

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Varuby 90 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 90 mg de rolapitant (como clorhidrato monohidrato).

### Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 230 mg de lactosa (como monohidrato) por dosis (dos comprimidos).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos son azules, con un grabado a presión de T0101 en una cara y 100 en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de náuseas y vómitos tardíos relacionados con la quimioterapia antineoplásica muy o moderadamente emetógena en los adultos.

Varuby se administra como parte de un tratamiento asociado (ver sección 4.2).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Adultos*

Varuby se administra como parte de una pauta que consta de dexametasona y un antagonista de los receptores de la 5-HT<sub>3</sub>.

Se deben administrar 180 mg (dos comprimidos) en las dos horas anteriores al comienzo de cada ciclo de quimioterapia, pero con intervalos no inferiores a dos semanas.

No hay ninguna interacción medicamentosa entre el rolapitant y la dexametasona, por lo que no se requiere ningún ajuste de la dexametasona.

Se recomiendan las siguientes pautas para la prevención de las náuseas y los vómitos relacionados con el tratamiento emetógeno del cáncer:

#### Pauta de quimioterapia muy emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
--	-------	-------	-------	-------

Varuby	180 mg por vía oral; en las 2 horas anteriores a la quimioterapia	Ninguna		
Dexametasona	20 mg por vía oral; 30 min. antes de la quimioterapia	8 mg por vía oral dos veces al día	8 mg por vía oral dos veces al día	8 mg por vía oral dos veces al día
Antagonista de los receptores de la 5-HT <sub>3</sub>	Dosis estándar de antagonista de los receptores de la 5-HT <sub>3</sub> . Consultar en la ficha técnica la información acerca de la posología correcta del antagonista de los receptores de la 5-HT <sub>3</sub> administrado de forma concomitante.	Ninguna		

Pauta de quimioterapia moderadamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Varuby	180 mg por vía oral; En las 2 horas anteriores a la quimioterapia	Ninguna		
Dexametasona	20 mg por vía oral; 30 min. antes de la quimioterapia	Ninguna		
Antagonista de receptores de la 5-HT <sub>3</sub>	Dosis estándar de antagonista de los receptores de la 5-HT <sub>3</sub> . Consultar en la ficha técnica la información acerca de la posología correcta del antagonista de los receptores de la 5-HT <sub>3</sub> administrado de forma concomitante.	Consultar en la ficha técnica la información acerca de la posología correcta del antagonista de los receptores de la 5-HT <sub>3</sub> administrado de forma concomitante		

Poblaciones especiales

*Personas de edad avanzada (≥ 65 años)*

No es necesario ningún ajuste de la dosis para las personas de edad avanzada. Los datos disponibles en pacientes de 75 años o más son limitados. Se debe usar Varuby con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

*Disfunción renal*

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. La información sobre los pacientes con disfunción renal grave es limitada y no hay información sobre los pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis. Se debe usar Varuby con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

*Disfunción hepática*

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No hay información sobre los pacientes con disfunción hepática grave. Se debe usar Varuby con precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

*Población pediátrica*

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia del rolapitant en los niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos se deben tragar enteros, con un poco de agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En asociación con el hipérico o hierba de San Juan (ver sección 4.5).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Pacientes con disfunción hepática grave

No hay información sobre los pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 5.2). Se debe usar Varuby con precaución en estos pacientes. Si no se puede evitar el uso, se debe vigilar la aparición de reacciones adversas a Varuby en los pacientes (ver sección 4.8).

##### Pacientes con disfunción renal grave

La información sobre los pacientes con disfunción renal grave es limitada (ver sección 5.2). Se debe usar Varuby con precaución en estos pacientes. Si no se puede evitar el uso, se debe vigilar la aparición de reacciones adversas a Varuby en los pacientes (ver sección 4.8).

##### Interacciones

No se recomienda Varuby en los pacientes que precisan la administración crónica de inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, enzalutamida, fenitoína) o moderados (p. ej., efavirenz, rifabutina) (ver sección 4.5)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del rolapitant con el uso concomitante de otro antagonista de los receptores del NK<sub>1</sub> (p. ej., aprepitant y una combinación de netupitant y clorhidrato de palonosetrón) y, por lo tanto, no se recomienda su uso (ver sección 4.5).

##### Lactosa

Varuby contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efectos de Varuby en la farmacocinética de otros principios activos

###### *Sustratos del CYP2D6*

El rolapitant es un inhibidor moderado del CYP2D6. La concentración plasmática elevada de sustratos del CYP2D6 puede provocar posibles reacciones adversas. Después de 7 días de una dosis única por vía oral de rolapitant, se observó un aumento del triple de la exposición del dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, y puede durar más tiempo.

Por lo tanto, se debe tener precaución si se asocia el rolapitant a otro medicamento metabolizado por el CYP2D6, sobre todo, aquellos que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., propafenona, tamoxifeno, metoprolol usado en la insuficiencia cardíaca, tioridacina, pimocida).

###### *Sustratos de la BCRP*

El rolapitant es un inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Las concentraciones plasmáticas elevadas de sustratos de esta proteína (p. ej., metotrexato, irinotecán, topotecán, mitoxantrona, rosuvastatina, sulfasalacina, doxorubicina, bendamustina) pueden provocar posibles reacciones adversas. La administración concomitante de una dosis única de 180 mg de rolapitant con sulfasalacina, un sustrato de la BCRP, produjo un aumento de aproximadamente el doble de la C<sub>max</sub> y del AUC de la sulfasalacina. Si no se puede evitar la asociación medicamentosa, debe efectuarse una vigilancia clínica y biológica de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento concomitante. Se debe usar la dosis eficaz más baja de rosuvastatina.

### *Sustratos de la P-gp*

El rolapitant es un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). Se observó un aumento del 70 % de la  $C_{max}$  y un aumento del 30 % del AUC de la digoxina, un sustrato de la P-gp, al administrarlo con una dosis única de 180 mg de rolapitant. Por lo tanto, se recomienda una vigilancia clínica de las reacciones adversas y, si es posible, una vigilancia biológica, si se asocia el rolapitant a la digoxina o a otros sustratos de la P-gp (p. ej., dabigatrán o colchicina) y, en especial, en los pacientes con disfunción renal.

### *Sustratos del OATP1B1 y del OATP1B3*

Los estudios *in vitro* sugieren que no se prevé que el rolapitant inhiba el OATP1B1 en concentraciones de importancia clínica, mientras que se desconoce si inhibe el OATP1B3. Por lo tanto, se debe tener precaución si se asocia el rolapitant a un sustrato del OATP1B3 (p. ej., estatinas, bosentán, fexofenadina).

### *Sustratos del CYP3A4*

No se prevé que el rolapitant presente, *in vivo*, algún efecto inhibitorio o inductor sobre el CYP3A4. Una dosis única de 180 mg de rolapitant no tuvo ningún efecto importante en las propiedades farmacocinéticas del midazolam, en comparación con 3 mg de midazolam solo, por vía oral, en los días 1, 8 y 11.

### *Ondansetrón*

El rolapitant no tuvo ningún efecto importante en las propiedades farmacocinéticas del ondansetrón administrado por vía intravenosa, al administrarlo de forma concomitante con una dosis única de 180 mg de rolapitant en el mismo día.

### *Dexametasona*

El rolapitant no tuvo ningún efecto importante en las propiedades farmacocinéticas de la dexametasona al administrar dexametasona por vía oral en los días 1 a 3, después de administrar de forma concomitante una dosis única de 180 mg de rolapitant en el día 1.

### *Otros CYP*

No se prevé ninguna interacción clínicamente importante con los siguientes medicamentos al administrarlos con una dosis única de 180 mg de rolapitant en el día 1, y sin rolapitant en el día 8: 0,25 mg de repaglinida (un sustrato del CYP2C8), 600 mg de efavirenz (un sustrato del CYP2B6), 500 mg de tolbutamida (un sustrato del CYP2C9) o 40 mg de omeprazol (un sustrato del CYP2C19).

Sigue sin conocerse el potencial del rolapitant como inhibidor del CYP1A2.

## Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de Varuby

### *Inductores enzimáticos*

La administración concomitante de rifampicina, un potente inductor enzimático, disminuyó considerablemente la exposición sistémica al rolapitant y a su metabolito activo. Al administrar 600 mg de rifampicina, una vez al día, durante 7 días antes y 7 días después de la administración de una dosis única de 180 mg de rolapitant, el AUC media disminuyó un 87 %, y su metabolito activo, un 89 %, en comparación con la administración de rolapitant solo. No se recomienda administrar Varuby a los pacientes que precisan la administración crónica de inductores potentes (p. ej., rifampicina, carbamacepina, enzalutamida, fenitoína) (ver sección 4.4).

No se ha establecido el efecto de los inductores moderados (p. ej., efavirenz, rifabutina); por lo tanto, no se recomienda el uso del rolapitant en los pacientes que ya reciben un inductor moderado (ver sección 4.4).

El hipérico (hierba de San Juan), a causa de su potente efecto inductor, está contraindicado con el rolapitant (ver sección 4.3).

#### *Inhibidores del CYP3A4*

No se observó ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética del rolapitant al administrar ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, con rolapitant. La administración simultánea de 400 mg de ketoconazol, una vez al día, durante 21 días, después de una dosis única de 90 mg de rolapitant, no afectó significativamente a la  $C_{max}$  de rolapitant, si bien el AUC aumentó un 21 %. No se prevé que esto tenga importancia clínica.

#### Otras interacciones

No se ha establecido la seguridad y eficacia del rolapitant con el uso concomitante de otro antagonista de los receptores NK<sub>1</sub> (p. ej., aprepitant y una combinación de netupitant y clorhidrato de palonosetrón) y, por lo tanto, no se recomienda su uso (ver sección 4.4).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso del rolapitant en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratógenos ni embriofetales. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal, a una dosis equivalente a la mitad de la dosis recomendada para los seres humanos, hubo una disminución de la memoria en perras cachorras, en una prueba de laberinto, y una disminución del peso corporal de los cachorros (ver sección 5.3). No debe utilizarse Varuby durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario.

#### Lactancia

No hay datos sobre la presencia de rolapitant en la leche humana. El rolapitant, administrado por vía oral a ratas hembras lactantes, estaba presente en la leche. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Varuby.

#### Fertilidad

El rolapitant no afectó a la fertilidad ni al rendimiento reproductivo general de ratas macho. En el estudio de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratas hembra se observaron disminuciones de la cantidad de cuerpos lúteos y de lugares de implantación (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Varuby sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos y fatiga después de la administración de rolapitant (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Se ha tratado a más de 4.375 pacientes con Varuby o con un comparador, en estudios clínicos de fases I, II y III. Un total de 2.798 sujetos recibieron rolapitant por vía oral a cualquier dosis, incluidos 1.567 sujetos en los estudios de NVIQ (náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: fatiga (1,9 %) y cefalea (1,5 %). El perfil de seguridad en las ampliaciones de ciclos múltiples de estudios de quimioterapia muy o moderadamente emetógena de hasta 6 ciclos de quimioterapia es parecido al perfil observado en el primer ciclo.

#### Tabla de reacciones adversas

Se observaron las siguientes reacciones adversas en un análisis global de los estudios de quimioterapia muy emetógena (QME) y de quimioterapia moderadamente emetógena (QMoE).

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

<b>Reacciones adversas según el Sistema de Clasificación de Órganos</b>			
<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
Infecciones e infestaciones		Infección fúngica oral	Candidiasis Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	Proporción normalizada internacional aumentada Leucopenia Recuento disminuido de neutrófilos Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Apetito disminuido	Deshidratación Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad Bruxismo
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo Alteración de la atención Disgeusia Somnolencia	Alteración del equilibrio Trastorno del movimiento Síncope
Trastornos del oído y del laberinto			Hipoacusia Acúfenos
Trastornos oculares			Visión borrosa
Trastornos cardíacos			Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Diarrea Dispepsia Náuseas Distensión abdominal Dolor abdominal Estomatitis	Molestia abdominal Cambio del hábito intestinal Boca seca Enfermedad por reflujo gastroesofágico Arcadas
Trastornos vasculares			Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo	Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Alopecia Angioedema Dermatitis acneiforme Piel seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	Artralgia Dolor de espalda Pérdida de fuerza muscular Rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia	Alteración de la marcha

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Se han usado dosis de rolapitant de hasta 720 mg en estudios clínicos, sin ningún problema para la seguridad. En caso de sobredosis, se debe retirar el medicamento, y se debe administrar tratamiento de apoyo y hacer vigilancia. A causa de la actividad antiemética del rolapitant, la emesis inducida con un medicamento tal vez no sea eficaz. No se han hecho estudios de diálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antieméticos y antinauseosos, otros antieméticos, código ATC: A04AD14

#### Mecanismo de acción

El rolapitant es un antagonista selectivo de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) humana.

#### Eficacia clínica y seguridad

*Quimioterapia muy emetógena (QME), basada en cisplatino*

#### Estudios 1 y 2 (QME)

En dos estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento, con grupos paralelos y controlados (estudios 1 y 2), se comparó la pauta de tratamiento con rolapitant (180 mg de rolapitant, 10 µg/kg de granisetron por vía intravenosa y 20 mg de dexametasona por vía oral) con un tratamiento control (placebo, 10 µg/kg de granisetron por vía intravenosa y 20 mg de dexametasona por vía oral) en el día 1, en los pacientes que recibieron una pauta de quimioterapia que contenía  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. En los días 2 a 4, los pacientes recibieron 8 mg, dos veces al día, de dexametasona por vía oral. Los medicamentos del estudio se administraron antes de la quimioterapia en el día 1, en los siguientes intervalos: rolapitant (1 a 2 horas antes); granisetron y dexametasona (30 minutos antes).

Se asignó aleatoriamente a un total de 1.087 pacientes para recibir la pauta de rolapitant (n = 544) o el tratamiento control (n = 543) en los estudios 1 y 2; se incluyó a 1.070 pacientes en la evaluación de la eficacia, de los que el 37 % eran mujeres, y el 63 %, varones. De los 1.070 pacientes, el 26 % tenían más de 65 años, y el 3 %, más de 75.

La variable principal en ambos estudios fue la respuesta completa (definida como la ausencia de episodios eméticos y la ausencia de medicamentos de profilaxis anticitotóxica o «de rescate») en la fase tardía (> 24 a 120 horas) de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Se evaluaron también otras variables especificadas previamente: la respuesta completa en la fase aguda (0 a 24 horas) y en la fase global (0 a 120 horas); la ausencia de emesis en cada fase de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, la ausencia de náuseas importantes en cada una de estas fases, y el tiempo hasta la primera emesis o uso de medicamentos de profilaxis anticitotóxica.

Se evaluaron los resultados de cada uno de los estudios por separado y de los dos estudios combinados. En la tabla 1, a continuación, se presentan los resultados separados de los estudios 1 y 2, así como el resumen de los resultados principales, procedentes del análisis combinado.

**Tabla 1. Proporción de pacientes que respondieron a la quimioterapia con cisplatino, clasificados por grupo y por fase de tratamiento (estudios 1 y 2, resultados separados de quimioterapia muy emetógena)**

Variables de la eficacia <sup>a</sup>	QME; estudio 1			QME; estudio 2			Estudios 1 y 2 combinados		
	Rolapitant (n = 264) Tasa (%)	Control (n = 262) Tasa (%)	Valor de p <sup>b</sup>	Rolapitant (n = 271) Tasa (%)	Control (n = 273) Tasa (%)	Valor de p <sup>b</sup>	Rolapitant (n = 535) Tasa (%)	Control (n = 535) Tasa (%)	Valor de p <sup>c</sup>
<b>Respuesta completa</b>									
Tardía	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
Global	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	n.s.	68,8	58,5	< 0,001
<b>Ausencia de emesis</b>									
Aguda	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	n.s.	86,0	78,9	0,002
Tardía	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Global	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	n.s.	73,1	61,7	< 0,001
<b>Ausencia de náuseas apreciables</b>									
Aguda	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	n.s.	88,2	82,6	0,009
Tardía	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	n.s.	74,0	66,9	0,011
Global	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	n.s.	72,1	65,4	0,017

<sup>a</sup> La variable principal fue la respuesta completa en la fase tardía. Fase tardía: > 24 a 120 horas después del tratamiento con cisplatino; fase aguda: 0 a 24 horas después del tratamiento con cisplatino; fase global: 0 a 120 horas después del tratamiento con cisplatino.

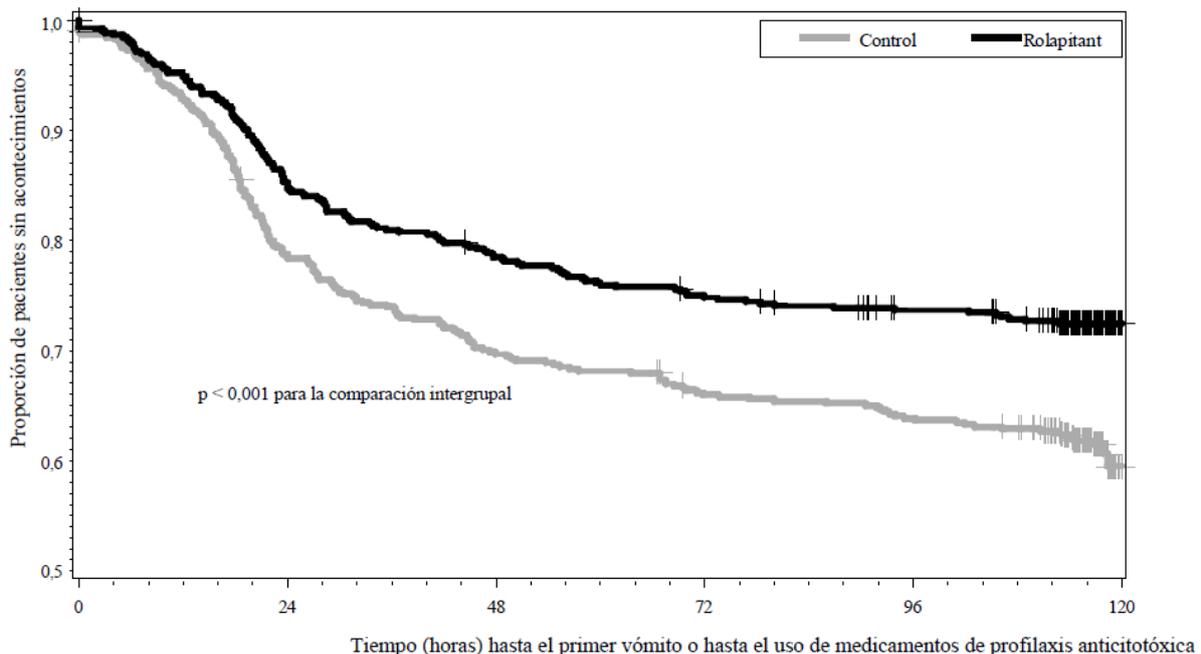
<sup>b</sup> Los valores de p no ajustados se obtienen a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por sexo.

<sup>c</sup> Los valores de p no ajustados se obtienen a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por estudio y por sexo. n.s. = no significativo (p > 0,05).

\*No significativo después de aplicar el ajuste pre especificado por multiplicidad.

El tiempo estimado hasta la primera emesis en el análisis combinado se ilustra mediante el gráfico de Kaplan-Meier, en la Figura 1.

**Figura 1:** Gráfico de Kaplan-Meier de las proporciones de pacientes sin emesis o uso de medicamentos de profilaxis anticitotóxica (estudios 1 y 2 combinados, QME).



*Quimioterapia moderadamente emetógena y quimioterapia asociada de antraciclina y ciclofosfamida*

### Estudio 3 (QMoE)

En el estudio 3, un estudio clínico, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, con grupos paralelos, controlado, sobre quimioterapia moderadamente emetógena, la pauta de tratamiento con rolapitant (180 mg de rolapitant, 2 mg de granisetron por vía oral y 20 mg de dexametasona por vía oral) se comparó con un tratamiento control (placebo, 2 mg de granisetron por vía oral y 20 mg de dexametasona por vía oral) en el día 1 en pacientes que recibieron una pauta de quimioterapia moderadamente emetógena, de los cuales el 53 % recibieron una asociación de antraciclina y ciclofosfamida (AC). En los días 2 a 3, los pacientes recibieron 2 mg, una vez al día, de granisetron por vía oral. Los medicamentos del estudio se administraron antes de la quimioterapia en el día 1, en los siguientes intervalos: rolapitant (1 a 2 horas antes); granisetron y dexametasona (30 minutos antes). En el momento del diseño del estudio, las pautas de quimioterapia que contenía antraciclina y ciclofosfamida se consideraron moderadamente emetógenas. Las directrices recientes han actualizado estas pautas como muy emetógenas. El porcentaje de los pacientes que recibieron carboplatino en el primer ciclo fue del 30 %.

Se aleatorizó a un total de 1.369 pacientes para recibir la pauta con rolapitant (n = 684) o tratamiento control (n = 685). Se incluyó a un total de 1.332 pacientes en la evaluación de la eficacia; el 80 % eran mujeres, y el 20 %, varones. De estos 1.332 pacientes, el 28 % tenían más de 65 años, y el 6 %, más de 75. De los 1.332 pacientes, 629 recibieron quimioterapia sin antraciclina ni ciclofosfamida.

La variable principal fue la respuesta completa (definida como la ausencia de episodios eméticos y la ausencia de medicamentos de profilaxis anticitotóxica) en la fase tardía (> 24 a 120 horas) de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Se evaluaron también otras variables especificadas previamente: la respuesta completa en la fase aguda (0 a 24 horas) y en la fase global (0 a 120 horas); la ausencia de emesis en cada fase de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, la ausencia de náuseas apreciables en cada una de estas fases, y tiempo hasta la primera emesis o uso de medicamentos de profilaxis anticitotóxica.

En la tabla 2, a continuación, se presenta un resumen de los resultados del estudio de quimioterapia moderadamente emetógena (estudio 3). En la tabla 3 se presenta un resumen de los resultados de los subgrupos que recibieron quimioterapia con o sin antraciclina y ciclofosfamida.

<b>Tabla 2. Proporción de pacientes que respondieron a la quimioterapia moderadamente emetógena, clasificados por grupo y por fase de tratamiento.</b>			
	<b>Estudio 3 (QMoE)</b>		
	<b>Rolapitant (n = 666) Tasa (%)</b>	<b>Control (n = 666) Tasa (%)</b>	<b>Valor de p<sup>b</sup></b>
<b>Variables de la eficacia<sup>a</sup></b>			
<b>Respuesta completa</b>			
Tardía	71,3	61,6	< 0,001
Aguda	83,5	80,3	n.s.
Global	68,6	57,8	< 0,001*
<b>Ausencia de emesis</b>			
Aguda	87,8	84,5	n.s.
Tardía	80,5	69,8	< 0,001*
Global	78,7	65,3	< 0,001*
<b>Ausencia de náuseas significativas (EVA máxima, &lt; 25 en una escala del 0 al 100)</b>			
Aguda	82,1	84,7	n.s.
Tardía	72,7	69,4	n.s.
Global	70,6	66,5	n.s.

**Tabla 2. Proporción de pacientes que respondieron a la quimioterapia moderadamente emetógena, clasificados por grupo y por fase de tratamiento.**

Estudio 3 (QMoE)	
<sup>a</sup> La variable principal era la respuesta completa en la fase tardía. Fase aguda: 0 a 24 horas después de pauta con AC (antraciclina-ciclofosfamida) o sin AC; fase tardía: > 24 a 120 horas después de pauta con AC o sin AC; fase global: 0 a 120 horas después de pauta con AC o sin AC. <sup>b</sup> Los valores de <i>p</i> no ajustados se obtienen a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por sexo. n.s. = no significativo ( <i>p</i> > 0,05). *n.s. después de aplicar el ajuste pre especificado por multiplicidad.	

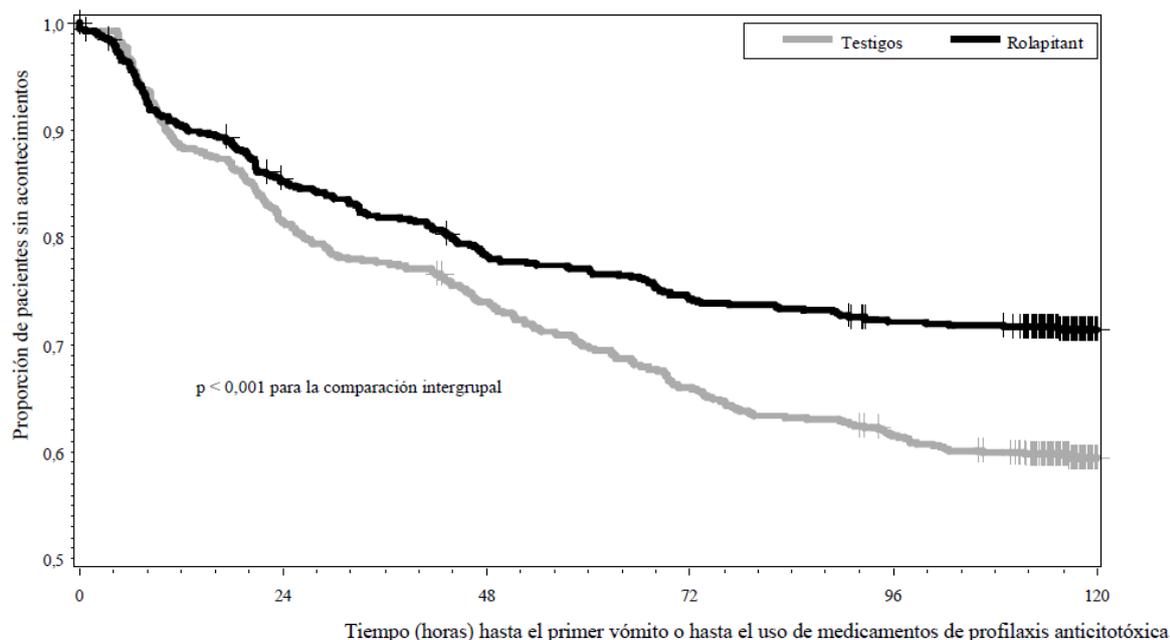
**Tabla 3. Proporción de pacientes que recibieron quimioterapia que contenía antraciclina y ciclofosfamida (AC) o sin AC, y que lograron una respuesta completa.**

Respuesta completa	Rolapitant	Control	Valor de <i>p</i> <sup>a</sup>
<b>Sin AC</b>	<b>n = 322</b>	<b>n = 307</b>	
Tardía	76,1	63,8	< 0,001
Aguda	90,7	84,4	0,016
Global	74,8	61,2	< 0,001
<b>AC</b>	<b>n = 344</b>	<b>n = 359</b>	
Tardía	66,9	59,6	0,047
Aguda	76,7	76,9	n.s.
Global	62,8	54,9	0,033

<sup>a</sup> Los valores de *p* no ajustados se obtienen a partir de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.  
 n.s. = no significativo (*p* > 0,05).

El tiempo estimado hasta la primera emesis o uso de medicamento de profilaxis anticitotóxica en los pacientes que recibieron una pauta de quimioterapia moderadamente emetógena se ilustra mediante el gráfico de Kaplan-Meier, en la Figura 2.

**Figura 2:** Gráfico de Kaplan-Meier de las proporciones de pacientes sin emesis o uso de medicamentos de profilaxis anticitotóxica (estudio 3, QMoE).



Se evaluó la repercusión de las náuseas y los vómitos en las vidas cotidianas de los pacientes con el uso del índice funcional de vida para la emesis (*Functional Living Index-Emesis, FLIE*). La proporción

de pacientes sin repercusión en su vida cotidiana fue más alta en el grupo que recibió Varubiy que en el grupo control (QMoE: 73,2 % frente al 67,4 %;  $p = 0,027$ ).

*Ampliación de ciclos múltiples:* En cada estudio, los pacientes tenían la opción de continuar con una ampliación del tratamiento con ciclos múltiples de quimioterapia –hasta cinco ciclos–, recibiendo el mismo tratamiento que el que se les asignó en el primer ciclo. En los días 6 a 8 después del comienzo de la quimioterapia, se pidió a los pacientes que recordaran si habían tenido algún episodio de vómitos, arcadas o náuseas que hubiera interferido con su vida cotidiana. La actividad antiemética del rolapitant se mantuvo durante los ciclos repetidos en aquellos pacientes que continuaron en cada uno de los ciclos múltiples.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con rolapitant en todos los grupos de la población pediátrica en prevención de náuseas y vómitos, agudos y tardíos, relacionados con ciclos iniciales y repetidos de quimioterapia con cisplatino (muy emetógeno) para el cáncer y con tratamiento moderadamente emetógeno para el cáncer (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El rolapitant presenta una farmacocinética lineal, con aumentos de las exposiciones proporcionales a la dosis. El rolapitant se elimina lentamente, con una semivida terminal media de aproximadamente 7 días. Este medicamento se elimina principalmente por la vía hepatobiliar, y en menor grado, por la vía renal. El rolapitant es metabolizado por el CYP3A4 para formar un metabolito activo importante, el M19. Los estudios *in vitro* sugieren que el rolapitant no es un inhibidor del CYP2E1.

### Absorción

Después de la administración de una dosis única de 180 mg de rolapitant, en ayunas, a sujetos sanos, se pudo determinar el rolapitant en el plasma al cabo de 30 minutos. La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) del rolapitant se alcanzó en aproximadamente 4 horas, siendo la  $C_{max}$  media de 968 ng/ml (%CV: 28 %). Después de varias dosis de rolapitant por vía oral, de 9 a 45 mg, una vez al día, la acumulación del medicamento fue de aproximadamente el quintuple.

Las exposiciones sistémicas ( $C_{max}$  y AUC) al rolapitant aumentaron de manera proporcional a la dosis, cuando la dosis de rolapitant aumentó de 4,5 a 180 mg. Con un aumento del cuádruple de la dosis en relación con la dosis clínica recomendada de 180 mg, la  $C_{max}$  del rolapitant aumentó 3,1 veces, y el AUC, 3,7 veces.

La biodisponibilidad absoluta del rolapitant es de aproximadamente el 100 %, lo que indica un mínimo efecto de primer paso.

La administración concomitante de una comida rica en grasas no afectó de manera importante a la farmacocinética del rolapitant, después de la administración de 180 mg del medicamento.

### Distribución

El rolapitant se unió rápidamente a las proteínas en el plasma humano (99,8 %). El volumen aparente de distribución ( $V_d/F$ ) fue de 460 litros en los sujetos sanos, lo que indica una amplia distribución tisular del medicamento. En un análisis farmacocinético poblacional de rolapitant, el  $V_d/F$  fue de 387 litros en pacientes con cáncer.

### Biotransformación

El rolapitant es metabolizado por el CYP3A4, para formar un metabolito activo principal, el M19 (rolapitant hidroxilado en la posición C4 de la pirrolidina). En un estudio de equilibrio de masas, el metabolito M19 fue el principal metabolito circulante. La formación de M19 se retrasó de manera importante con la mediana de  $t_{max}$  de 120 horas (límites: 24 y 168 horas) y la semivida media del M19 fue de 158 horas. El cociente de exposición de M19/rolapitant fue de aproximadamente el 50 % en el plasma.

### Eliminación

Después de dosis únicas por vía oral (4,5 a 180 mg) de rolapitant, la semivida terminal media ( $t_{1/2}$ ) del rolapitant osciló entre 169 y 183 horas (aproximadamente 7 días) y fue independiente de la dosis. En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento total aparente (CL/F) del rolapitant fue de 0,96 l/h en pacientes con cáncer.

El rolapitant se elimina principalmente por la vía hepatobiliar. Después de la administración de una dosis única, por vía oral, de 180 mg de [<sup>14</sup>C]-rolapitant, se recuperó, en promedio, el 14,2 % (límites: 9 % y 20 %) y el 73 % (límites: 52 % y 89 %) de la dosis en la orina y en las heces, respectivamente, durante 6 semanas. En muestras agrupadas, recogidas durante dos semanas, se recuperó el 8,3 % de la dosis en la orina, principalmente en forma de metabolitos, y se recuperó el 37,8 % de la dosis en las heces, principalmente como rolapitant inalterado. No se encontraron rolapitant inalterado ni M19 en la muestra agrupada de orina. Sigue sin esclarecerse cuáles son las enzimas metabolizadoras (y los transportadores) de medicamentos, aparte del CYP3A4, implicados en la eliminación hepatobiliar del rolapitant.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Edad, sexo y raza o grupo étnico*

Los análisis farmacocinéticos en la población indicaron que la edad, el sexo y la raza no tuvieron una repercusión importante en las propiedades farmacocinéticas de Varuby. Los datos en los pacientes mayores de 75 años son limitados.

#### *Disfunción hepática*

Después de la administración de una dosis única de 180 mg de rolapitant a pacientes con disfunción hepática (clase A de Child-Pugh), las propiedades farmacocinéticas del rolapitant fueron equiparables a las de los sujetos sanos. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la  $C_{max}$  media fue un 25 % más baja, mientras que el AUC del rolapitant fue parecida a la de los sujetos sanos. La mediana de la  $t_{max}$  del metabolito M19 se retrasó a 204 horas en los pacientes que padecían disfunción hepática leve o moderada, en comparación con 168 horas en los sujetos sanos. No se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de Varuby en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### *Disfunción renal*

En análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina (CLcr) al inicio no mostró ningún efecto significativo en las propiedades farmacocinéticas del rolapitant en los pacientes con cáncer y con una disfunción renal leve (CLcr: 60 a 90 ml/min) o moderada (CLcr: 30 a 60 ml/min), en comparación con los pacientes con cáncer y con una función renal normal. La información relativa a la disfunción renal grave es insuficiente. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de Varuby en pacientes con nefropatía terminal que precisaban hemodiálisis.

### Relación entre la concentración y el efecto

#### *Ocupación de los receptores $K_1$*

Un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET), de rolapitant, en seres humanos, demostró que este medicamento atraviesa la barrera hematoencefálica y ocupa los receptores  $NK_1$  cerebrales. Se observó un aumento dependiente de la dosis de la ocupación media de receptores  $NK_1$ , dentro del intervalo de dosis de 4,5 a 180 mg de rolapitant. A concentraciones plasmáticas de rolapitant de > 15 ng/ml y 348 ng/ml, las ocupaciones de receptores  $NK_1$  en las regiones corticales fueron de

aproximadamente > 50 % y 90 %, respectivamente. A la dosis de 180 mg de rolapitant, la ocupación media de receptores NK<sub>1</sub> en las regiones corticales fue superior al 90 % durante al menos 120 horas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial teratógeno y potencial carcinógeno.

No se ha esclarecido el mecanismo por el cual existe una diferencia tan significativa entre las semividas observadas en ratas y monos (6 a 8 horas) y los seres humanos (7 días).

Utilizando dosis repetidas de rolapitant en estudios de toxicidad oral en roedores con una duración máxima de 26 semanas se identificaron como órganos diana el hígado, la glándula tiroidea, los riñones, el epidídimo y el útero. En un estudio de tres meses de duración en ratas, se observaron convulsiones clónicas en un único animal a 125 mg/kg por día (aproximadamente 6 veces la dosis recomendada para seres humanos según el área de superficie corporal). En un estudio de un mes de duración en monos, se observaron convulsiones a 60 mg/kg por día (aproximadamente 5,8 veces la dosis recomendada para seres humanos según el área de superficie corporal). Se desconoce la importancia de las convulsiones en los seres humanos.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembras, el clorhidrato de rolapitant, a una dosis oral equivalente a 9 mg/kg por día de base libre (aproximadamente 0,5 veces la dosis recomendada para el ser humano, según la superficie corporal), causó una disminución transitoria del aumento de peso corporal materno y aumentos de la incidencia de pérdida preimplantación y posimplantación. A una dosis equivalente a 4,5 mg/kg por día de base libre (aproximadamente 0,2 veces la dosis recomendada para el ser humano, según la superficie corporal), hubo disminuciones de la cantidad de cuerpos lúteos y lugares de implantación.

En un estudio en ratas, de desarrollo prenatal y posnatal, se evidenció toxicidad materna, de acuerdo con la condición de mortalidad o moribundo, la disminución del peso corporal y el consumo de alimentos, la pérdida total de la camada, el parto prolongado, la disminución de la duración de la gestación y el aumento de la cantidad de lugares de implantación no representados, a una dosis equivalente a 22,5 mg/kg por día de base libre (aproximadamente 1,2 veces la dosis recomendada para el ser humano, según la superficie corporal). Los efectos en las crías a esta dosis consistieron en disminución de la supervivencia posnatal, y disminución de los pesos corporales y del aumento del peso corporal, y pueden guardar relación con la toxicidad materna observada. A una dosis materna equivalente a 9 mg/kg por día de base libre de rolapitant (aproximadamente 0,5 veces la dosis recomendada para el ser humano, según la superficie corporal), hubo una disminución de la memoria de las cachorras, en la prueba del laberinto, y una disminución del peso corporal de los cachorros.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de los comprimidos

Lactosa monohidrato  
Almidón pregelatinizado  
Celulosa microcristalina (E 460)  
Povidona (K-30)  
Croscarmelosa sódica  
Dióxido de silicio coloidal  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento de los comprimidos

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E 171)  
Macrogol  
Talco  
Carmín de índigo (E 132)  
Polisorbato 80

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster con pares de comprimidos, de cloruro de polivinilo / policlorotrifluoroetileno / papel de aluminio.

Tamaño del envase: dos comprimidos.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

TESARO UK LIMITED  
55 Baker Street  
London W1U 7EU  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1180/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**Blíster que contiene 2 comprimidos recubiertos con película – CON BLUE BOX**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Varuby 90 mg comprimidos recubiertos con película  
Rolapitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 90 mg de rolapitant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa. **Ver más información en el prospecto.**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

2 comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Dosis única = 2 comprimidos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

**CAD**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

TESARO UK LIMITED  
55 Baker Street  
London W1U 7EU  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1180/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

VARUBY

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Varuby 90 mg comprimidos  
Rolapitant

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

TESARO UK Ltd.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el paciente

### Varuby 90 mg comprimidos recubiertos con película Rolapitant

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Varuby y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Varuby
3. Cómo tomar Varuby
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Varuby
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Varuby y para qué se utiliza

##### Qué es Varuby

Varuby contiene el principio activo rolapitant.

##### Para qué se utiliza Varuby

Varuby se utiliza para ayudar a prevenir que los pacientes adultos con cáncer sientan náuseas o vomiten mientras reciben quimioterapia como tratamiento para el cáncer.

##### Cómo actúa Varuby

La quimioterapia puede hacer que el organismo libere la “sustancia P”.

La sustancia P se fija a las células nerviosas del centro del vómito en el cerebro, lo que hace que uno sienta náuseas o vomite. El rolapitant, el principio activo de Varuby, impide que la sustancia P se fije a estas células nerviosas, ayudando así a prevenir las náuseas y los vómitos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Varuby

##### No tome Varuby:

- si es alérgico al rolapitant o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si toma un medicamento a base de plantas llamado hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que se utiliza para tratar la depresión y la dificultad para dormir (ver sección 2, “Otros medicamentos y Varuby”).

Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Varuby si:

- tiene problemas hepáticos o renales graves;
- tiene que tomar ciertos medicamentos que pueden disminuir la eficacia de Varuby, tales como:
  - rifampicina, para tratar la tuberculosis y otras infecciones;
  - carbamacepina, para tratar la epilepsia y el dolor nervioso;
  - fenobarbital, para tratar la epilepsia;
  - enzalutamida, para tratar el cáncer de próstata;
  - fenitoína, para tratar la epilepsia;
  - efavirenz, para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH);
  - rifabutina, para tratar la tuberculosis y otras infecciones;
  - otros medicamentos que contienen un antagonista del NK<sub>1</sub>, como aprepitant y una combinación de netupitant y clorhidrato de palonosetrón (para evitar las náuseas y los vómitos relacionados con la quimioterapia del cáncer) (ver sección 2, “Otros medicamentos y Varuby”).

### **Niños y adolescentes**

Los niños y los adolescentes menores de 18 años no deben tomar Varuby porque no se ha estudiado este medicamento en este grupo.

### **Otros medicamentos y Varuby**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Varuby puede afectar a la acción de otros medicamentos. Estos medicamentos pueden ser:

- propafenona (usada para tratar el ritmo irregular o anormal del corazón);
- tamoxifeno (usado para tratar el cáncer de mama);
- metoprolol (usado para tratar la hipertensión arterial y las enfermedades cardíacas);
- tioridacina (usada para tratar las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia);
- pimocida (usada para tratar las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia);
- metotrexato (usado para tratar el cáncer, la psoriasis y la artritis reumatoide);
- irinotecán (usado para tratar el cáncer);
- topotecán (usado para tratar el cáncer);
- mitoxantrona (usada para tratar el cáncer);
- sulfasalazina (usada para tratar la enfermedad intestinal y la artritis reumatoide);
- doxorubicina (usada en la quimioterapia del cáncer);
- bendamustina (usada en el tratamiento de la leucemia);
- digoxina (usada para tratar las enfermedades cardíacas);
- dabigatrán (usada para prevenir la formación de coágulos en la sangre);
- colchicina (usada para tratar la gota);
- los medicamentos llamados «estatinas», como la atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y simvastatina, que se usan en el tratamiento de las concentraciones altas de grasas (como el colesterol) en la sangre;
- bosentán (usado para tratar la hipertensión arterial pulmonar);
- fexofenadina (usada para tratar los síntomas de alergia).

### **Embarazo y lactancia**

No existe información sobre los efectos de este medicamento si se toma durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si Varuby pasa a la leche; por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con este medicamento. Es importante que informe a su médico si está dando lactancia materna o si piensa dar lactancia materna antes de tomar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Varuby sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede sentirse mareado o cansado después de tomar este medicamento. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

### **Varuby contiene lactosa**

Cada dosis (dos comprimidos) contiene 230 mg de lactosa. Si su médico le ha informado de que tiene intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con él antes de empezar a tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Varuby**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Qué cantidad hay que tomar**

- La dosis recomendada es de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg). Trague los comprimidos enteros, con algo de agua.
- Tome dos comprimidos en el intervalo de dos horas antes de empezar su ciclo de quimioterapia.
- Puede tomar Varuby con o sin alimentos.

Tomar Varuby antes de la quimioterapia evita la aparición de náuseas y vómitos. No tome este medicamento en los días posteriores a la quimioterapia, a menos que esté a punto de empezar otro ciclo de quimioterapia. No tome Varuby más de una vez cada dos semanas.

#### **Si toma más Varuby del que debe**

La dosis habitual es de dos comprimidos. Si cree que ha tomado más de lo que debe, informe inmediatamente a su médico.

#### **Si olvidó tomar Varuby**

Si ha olvidado tomar una dosis, informe inmediatamente a su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Varuby**

Varuby ayuda a evitar las náuseas y los vómitos cuando recibe quimioterapia. Si no desea tomar este medicamento, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

#### **Efectos adversos graves:**

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

Si tiene síntomas de una reacción alérgica, como dificultad repentina para respirar, inflamación de los labios o de la lengua, cambios en el gusto, inflamación de la piel o los tejidos, erupción cutánea, fiebre súbita o latidos del corazón más rápidos, **informe inmediatamente a su médico o enfermero**. Ellos le darán el tratamiento adecuado.

#### **Otros efectos adversos:**

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dolor de cabeza;
- estreñimiento;
- sensación de cansancio.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- músculos doloridos;
- sensación de mareo, dificultad para concentrarse, carencia de energía, sensación de sueño (somnolencia) o dificultad para dormir (insomnio);
- problemas de estómago, como molestia estomacal, meteorismo, náuseas, dolor, indigestión y diarrea;
- disminución de la cantidad de glóbulos blancos que luchan contra las infecciones (se ve en los análisis de sangre);
- infección en la boca;
- llagas en la boca;
- disminución del apetito;
- hipo;
- debilidad.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- candidiasis en la boca o la piel;
- disminución de la cantidad de plaquetas (se ve en los análisis de sangre);
- aumento del riesgo de sangrado;
- disminución de los glóbulos blancos que luchan contra las infecciones (se ve en los análisis de sangre);
- deshidratación;
- concentraciones bajas de magnesio en la sangre (se ve en los análisis de sangre);
- sensación de preocupación o miedo, inquietud;
- rechinar de dientes;
- pérdida del equilibrio;
- dificultad para moverse;
- mareos o sensación de casi desmayarse;
- pérdida parcial de la audición;
- zumbidos en los oídos;
- visión borrosa;
- aumento de la frecuencia cardíaca;
- molestia en el estómago;
- cambio de los hábitos intestinales;
- boca seca;
- reflujo ácido o ardor de estómago;
- arcadas o sensación de náuseas;
- aumento de la tensión arterial;
- pérdida del cabello;
- erupción cutánea, parecida al acné;
- piel seca;
- dolor en las articulaciones;
- dolor de espalda;
- debilidad muscular;
- debilidad, sensibilidad o dolor muscular, especialmente si al mismo tiempo se siente mal, tiene fiebre o su orina es de color oscuro. Esto se puede deber a una destrucción muscular anormal (una enfermedad llamada rabdomiólisis);
- problemas para caminar.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Varuby

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de ‘CAD’ o ‘EXP’ La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Varuby

El principio activo es rolapitant. Cada comprimido contiene 90 mg de rolapitant.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato (ver sección 2, “Varuby contiene lactosa”), almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina (E 460), povidona (K-30), croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
- Cubierta pelicular: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, carmín de índigo (E 132) y polisorbato 80.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos son azules, con un grabado a presión de T0101 en una cara y 100 en la otra.

Envase de dos comprimidos, en un blíster con pares de comprimidos, de cloruro de polivinilo / policlorotrifluoroetileno / papel de aluminio.

### Titular de la autorización de comercialización

TESARO UK LIMITED

55 Baker Street

London W1U 7EU

Reino Unido

### Responsables de la fabricación

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Appelhof 13

8465 RX Oudehaske

Países Bajos

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12

8448 CN Heerenveen

Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### België/Belgique/Belgien

TESARO UK Limited

☎ +44 (0) 1753 910398

### Lietuva

TESARO UK Limited

☎ +44 (0) 1753 910398

### България

TESARO UK Limited

### Luxembourg/Luxemburg

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Česká republika**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Danmark**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Deutschland**

TESARO Bio GERMANY GmbH

0800 664 7766

**Eesti**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Ελλάδα**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**España**

TESARO Bio Spain S.L.U

+34 91 765 10 13

**France**

Centre Spécialités Pharmaceutiques

+33 (0)1 47 04 80 46

**Hrvatska**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Ireland**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Ísland**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Italia**

TESARO Bio Italy S.r.l.

+39 06 97 79 70 22

**Κύπρος**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Latvija**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

+44 (0) 1753 910398

**Magyarország**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Malta**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Nederland**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Norge**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Österreich**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Polska**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Portugal**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**România**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Slovenija**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Slovenská republika**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Suomi/Finland**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**Sverige**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

**United Kingdom**

TESARO UK Limited

+44 (0) 1753 910398

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>