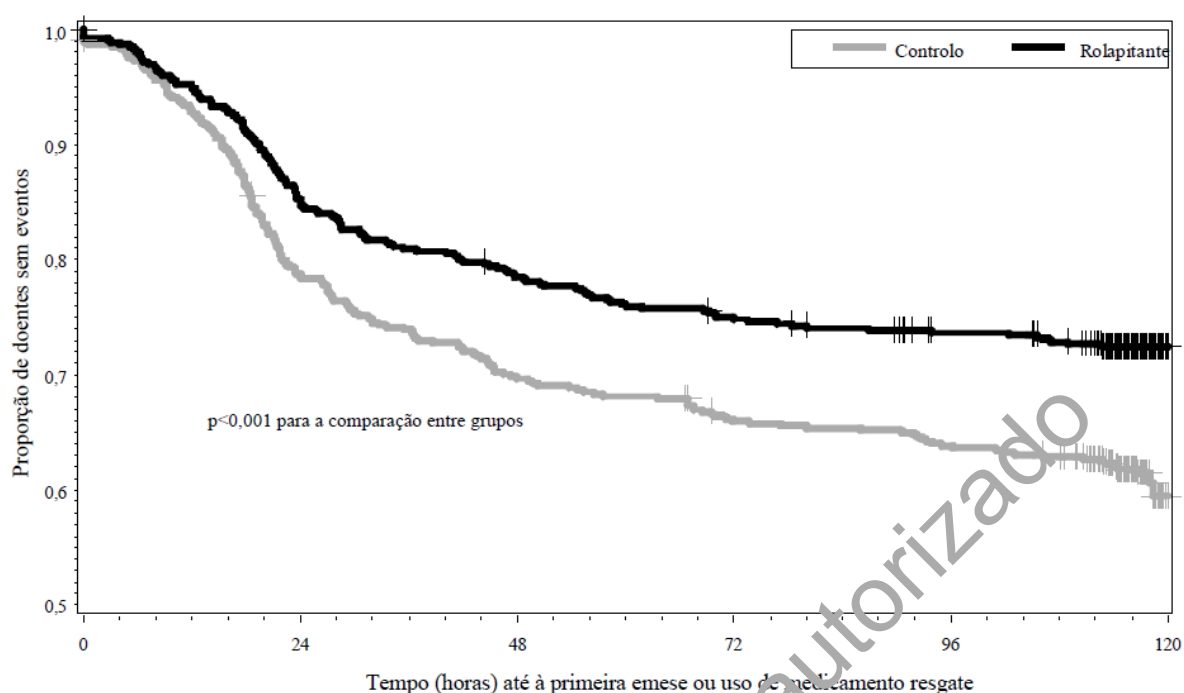
Os resultados foram avaliados para cada estudo individual e para os dois estudos combinados. O Quadro 1 abaixo mostra os resultados individuais dos Estudos 1 e 2, bem como um resumo dos principais resultados a partir da análise combinada.

Quadro 1: Proporção de doentes que receberam quimioterapia com cisplatina que responderam por grupo de tratamento e por fase (Estudos 1 e 2 - Resultados individuais da QAE)									
Parâmetros de avaliação de eficácia^a	Estudo 1 da QAE			Estudo 2 da QAE			Estudos 1 e 2 combinados		
	Rolapitant (N = 264) Taxa (%)	Controlo (N = 262) Taxa (%)	Valor P^b	Rolapitant (n = 271) Rate (%)	Controlo (N = 273) Taxa (%)	Valor P^b	Rolapitant (N = 535) Taxa (%)	Controlo (n = 535) Rate (%)	Valor P^c
Resposta completa									
Retardada	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Aguda	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Geral	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
Sem emese									
Aguda	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Retardada	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Geral	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
Sem náusea significativa									
Aguda	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Retardada	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Geral	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017
^a O parâmetro primário de avaliação foi a resposta completa na fase retardada. Fase retardada: > 24 a 120 horas após o tratamento com cisplatina; Fase aguda: 0 a 24 horas após o tratamento com cisplatina; Fase geral: 0 a 120 horas após o tratamento com cisplatina ^b Valores P não ajustados são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificados por sexo. ^c Valores P não ajustados são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificados por estudo e por sexo. N.S.=Não significativo (p> 0,05) * Não significativo após aplicação de ajuste de multiplicidade previamente especificado.									

O tempo calculado até à primeira emese na análise combinada é ilustrado pelo diagrama de Kaplan-Meier na

Figura 1.

Figura 1: Diagrama de Kaplan-Meier da percentagem de doentes sem emese ou uso de medicamento de resgate (Estudo 1 e Estudo 2 Combinados - QAE)



Quimioterapia Moderadamente Emetizante e combinações de quimioterapia com antraciclina e ciclofosfamida

Estudo 3 (OME)

No Estudo 3, um estudo clínico controlado multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e em grupos paralelos, sobre quimioterapia moderadamente emetizante, o regime de rolapitant (180 mg de rolapitant, 2 mg de granisetron oral e 20 mg de dexametasona oral) foi comparado com a terapêutica de controlo (placebo, 2 mg de granisetron oral e 20 mg de dexametasona oral) no Dia 1 em doentes que receberam um regime de quimioterapia moderadamente emetizante, que incluía 53 % de doentes a receberem uma combinação de antraciclina e ciclofosfamida (AC). Do Dia 2 ao dia 3, os doentes receberam 2 mg de granisetron uma vez por dia, por via oral. Os medicamentos do estudo foram administrados antes da quimioterapia no Dia 1 com os seguintes intervalos: rolapitant (1 a 2 horas antes); granisetron e dexametasona (30 minutos antes). Na altura em que o estudo foi concebido, os regimes de quimioterapia com AC eram considerados moderadamente emetizantes. Orientações recentes atualizaram estes regimes para altamente emetizantes. A percentagem de doentes que receberam carboplatina no Ciclo 1 foi de 30 %.

Um total de 1.369 doentes foram aleatorizados para receberem o regime de rolapitant (N = 684) ou a terapêutica de controlo (N = 685). Um total de 1.332 doentes foram incluídos na avaliação da eficácia, 80 % dos quais eram do sexo feminino e 20 % eram do sexo masculino. Destes 1.332 doentes, 28 % tinham mais de 65 anos de idade e 6 % mais de 75 anos de idade. Destes 1.332 doentes, 629 receberam quimioterapia sem AC.

O parâmetro primário de avaliação foi a resposta completa (definida como ausência de episódios eméticos e sem medicamento de resgate) na fase retardada (> 24 a 120 horas) de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Também foram avaliados os seguintes parâmetros de avaliação adicionais previamente especificados: resposta completa na fase aguda (0 a 24 horas) e na fase geral (0 a 120 horas); sem emese em cada fase de NVIQ, sem náuseas significativas em cada fase de NVIQ e tempo até à primeira emese ou ao uso de medicamento de resgate.

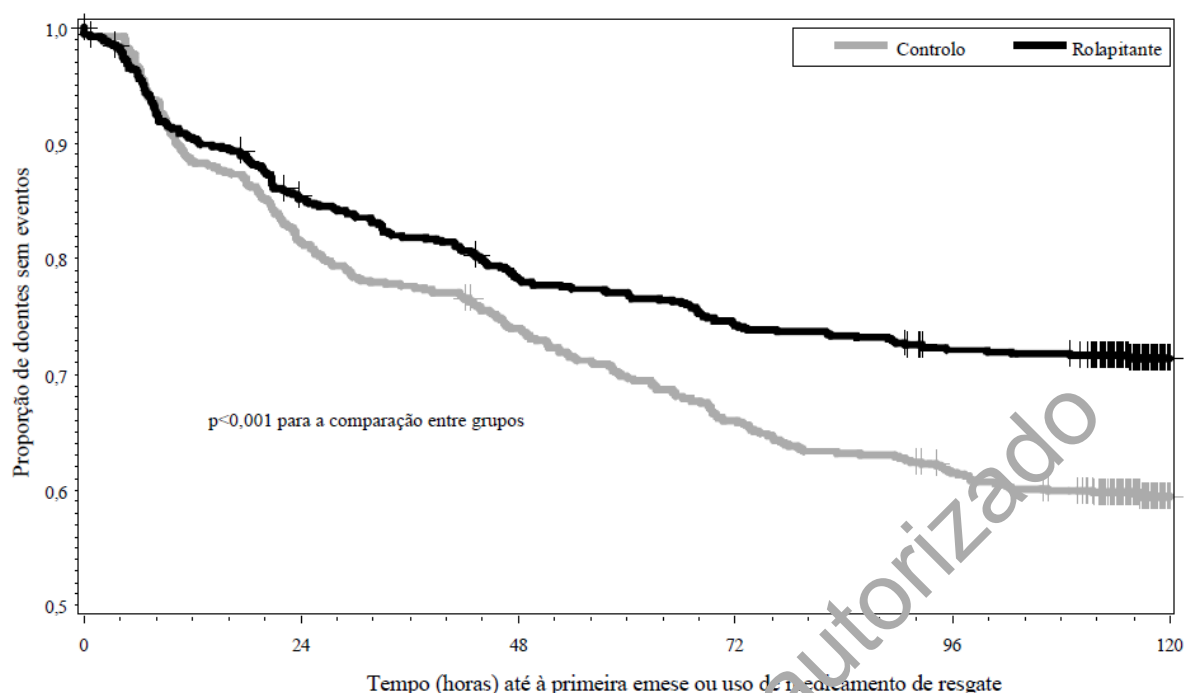
O Quadro 2 abaixo mostra um resumo dos resultados do Estudo da QME (Estudo 3). O Quadro 3 mostra um resumo dos resultados dos subconjuntos com e sem AC.

Quadro 2: Percentagem de doentes que receberam quimioterapia moderadamente emetizante que responderam por grupo e por fase			
Parâmetros de avaliação de eficácia^a	Estudo 3 – QME		
	Rolapitant (N = 666) Taxa (%)	Controlo (N = 666) Taxa (%)	Valor P^b
Resposta completa			
Retardada	71,3	61,6	< 0,001
Aguda	83,5	80,3	N.S.
Geral	68,6	57,8	< 0,001*
Sem emese			
Aguda	87,8	84,5	N.S.
Retardada	80,5	69,8	< 0,001*
Geral	78,7	65,3	< 0,001*
Sem náuseas significativas (escala visual analógica máxima < 25 mm, de 0 - 100 mm)			
Aguda	82,1	84,7	N.S.
Retardada	72,7	67,4	N.S.
Geral	70,6	66,5	N.S.
^a O parâmetro primário de avaliação foi a resposta completa na fase retardada. Fase aguda: 0 a 24 horas após regime com AC ou regime sem AC; Fase retardada: > 24 a 120 horas após regime com AC ou regime sem AC; Fase geral: 0 a 120 horas após regime com AC ou regime sem AC ^b Valores P não ajustados são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificado por sexo. N.S.=Não significativo (p> 0,05) * N. S. após ajuste de multiplicidade previamente especificado.			

Quadro 3: Percentagem de doentes que receberam quimioterapia com AC ou sem AC e que alcançaram resposta completa			
Resposta completa	Rolapitant	Controlo	Valor P^a
Sem AC	N = 322	N = 307	
Retardada	75,1	63,8	< 0,001
Aguda	90,7	84,4	0,016
Geral	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Retardada	66,9	59,6	0,047
Aguda	76,7	76,9	N.S.
Geral	62,8	54,9	0,033
^a Valores P não ajustados são obtidos a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel. N.S.=Não significativo (p> 0,05)			

O tempo calculado até à primeira emese ou uso de medicamento de resgate em doentes a receber um regime de QME é representado pelo diagrama de Kaplan-Meier na Figura 2.

Figura 2: Diagrama de Kaplan-Meier da percentagem de doentes sem emese ou uso de medicamento de resgate (Estudo 3--QME)



O impacto de náuseas e vômitos na vida diária dos doentes foi avaliado pelo Índice de Vida Funcional-Emese (FLIE). A percentagem de doentes sem impacto na vida diária foi maior no grupo de Varuby do que no grupo de controlo (QME: 73,2 % vs. 67,4 %; $p = 0,027$).

Extensão com Múltiplos Ciclos: em cada estudo, os doentes tiveram a opção de continuar numa extensão de múltiplos ciclos com até cinco ciclos adicionais de quimioterapia, recebendo o mesmo tratamento que lhes fora administrado no ciclo 1. Do Dia 6 a 8, após o início da quimioterapia, foi pedido aos doentes que relatassem se haviam tido algum episódio de vômitos, regurgitação ou náuseas que tivesse interferido com a vida diária normal. A atividade anti-emetizante do rolapitant foi mantida ao longo dos ciclos repetidos para os doentes que continuaram em cada um dos múltiplos ciclos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com rolapitant em todos os subgrupos da população pediátrica sobre prevenção de náuseas e vômitos agudos e retardados, associados a cursos iniciais e repetidos de quimioterapia baseada em cisplatina altamente emetizante e quimioterapia moderadamente emetizante (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Rolapitant exibe farmacocinética linear com aumento de exposições de uma forma proporcional à dose. Rolapitant é eliminado de forma lenta, com uma semivida terminal média de aproximadamente 7 dias. Rolapitant é eliminado principalmente por via hepatobiliar, com contributos menores da eliminação renal. Rolapitant é metabolizado pelo CYP3A4 para formar um metabolito principal ativo, o M19. Estudos *in vitro* sugerem que rolapitant não é um inibidor do CYP2E1.

Absorção

Na sequência da administração de dose única de 180 mg de rolapitant em jejum em indivíduos saudáveis, rolapitant foi mensurável no plasma entre 30 minutos e o pico de concentração plasmática (C_{max}) para o rolapitant, alcançado em cerca de 4 horas, e a C_{max} média foi de 968 ng/ml (%CV: 28 %).

Na sequência da administração de doses orais de 9 a 45 mg de rolapitant uma vez por dia, a acumulação de rolapitant foi aproximadamente cinco vezes superior.

As exposições sistémicas (C_{max} e AUC) ao rolapitant aumentaram de forma proporcional à dose quando a dose de rolapitant aumentou de 4,5 mg para 180 mg. Com um aumento da dose 4 vezes superior à dose clínica recomendada de 180 mg, a C_{max} e a AUC da rolapitant aumentaram 3,1 vezes e 3,7 vezes, respetivamente.

A biodisponibilidade absoluta de rolapitant é de aproximadamente 100 %, indicando um efeito de primeira passagem mínimo.

A administração concomitante de uma refeição rica em gorduras não afetou significativamente a farmacocinética de rolapitant após a administração de 180 mg deste medicamento.

Distribuição

Rolapitant revelou-se altamente ligado por proteínas ao plasma humano (99,8 %). O volume aparente de distribuição (V_d/F) foi de 460 l em indivíduos saudáveis, indicando uma vasta distribuição de rolapitant nos tecidos. Numa análise farmacocinética populacional de rolapitant, o V_d/F foi de 387 l em doentes oncológicos.

Biotransformação

Rolapitant é metabolizado pelo CYP3A4 para formar um metabolito principal ativo, o M19 (rolapitant hidroxilado no C4 do anel de pirrolidina). Num estudo de balanço de massa, o metabolito M19 foi o principal metabolito circulante. A formação de M19 foi retardada significativamente com a t_{max} mediana de 120 horas (intervalo: 24-168 horas) e a semivida média de M19 foi de 158 horas. A razão de exposição de M19 ao rolapitant foi de aproximadamente 50 % no plasma.

Eliminação

Na sequência de doses orais únicas (4,5 a 180 mg) de rolapitant, a semivida terminal média ($t_{1/2}$) de rolapitant variou entre 169 e 183 horas (aproximadamente 7 dias) e foi independente da dose. Numa análise farmacocinética populacional, a depuração total aparente (CL/F) de rolapitant foi de 0,96 l/hora em doentes oncológicos.

Rolapitant é eliminado principalmente por via hepatobiliar. Na sequência da administração de uma dose única de 180 mg por via oral de rolapitant [^{14}C], em média 14,2 % (intervalo de 9 % a 20 %) e 73 % (intervalo de 52 % a 89 %) da dose foram recuperados na urina e nas fezes, respetivamente, ao longo de 6 semanas. Em amostras coletivas recolhidas durante 2 semanas, 8,3 % da dose foi recuperada na urina, principalmente como metabolitos, e 37,8 % da dose foi recuperada nas fezes, principalmente como rolapitant inalterado. Na amostra coletiva de urina não foi encontrado rolapitant inalterado nem M19. Ainda estão por esclarecer quais as enzimas metabolizadoras do medicamento (e os transportadores do medicamento), além do CYP3A4, envolvidos na eliminação hepatobiliar do rolapitant.

Farmacocinética em populações especiais

Idade, sexo e raça/etnia

A análise farmacocinética da população indicou que a idade, o sexo e a raça não tiveram impacto significativo sobre a farmacocinética de Rolapitant. A informação existente sobre doentes de idade igual ou superior a 75 anos é limitada.

Compromisso hepático

Na sequência da administração de uma dose única de 180 mg de rolapitant em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh), a farmacocinética do rolapitant foi comparável à de indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de

Child-Pugh), a C_{max} média foi 25 % menor, ao passo que a AUC média de rolapitant foi semelhante à de indivíduos saudáveis. A t_{max} mediana para M19 foi retardada para 204 horas em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, em comparação com a de 168 horas em indivíduos saudáveis. A farmacocinética de Varuby não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Compromisso renal

Na análise farmacocinética populacional, a depuração da creatinina (CLcr) no início do estudo não mostrou um efeito significativo sobre a farmacocinética de rolapitant em doentes oncológicos com compromisso renal ligeiro (CLcr: 60 a 90 ml/min) ou moderado (CLcr: 30 a 60 ml/min), em comparação com doentes oncológicos com função renal normal. A informação relativa ao efeito do compromisso renal grave é não é suficiente. A farmacocinética do Varuby não foi estudada em doentes com doença renal em fase terminal necessitando de hemodiálise.

Relação entre concentração e efeito

Ocupação dos recetores NK_1

Um estudo em humanos por tomografia por emissão de positrões (PET) com rolapitant demonstrou que rolapitant atravessa a barreira hematoencefálica e ocupa os recetores cerebrais NK_1 . Foi observado um aumento dependente da dose na ocupação média dos recetores NK_1 no intervalo de doses entre 4,5 mg e 180 mg de rolapitant. Nas concentrações plasmáticas de rolapitant > 15 ng/ml e de 348 ng/ml, a ocupação dos recetores NK_1 nas regiões corticais foi de aproximadamente > 50 % e 90 %, respetivamente. Na dose de 180 mg de rolapitant, a ocupação média dos recetores NK_1 nas regiões corticais foi superior a 90 % durante pelo menos 120 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, potencial teratogénico e potencial carcinogénico.

Ainda está por esclarecer o mecanismo da diferença significativa das semividas observadas entre o rato e o macaco (6-8 h) e o ser humano (7 dias).

Rolapitant foi testado em roedores em estudos de toxicidade oral de dose repetida com uma duração de até 26 semanas, tendo sido identificados como órgãos-alvo o fígado, a tiroide, os rins, o epidídimo e o útero. Num estudo de três meses em ratos, foram observadas convulsões clónicas num único animal a 125 mg/kg/dia (aproximadamente 6 vezes a dose recomendada para humanos, com base na superfície corporal). Num estudo em macacos de um mês, foram observadas convulsões a 60 mg/kg/dia (aproximadamente 5,8 vezes a dose recomendada para humanos, com base na superfície corporal). Desconhece-se a relevância das convulsões para o ser humano.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em fêmeas de rato, o cloridrato de rolapitant numa dose oral equivalente à base livre de 9 mg/kg por dia (aproximadamente 0,5 vezes a dose recomendada para humanos, com base na superfície corporal) causou uma diminuição transitória do aumento de peso corporal materno e aumentos na incidência de perda pré-implantação e pós-implantação. Com uma dose equivalente à base livre de 4,5 mg/kg por dia (aproximadamente 0,2 vezes a dose recomendada para humanos com base na superfície corporal), houve um decréscimo no número de corpos lúteos e de locais de implantação.

Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, foi evidente a toxicidade materna com base na mortalidade e no estado moribundo, a diminuição do peso corporal e do consumo alimentar, a perda total da ninhada, o parto prolongado, a diminuição da duração da gestação e o aumento do número de inviáveis para locais de implantação com uma dose equivalente à base livre de 22,5 mg / kg por dia (cerca de 1,2 vezes a dose recomendada para humanos, com base na superfície corporal). Efeitos sobre as crias com esta dose incluíram diminuição da sobrevivência pós-natal e pesos corporais e ganho de peso corporal reduzidos, e podem estar relacionados com a toxicidade materna observada. Com uma dose maternal equivalente à base livre de 9 mg/kg de rolapitant por dia (aproximadamente

0,5 vezes a dose recomendada para humanos com base na superfície corporal), houve uma diminuição da memória em crias do sexo feminino num teste de labirinto e uma diminuição no peso corporal das crias.

Com base na avaliação do risco ambiental, rolapitant é considerado muito persistente, bioacumulativo e não prontamente biodegradável.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Amido pré-gelatinizado
Celulose microcristalina (E 460)
Povidona (K-30)
Croscarmellose sódica
Dióxido de silício coloidal
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Talco
Carmim de índigo (E 132)
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de dois comprimidos, em película de cloreto de polivinilo/policlorotrifluoroetileno/alumínio.
Embalagem de dois comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1180/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 abril 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR**

Cartão tipo carteira com dois comprimidos revestidos por película - COM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Varuby 90 mg comprimidos revestidos por película
Rolapitant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 90 mg de rolapitant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

2 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Dose única = 2 comprimidos

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1180/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

VARUBY

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Varuby 90 mg comprimidos
Rolapitant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OUTROS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Varuby 90 mg comprimidos revestidos por película

Rolapitant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Varuby e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Varuby
3. Como tomar Varuby
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Varuby
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Varuby e para que é utilizado

O que é Varuby

Varuby contém a substância ativa chamada rolapitant.

Para que é utilizado Varuby

Varuby é utilizado para ajudar a evitar que adultos com cancro se sintam enjoados (com náuseas) ou com vômitos enquanto recebem um tratamento para o cancro chamado, a quimioterapia.

Como funciona Varuby

A quimioterapia pode fazer com que o corpo liberte a “substância P”.

A substância P liga-se às células nervosas no centro do vômito no cérebro, fazendo com que se sinta enjoado ou vomite. Rolapitant, a substância ativa em Varuby, impede que a substância P se ligue a estas células nervosas, ajudando a evitar as náuseas e vômitos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Varuby

Não tome Varuby:

- se tem alergia ao rolapitant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tomar um medicamento à base de plantas chamado hipericão (*Hypericum perforatum*), utilizado para tratar a depressão e dificuldades em dormir (ver secção 2 em “Outros medicamentos e Varuby”).

Em caso de dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento se:

- tiver problemas graves no fígado ou nos rins
- precisar de tomar certos medicamentos que possam reduzir a eficácia de Varuby, como:
 - rifampicina, para tratar a tuberculose e outras infeções
 - carbamazepina, para tratar a epilepsia e dor nos nervos
 - fenobarbital, para tratar a epilepsia
 - enzalutamida, para tratar o cancro da próstata
 - fenitoína, para tratar a epilepsia
 - efavirenz, para tratar o vírus da imunodeficiência humana (VIH)
 - rifabutina, para tratar a tuberculose e outras infeções
 - outros medicamentos que contenham um antagonista dos recetores NK₁ (neuroquinina 1), como aprepitant e uma combinação de netupitant e cloridrato de palonosetron (para a prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia antineoplásica) (ver secção 2 em “Outros medicamentos e Varuby”)

Crianças e adolescentes

Varuby não deve ser tomado por crianças nem adolescentes com menos de 18 anos porque não foi estudado neste grupo.

Outros medicamentos e Varuby

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Varuby pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam. Entre eles:

- propafenona (utilizado para tratar batimentos cardíacos irregulares ou anormais)
- tamoxifeno (utilizado para tratar o cancro da mama)
- metoprolol (utilizado para tratar a tensão arterial elevada e condições cardíacas)
- tioridazina (utilizado para tratar condições psiquiátricas, como a esquizofrenia)
- pimozida (utilizado para tratar condições psiquiátricas, como a esquizofrenia)
- morfina (utilizado para tratar dor moderada a grave)
- metotrexato (utilizado para tratar o cancro, a psoríase e a artrite reumatoide)
- irinotecano (utilizado para tratar o cancro)
- topotecano (utilizado para tratar o cancro)
- mitoxantrona (utilizado para tratar o cancro)
- sulfassalazina (utilizado para tratar a doença intestinal e a artrite reumatoide)
- doxorrubicina (utilizado na quimioterapia do cancro)
- bendamustina (utilizado no tratamento de leucemia)
- digoxina (utilizado para tratar condições cardíacas)
- dabigatrano (utilizado para prevenir os coágulos sanguíneos)
- colchicina (utilizada para tratar a gota)
- medicamentos denominados "estatinas", tais como atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina e sinvastatina, utilizados no tratamento de níveis elevados de gorduras (como o colesterol) no sangue
- bosentana (utilizado para tratamento da tensão arterial elevada na artéria pulmonar)
- fexofenadina (utilizado para tratamento de sintomas de alergia)

Gravidez e amamentação

Não existem informações disponíveis sobre os efeitos deste medicamento se tomado durante a gravidez. Se estiver grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Desconhece-se se Varuby está presente no leite; por este motivo, não se recomenda a amamentação durante o tratamento com este medicamento. É importante que informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia amamentar, antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Varuby tem uma influência mínima sobre a sua capacidade de conduzir e usar máquinas. Poderá sentir tonturas ou cansaço depois de tomar este medicamento. Se isto acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas nem máquinas.

Varuby contém lactose

Cada dose (dois comprimidos) contém 230 mg de lactose. Se o seu médico lhe tiver dito que tem uma intolerância a alguns açúcares, fale com ele antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Varuby

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

- A dose recomendada é de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg). Engula os comprimidos inteiros, com um pouco de água.
- Tome os comprimidos no espaço de 2 horas antes de iniciar o ciclo de quimioterapia.
- Poderá tomar Varuby com ou sem alimentos.

Tomar Varuby antes da quimioterapia evita que vomite e se sinta enjoado. Não tome este medicamento nos dias a seguir à quimioterapia, a menos que esteja prestes a receber outro ciclo de quimioterapia. Não tome Varuby mais do que uma vez de duas em duas semanas.

Se tomar mais Varuby do que deveria

A dose habitual são dois comprimidos. Se pensa que pode ter tomado mais do que deveria, informe o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Varuby

Se se tiver esquecido de tomar a sua dose, informe o seu médico imediatamente.

Se parar de tomar Varuby

Varuby ajuda a evitar que se sinta enjoado ou vomite ou se estiver a fazer quimioterapia. Se não quiser tomar este medicamento, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro:

Efeitos secundários graves:

Raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

Se tiver sintomas de uma reação alérgica, como falta de ar súbita, inchaço dos lábios ou da língua ou alteração do paladar, inchaço da pele ou dos tecidos, ou erupção na pele súbita ou febre, ou batimentos cardíacos mais rápidos, **fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente**. Eles irão dar-lhe o tratamento adequado.

Outros efeitos secundários:

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- dores de cabeça
- prisão de ventre
- sensação de cansaço

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- músculos doridos ou dores musculares
- tonturas, dificuldade de concentração, falta de energia, sensação de sono (sonolência) ou dificuldade em dormir (insônia)
- problemas de estômago, incluindo mal-estar abdominal, acumulação de gases, náuseas, dores, indigestão e diarreia
- níveis baixos de glóbulos brancos que combatem infecções (revelado por análise sanguínea)
- infecção na boca
- feridas na boca
- diminuição do apetite
- soluços
- fraqueza

Raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- candidíase na boca ou na pele
- redução do número de plaquetas (revelada por análise sanguínea)
- aumento do risco de hemorragias
- redução de glóbulos brancos que combatem infecções (revelado por análise sanguínea)
- desidratação
- níveis baixos de magnésio no sangue (revelado por análise sanguínea)
- sensação de preocupação ou medo, desassossego
- ranger dos dentes
- perda de equilíbrio
- dificuldade de movimentação
- desmaio ou sensação de quase desmaio
- perda parcial de audição
- zumbido nos ouvidos
- vista turva
- frequência cardíaca aumentada
- mal-estar abdominal
- alteração dos hábitos intestinais
- boca seca
- refluxo gastroesofágico ou azia
- vômitos secos ou vontade de vomitar
- tensão arterial elevada
- perda de cabelo
- erupção na pele, semelhante a acne
- pele seca
- dor nas articulações
- dor nas costas
- fraqueza muscular
- fraqueza muscular, sensibilidade ou dor e, sobretudo se, ao mesmo tempo, não se sentir bem, tiver temperatura elevada ou urina escura. Isso pode ser causado por uma degradação muscular anormal (uma condição chamada rabdomiólise).
- problemas ao andar

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Varuby

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Varuby

A substância ativa é o rolapitant. Cada comprimido contém 90 mg de rolapitant.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada (ver secção 2 em “Varuby contém lactose”), amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina (E460), povidona (K-30), croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.
- Revestimento do comprimido: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, carmim de índigo (E132) e polissorbato 80.

Qual o aspeto de Varuby e conteúdo da embalagem

Os comprimidos são azuis, com “T0101” gravado de um lado e “100” do outro.

Blister de dois comprimidos, em película de cloreto de polivinilo/policlorotrifluoroetileno/alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricantes

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

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12
8448 CN Heerenvveen
Países Baixos

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Česká republika

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +45 787 74077

Deutschland

TESARO Bio GERMANY GmbH

☎ +49 308 8789661

Eesti

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Ελλάδα

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

España

TESARO Bio Spain S.L.U

☎ +34 911 147439

France

TESARO Bio France SAS

☎ +33 176 728915

Hrvatska

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Ireland

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Ísland

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Italia

TESARO Bio Italy S.r.l.

☎ +39 068 7501295

Κύπρος

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Latvija

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Luxembourg/Luxemburg

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +352 278 62096

Magyarország

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Malta

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

Nederland

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +31 207 091042

Norge

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +47 219 39680

Österreich

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +43 192 86523

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

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado