

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Varuby® 90 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 90 mg Rolapitant (als Hydrochlorid-Monohydrat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 230 mg Lactose (als Monohydrat) pro Dosis (zwei Tabletten).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Die Tabletten sind blau, mit der Einprägung „T0101“ auf einer und „100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen.

Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Varuby wird als Bestandteil einer Kombinationstherapie gegeben, die Dexamethason und einen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten enthält.

180 mg (zwei Tabletten) sollten innerhalb von 2 Stunden vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus gegeben werden, jedoch nicht häufiger als in einem Abstand von mindestens 2 Wochen.

Es gibt keine Arzneimittel-Wechselwirkungen zwischen Rolapitant und Dexamethason, daher ist eine Dosisanpassung von Dexamethason nicht erforderlich.

Die folgenden Kombinationen werden zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei emetogenen antineoplastischen Chemotherapieregimen empfohlen (siehe Tabelle 1 und 2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Menschen sind keine Dosisanpassungen notwendig. Zum Einsatz bei Patienten ab dem 75. Lebensjahr stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung. Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit geringer oder mäßiggradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen der Nierenfunktion liegen nur eingeschränkte Daten vor, und für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämody-

Tabelle 1: Hoch emetogene Chemotherapieregime

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Varuby	180 mg oral; innerhalb von 2 Stunden vor Beginn der Chemotherapie	keine		
Dexamethason	20 mg oral; 30 min vor Beginn der Chemotherapie	8 mg oral zweimal pro Tag	8 mg oral zweimal pro Tag	8 mg oral zweimal pro Tag
5-HT₃-Rezeptor-Antagonist	Standarddosis des 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten. Siehe die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) des jeweiligen 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung	keine		

Tabelle 2: Mäßig emetogene Chemotherapieregime

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Varuby	180 mg oral; innerhalb von 2 Stunden vor Beginn der Chemotherapie	keine		
Dexamethason	20 mg oral; 30 min vor Beginn der Chemotherapie	keine		
5-HT₃-Rezeptor-Antagonist	Standarddosis des 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten. Siehe die Fachinformation des jeweiligen 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung	Standarddosis des 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten. Siehe die Fachinformation des jeweiligen 5-HT ₃ -Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung		

dialysebehandlung gibt es keine Daten. Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit geringer oder mäßiggradiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Zur Anwendung bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen der Leberfunktion liegen keine Daten vor. Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rolapitant bei Kindern und Jugendlichen ist unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten als Ganzes unzerteilt mit etwas Wasser geschluckt werden und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der

Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Ist der Einsatz nicht zu vermeiden, sollten diese Patienten im Hinblick auf Nebenwirkungen von Varuby überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Es liegen nur eingeschränkte Daten zum Einsatz bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Varuby sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Ist der Einsatz notwendig, sollten diese Patienten im Hinblick auf Nebenwirkungen von Varuby überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen

Der Einsatz von Varuby wird bei Patienten, die dauerhaft starke (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Enzalutamid, Phenytoin) oder moderate (z.B. Efavirenz, Rifabutin) Enzyminduktoren einnehmen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Einnahme eines weiteren NK₁-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Aprepitant) und eine Kombination von Netupitant und Palonosetronhydrochlorid) ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant nicht erwiesen; sie wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Varuby enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Varuby auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Substrate von CYP2D6

Rolapitant ist ein moderater CYP2D6-Inhibitor. Erhöhte Plasmakonzentrationen von CYP2D6-Substraten können möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. 7 Tage nach einer oralen Einzeldosis von Rolapitant wurde ein Konzentrationsanstieg von Dextromethorphan, einem CYP2D6-Substrat, auf das 3-Fache beobachtet; dieser Anstieg könnte auch noch länger andauern.

Daher ist bei Kombination von Rolapitant mit Arzneimitteln, die von CYP2D6 verstoffwechselt werden, Vorsicht geboten, vor allem bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Propafenon, Tamoxifen, Metoprolol bei Herzinsuffizienz, Thioridazin, Pimozid).

Substrate von BCRP

Rolapitant ist ein Inhibitor des *Breast-Cancer-Resistance Proteins* (BCRP). Erhöhte Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat, Irinotecan, Topotecan, Mitoxantron, Rosuvastatin, Sulfasalazin, Doxorubicin, Bendamustin) können möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant und Sulfasalazin, einem BCRP-Substrat, führte zu einer etwa verdoppelten C_{max} und AUC von Sulfasalazin. Ist die Kombination nicht zu vermeiden, müssen eine klinische Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen unter der kombinierten Gabe und Arzneimittelspiegelbestimmungen erfolgen. Bei Rosuvastatin muss die geringstmögliche wirksame Dosis eingesetzt werden.

Substrate von P-gp

Rolapitant ist ein Inhibitor des P-Glycoproteins (P-gp). Für Digoxin, ein P-gp-Substrat, wurde bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant ein Anstieg der C_{max} um 70 % und der AUC um 30 % beobachtet. Daher werden die klinische Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen und wenn möglich eine Medikamentenspiegelbestimmung empfohlen, wenn Rolapitant mit Digoxin oder mit sonstigen P-gp-Substraten gegeben wird (z. B. Dabigatran oder Colchicin). Das gilt insbesondere bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Substrate von OATP1B1 und -1B3

In vitro-Studien lassen vermuten, dass Rolapitant OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt, während unbekannt ist, ob OATP1B3 gehemmt wird. Daher ist bei der Kombination von Rolapitant mit einem OATP1B3-Substrat (z. B. Statine, Bosentan, Fexofenadin) Vorsicht geboten.

Substrate von CYP3A4

In vivo ist keine inhibitorische oder induzierende Wirkung von Rolapitant auf CYP3A4 zu erwarten. Eine Einzeldosis von 180 mg Rolapitant zeigte keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Midazolam im Vergleich zur alleinigen Gabe von 3 mg Midazolam oral an Tag 1, Tag 8 und Tag 11.

Ondansetron

Eine Einzeldosis von 180 mg Rolapitant hatte bei gemeinsamer Gabe am gleichen Tag keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von intravenös gegebenem Ondansetron.

Dexamethason

Bei Gabe einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Tag 1 hatte Rolapitant keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von an den Tagen 1 bis 3 oral gegebenem Dexamethason.

Weitere CYP-Enzyme

Bei gleichzeitiger Gabe mit einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Tag 1 und ohne Rolapitant an Tag 8 sind mit den folgenden Arzneimitteln keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten: Repaglinid 0,25 mg (ein CYP2C8-Substrat), Efavirenz 600 mg (ein CYP2B6-Substrat), Tolbutamid 500 mg (ein CYP2C9-Substrat) und Omeprazol 40 mg (ein CYP2C19-Substrat).

Die mögliche Rolle von Rolapitant als CYP1A2-Inhibitor ist derzeit unklar.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Varuby

Enzyminduktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin, einem starken Enzyminduktor, führte zu einer deutlich verminderten systemischen Exposition gegenüber Rolapitant und seinem aktiven Metaboliten. Bei Gabe von 600 mg Rifampicin einmal täglich über 7 Tage vor und 7 Tage nach einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant war im Vergleich zur alleinigen Gabe von Rolapitant die mittlere AUC um 87 % vermindert und die seines aktiven Metaboliten um 89 %. Bei Patienten, bei denen die dauerhafte Behandlung mit starken Enzyminduktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin) notwendig ist, wird die Gabe von Varuby nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Einfluss von moderaten Enzyminduktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) ist nicht gesichert; daher wird der Einsatz von Rolapitant bei Patienten, die bereits einen moderaten Induktor erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wegen seiner starken enzyminduzierenden Wirkung ist die Gabe von Johanniskraut in Kombination mit Rolapitant kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Inhibitoren von CYP3A4

Bei Gabe von Ketoconazol, einem starken Inhibitor von CYP3A4, mit Rolapitant wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Rolapitant beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich über 21 Tage nach einer Einzeldosis von 90 mg Rolapitant zeigte keinen wesentlichen Effekt auf die C_{max} von Rolapitant, während die AUC um 21 % anstieg. Dieser Effekt ist klinisch vermutlich nicht von Bedeutung.

Sonstige Wechselwirkungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rolapitant bei gleichzeitiger Gabe von anderen NK_1 -Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant und Palonosetronhydrochlorid) ist nicht erwiesen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Rolapitant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen oder embryo-fetalen Wirkungen gezeigt. In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung fanden sich bei einer Dosis, die etwa der Hälfte der beim Menschen empfohlenen

Dosis entspricht, eine verminderte Gedächtnisleistung bei weiblichen Nachkommen im Labyrinth-Test und ein vermindertes Körpergewicht der Nachkommen (siehe Abschnitt 5.3). Varuby sollte während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, wenn es nicht unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Nachweis von Rolapitant in der Muttermilch vor. Bei oraler Verabreichung an säugende Ratten war Rolapitant in der Milch nachweisbar. Unter der Behandlung mit Varuby wird das Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Rolapitant zeigte keine Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen Ratten. In der Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an weiblichen Ratten wurde eine verminderte Zahl von Corpora lutea und Implantationsorten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Varuby hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Rolapitant können Schwindelgefühl und Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien wurden bislang mehr als 4.375 Patienten mit Varuby oder einer Vergleichssubstanz behandelt. Insgesamt 2.798 Teilnehmer erhielten dabei Rolapitant oral in verschiedenen Dosierungen, darunter 1.567 Personen in den Studien zu Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (*chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV).

Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Ermüdung (1,9%) und Kopfschmerzen (1,5%). In den Extensionsphasen der Studien mit mehreren (bis zu sechs) Zyklen einer hoch bzw. mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie ähnelte das Sicherheitsprofil dem im ersten Zyklus beobachteten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In einer gepoolten Auswertung der Studien mit hoch emetogenen Chemotherapien (HEC) und mäßig emetogenen Chemotherapien (MEC) wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet.

Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (siehe Tabelle 3).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

Tabelle 3: Nebenwirkungen in den einzelnen Systemorganklassen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Pilzinfektion	Candidiasis Orale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	International Normalised Ratio erhöht Leukopenie Neutrophilenzahl erniedrigt Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetit vermindert	Dehydratation Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst Zähneknirschen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl Aufmerksamkeitsstörungen Geschmacksstörung Somnolenz	Gleichgewichtsstörung Bewegungsstörung Synkope
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis Tinnitus
Augenerkrankungen			Sehen verschwommen
Herzkrankungen			Herzfrequenz erhöht
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Diarrhoe Dyspepsie Übelkeit Bauch aufgetrieben Abdominalschmerz Stomatitis	Abdominale Beschwerden Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten Mundtrockenheit Gastroösophageale Refluxkrankheit Brechreiz
Gefäßerkrankungen			Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Alopezie Angioödem Dermatitis akneiform Trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgien	Arthralgie Rückenschmerzen Muskelschwäche Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Asthenie	Gangstörung

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Rolapitant-Dosen von bis 720mg gegeben, ohne dass es zu Sicherheitsbedenken gekommen wäre. Bei einer Überdosierung sollten das Arzneimittel abgesetzt und allgemein unterstützende Behandlungsmaßnahmen mit Überwachung des Patienten eingeleitet werden. Wegen der antiemetischen Wirkung von Rolapitant kann ein medikamentös induziertes Erbrechen wirkungslos bleiben. Untersuchungen zur Dialysierbarkeit wurden nicht durchgeführt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, andere Antiemetika, ATC-Code: A04AD14

Wirkmechanismus

Rolapitant ist ein selektiver Antagonist am menschlichen Substanz-P-/Neurokinin-1-(NK₁-) Rezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Cisplatin-basierte hoch emetogene Chemotherapie (HEC)

Studie 1 und Studie 2 (HEC)

In zwei multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Doppelblindstudien mit Parallelgruppen-Design (Studie 1 und Studie 2) wurde bei Patienten mit einem Chemotherapie-Regime unter Einschluss von Cisplatin in einer Dosierung $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ das Rolapitant-Regime an Tag 1 (180mg Rolapitant, 10µg/kg Granisetron intravenös und 20mg Dexamethason oral) mit einer Kontrolltherapie (Placebo, 10µg/kg Granisetron intravenös und 20mg Dexamethason oral) verglichen.

An Tag 2 bis 4 erhielten die Patienten zweimal täglich 8mg Dexamethason oral. Die Studienmedikamente wurden an Tag 1 in folgenden Abständen zur Chemotherapie verabreicht: Rolapitant 1 bis 2 Stunden vor Beginn, Granisetron und Dexamethason 30 Minuten vor Beginn.

Insgesamt 1.087 Patienten wurden in Studie 1 und Studie 2 randomisiert und erhielten entweder das Rolapitant-Regime (n = 544) oder die Kontrolltherapie (n = 543). 1.070 Patienten gingen in die Beurteilung der Wirksamkeit ein, 37% davon waren Frauen und 63% Männer. Von den 1.070 Patienten waren 26% älter als 65 Jahre, 3% waren älter als 75 Jahre.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war ein komplettes Ansprechen, definiert als kein Erbrechen ohne Gabe einer Notfallmedikation während der verzögerten Phase (>24 Stunden bis 120 Stunden) nach Chemotherapie,

Tabelle 4: Anteil der Patienten unter Cisplatin-haltiger Chemotherapie, die in den beiden Behandlungsarmen und den CINV-Phasen auf die Therapie ansprechen (Studien 1 und 2 – individuelle Ergebnisse unter HEC)

Wirksamkeitsendpunkte ^a	HEC-Studie 1			HEC-Studie 2			Studie 1 und 2 kombiniert		
	Rolapitant (n = 264) Rate (%)	Kontrolle (n = 262) Rate (%)	p-Wert ^b	Rolapitant (n = 271) Rate (%)	Kontrolle (n = 273) Rate (%)	p-Wert ^b	Rolapitant (n = 535) Rate (%)	Kontrolle (n = 535) Rate (%)	p-Wert ^c
Komplettes Ansprechen									
Verzögerte Phase	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akute Phase	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	n.s.	83,6	76,6	0,004
Insgesamt	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	n.s.	68,8	58,5	< 0,001
Kein Erbrechen									
Akute Phase	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	n.s.	86,0	78,9	0,002
Verzögerte Phase	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Insgesamt	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	n.s.	73,1	61,7	< 0,001
Keine wesentliche Übelkeit									
Akute Phase	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	n.s.	88,2	82,6	0,009
Verzögerte Phase	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	n.s.	74,0	66,9	0,011
Insgesamt	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	n.s.	72,1	65,4	0,017

^aPrimärer Endpunkt war ein komplettes Ansprechen in der verzögerten Phase. Verzögerte Phase: > 24 Stunden bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe; akute Phase: 0 bis 24 Stunden nach Cisplatin-Gabe; Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach Cisplatin-Gabe

^bNicht adjustierte p-Werte im Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht.

^cNicht adjustierter p-Wert im Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Studie und Geschlecht.

n.s. = nicht signifikant (p > 0,05)

*Nicht signifikant nach Anwendung vorab spezifizierter multipler Adjustierung

wenn üblicherweise Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Emesis erwartet wird. Darüber hinaus wurden folgende weitere, vorab spezifizierte Endpunkte untersucht: komplettes Ansprechen in der akuten Phase (0 bis 24 Stunden) und insgesamt (0 bis 120 Stunden); kein Erbrechen in jeder CINV-Phase, keine wesentliche Übelkeit in jeder CINV-Phase und Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen oder bis zum Einsatz einer Notfallmedikation.

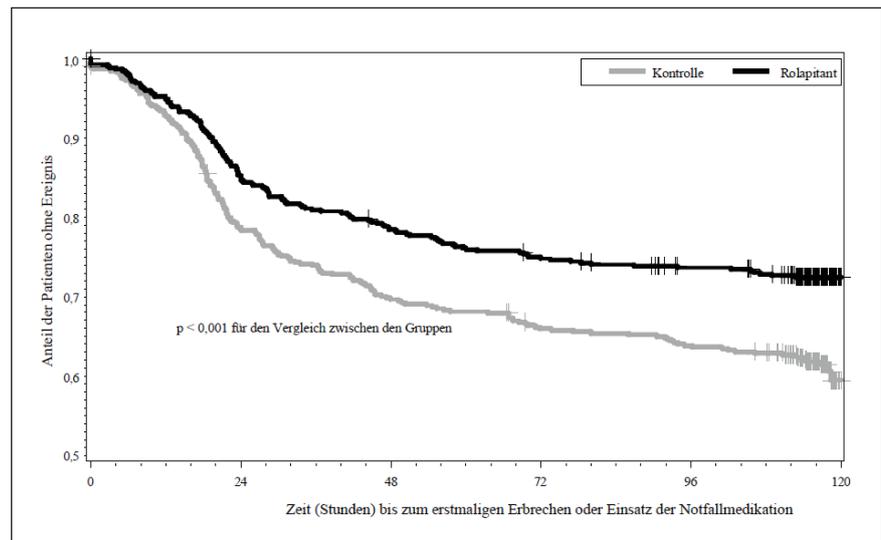
Die Ergebnisse wurden in jeder Einzelstudie und kombiniert für beide Studien beurteilt. Individuelle Ergebnisse für Studie 1 und Studie 2 sowie eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der kombinierten Auswertung sind in *Tabelle 4* dargestellt.

Die geschätzte Zeitdauer bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen bei kombinierter Auswertung zeigen die Kaplan-Meier-Kurven in *Abbildung 1*.

Mäßig emetogene Chemotherapie und Chemotherapie mit Kombination von Anthrazyklinen und Cyclophosphamid – Studie 3 (MEC)

In Studie 3, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Doppelblindstudie mit Parallelgruppen-Design bei Patienten unter einer mäßig emetogenen Chemotherapie (MEC) wurde an Tag 1 das Rolapitant-Regime (180mg Rolapitant, 2mg Granisetron oral und 20mg Dexamethason oral) mit der Kontrolltherapie (Placebo, 2mg Granisetron oral und 20mg Dexamethason oral) verglichen. Bei 53% der Patienten umfasste die Chemotherapie eine Kombination aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC). An den Tagen 2 und 3 erhielten die Patienten einmal täglich 2 mg Granisetron

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Anteil der Patienten ohne Erbrechen oder Bedarf an Notfallmedikation (kombinierte Auswertung für Studie 1 und Studie 2 – hoch emetogene Chemotherapie, HEC)



oral. Die Studienmedikamente wurden an Tag 1 in folgenden Abständen zur Chemotherapie gegeben: Rolapitant 1 bis 2 Stunden vor Beginn, Granisetron und Dexamethason 30 Minuten vor Beginn. Zu dem Zeitpunkt der Studienplanung wurden AC-Chemotherapie-Regime als mäßig emetogen betrachtet. Aktuelle Leitlinien beurteilen diese Kombinationen jedoch als hoch emetogen. Der Anteil der Patienten, die in Zyklus 1 Carboplatin erhielten, betrug 30%.

Insgesamt 1.369 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder das Rolapitant-Regime (n = 684) oder die Kontrolltherapie (n = 685). Insgesamt 1.332 Patienten gingen in die Beurteilung der Wirksamkeit ein; 80% waren Frauen, 20% Männer. Von diesen 1.332 Patienten waren 28% älter als 65 Jahre, und 6% waren älter als 75 Jahre. 629 der 1.332 Patienten erhielten eine Chemotherapie ohne AC.

Der primäre Endpunkt war ein komplettes Ansprechen, definiert als kein Erbrechen ohne Gabe einer Notfallmedikation während der ver-

zögerten Phase (> 24 Stunden bis 120 Stunden) nach Chemotherapie, wenn üblicherweise Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) erwartet wird. Darüber hinaus wurden folgende weitere Endpunkte untersucht: komplettes Ansprechen in der akuten Phase (0 bis 24 Stunden) und insgesamt (0 bis 120 Stunden); kein Erbrechen in jeder CINV-Phase, keine wesentliche Übelkeit in jeder CINV-Phase und Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen oder bis zum Einsatz einer Notfallmedikation.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der MEC-Studie (Studie 3) findet sich in *Tabelle 5*. Eine Zusammenfassung für die Ergebnisse der Subgruppen mit AC- bzw. anderen Chemotherapie-Regimen zeigt *Tabelle 6*.

Die geschätzte Zeitdauer bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen oder Bedarf für eine Notfallmedikation bei Patienten unter einem mäßig emetogenen Chemotherapie-Regime zeigen die Kaplan-Meier-Kurven in *Abbildung 2*.

Die Auswirkung von Übelkeit und Erbrechen auf die Alltagsaktivitäten der Patienten wurde anhand des *Functional Living Index – Emesis (FLIE)* beurteilt. Der Anteil der Patienten ohne Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten lag in der Varuby-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (mäßig emetogene Chemotherapie: 73,2% vs. 67,4%; p = 0,027).

Extensionsphase über multiple Chemotherapiezyklen: In jeder Studie hatten die Patienten die Möglichkeit zur Fortsetzung ihrer Studienteilnahme über bis zu fünf Chemotherapiezyklen, wobei sie weiterhin die in Zyklus 1 zugewiesene Behandlung erhielten. An Tag 6 bis 8 nach Beginn der Chemotherapie sollten sich die Patienten erinnern, ob es zu Episoden mit Erbrechen, Würgereiz oder Übelkeit gekommen war, die ihre Alltagsaktivitäten beeinträchtigt hatten. Dabei blieb die antiemetische Wirksamkeit von Rolapitant bei den Patienten während der Fortsetzung der Therapie in jedem weiteren Zyklus erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rolapitant eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter einem oder mehreren Zyklen einer hoch emetogenen, Cisplatin-basierten antineoplastischen Therapie sowie einer mäßig emetogenen Chemotherapie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rolapitant weist eine lineare Pharmakokinetik auf, wobei die Exposition proportional mit der Dosis ansteigt. Rolapitant wird langsam eliminiert, mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 7 Tagen. Rolapitant wird vor allem hepatisch/biliär eliminiert, nur geringe Anteile werden renal ausgeschieden. Rolapitant wird durch CYP3A4 verstoffwechselt, wobei ein relevanter aktiver Metabolit gebildet wird, M19. *In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Rolapitant nicht als Inhibitor von CYP2E1 wirkt.

Resorption

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Gesunde in nüchternem Zustand war Rolapitant im Plasma ab Minute 30 nach der Gabe bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) nachweisbar. C_{max} war nach etwa 4 Stunden erreicht, die mittlere C_{max} betrug 968 ng/ml (Variationskoeffizient: 28 %). Nach mehrfachen oralen Gaben

Tabelle 5: Anteil der Patienten unter mäßig emetogener Chemotherapie, die in den beiden Behandlungsarmen und den Phasen auf die Therapie ansprechen

Wirksamkeitsendpunkte ^a	Studie 3 – MEC		
	Rolapitant (n = 666) Rate (%)	Kontrolle (n = 666) Rate (%)	p-Wert ^b
Komplettes Ansprechen			
Verzögerte Phase	71,3	61,6	< 0,001
Akute Phase	83,5	80,3	n.s.
Insgesamt	68,6	57,8	< 0,001*
Kein Erbrechen			
Akute Phase	87,8	84,5	n.s.
Verzögerte Phase	80,5	69,8	< 0,001*
Insgesamt	78,7	65,3	< 0,001*
Keine wesentliche Übelkeit (maximal 25 Punkte auf einer visuellen Analogskala von 0–100)			
Akute Phase	82,1	84,7	n.s.
Verzögerte Phase	72,7	69,4	n.s.
Insgesamt	70,6	66,5	n.s.

^a Primärer Endpunkt war ein komplettes Ansprechen in der verzögerten Phase. Akute Phase: 0 bis 24 Stunden nach einem AC- oder Nicht-AC-Regime; verzögerte Phase: > 24 Stunden bis 120 Stunden nach einem AC- oder Nicht-AC-Regime; Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach einem AC- oder Nicht-AC-Regime

^b Nicht adjustierter p-Wert im Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht
n.s. = nicht signifikant (p > 0,05)

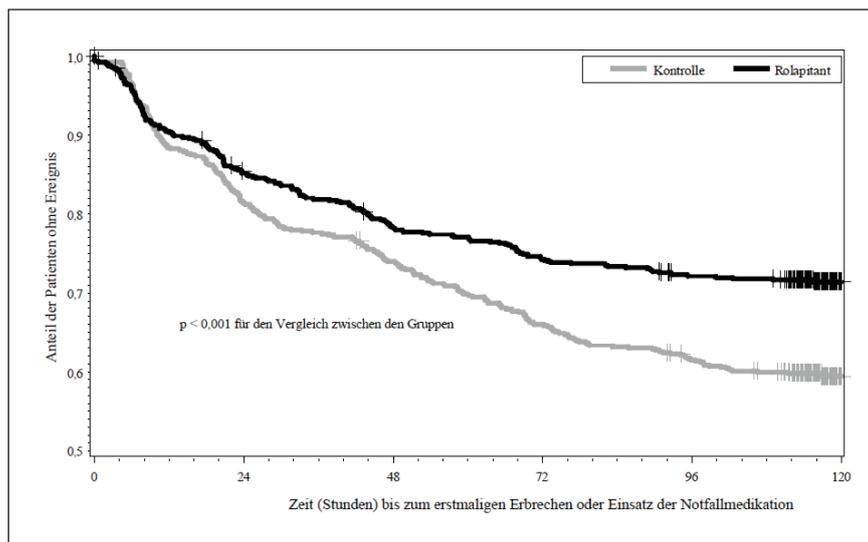
* Nicht signifikant nach vorab spezifizierter multipler Adjustierung

Tabelle 6: Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen unter AC- bzw. Nicht-AC-Chemotherapie-Regimen

Komplettes Ansprechen	Rolapitant	Kontrolle	p-Wert ^a
Nicht-AC	n = 322	n = 307	
Verzögerte Phase	76,1	63,8	< 0,001
Akute Phase	90,7	84,4	0,016
Insgesamt	74,8	61,2	< 0,001
AC	n = 344	n = 359	
Verzögerte Phase	66,9	59,6	0,047
Akute Phase	76,7	76,9	n.s.
Insgesamt	62,8	54,9	0,033

^a Nicht adjustierter p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test
n.s. = nicht signifikant (p > 0,05)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Anteil der Patienten ohne Erbrechen oder Bedarf für Notfallmedikation (Studie 3 –MEC)



von 9 bis 45 mg Rolapitant einmal täglich kam es zu einer Akkumulation von Rolapitant auf etwa das Fünf-Fache.

Die systemische Exposition (C_{max} und AUC) gegenüber Rolapitant nahm mit zunehmenden Rolapitant-Dosen von 4,5 mg bis 180 mg proportional zur Dosis zu. Bei Dosiserhöhung auf das Vier-Fache der klinisch empfohlenen Dosis von 180 mg nahmen C_{max} und AUC von Rolapitant auf das 3,1-Fache bzw. 3,7-Fache zu.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Rolapitant beträgt nahezu 100 %, ein Hinweis auf einen minimalen First-Pass-Effekt.

Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit bei Verabreichung von 180 mg Rolapitant beeinflusste die Pharmakokinetik von Rolapitant nicht wesentlich.

Verteilung

Rolapitant wird im menschlichen Plasma stark an Proteine gebunden (99,8 %). Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_d/F) betrug bei Gesunden 460 l, ein Hinweis auf eine ausge dehnte Umverteilung von Rolapitant in periphere Gewebe. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Rolapitant betrug das V_d/F bei Karzinompatienten 387 l.

Biotransformation

Rolapitant wird durch CYP3A4 verstoffwechselt, dabei entsteht ein wesentliches aktives Metabolit, M19 (C4-Pyrrolidin-Hydroxy-Rolapitant). In einer Studie zur Massenbilanz war M19 der hauptsächlich zirkulierende Metabolit. Die Bildung von M19 war mit einer medianen t_{max} von 120 Stunden (Bereich: 24 bis 168 Stunden) deutlich verzögert, und die mittlere Halbwertszeit von M19 betrug 158 Stunden. Das Verhältnis von M19 zu Rolapitant betrug im Plasma etwa 50 %.

Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis (4,5–180 mg) von Rolapitant lag die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Rolapitant zwischen 169 und 183 Stunden (etwa 7 Tage) und war unabhängig von der Dosis. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die scheinbare Gesamt-Clearance (CL/F) von Rolapitant bei Karzinompatienten 0,96 l/ Stunde.

Rolapitant wird vor allem hepatisch/biliär eliminiert. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 180 mg ^{14}C -markiertem Rolapitant waren über 6 Wochen durchschnittlich 14,2 % (Bereich 9 % – 20 %) bzw. 73 % (Bereich 52 % – 89 %) der Dosen im Urin bzw. Fäzes nachweisbar. In gepoolten Proben, die über 2 Wochen gesammelt worden waren, fanden sich 8,3 % der Dosis im Urin, vor allem in Form von Metaboliten, und 37,8 % der Dosis in den Fäzes, vor allem in Form von unverändertem Rolapitant. Unverändertes Rolapitant oder M19 konnte in gepoolten Urinproben nicht nachgewiesen werden. Weitere Medikamente-verstoffwechselnde Enzyme (und Arzneimitteltransporter) außer CYP3A4, die an der hepatischen/biliären Elimination von Rolapitant beteiligt sind, müssen noch untersucht werden.

Pharmakokinetik in speziellen Bevölkerungsgruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft

Pharmakokinetische Populationsanalysen weisen darauf hin, dass Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Varuby aufweisen. Für Patienten ab dem 75. Lebensjahr stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Patienten mit leichtgradiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) waren die pharmakokinetischen Daten von Rolapitant mit denen von gesunden Kontrollpersonen vergleichbar. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) war die mittlere C_{max} um 25 % geringer, während die mittlere AUC von Rolapitant ähnlich der von Gesunden war. Die mediane t_{max} von M19 war bei Patienten mit leichter oder mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion auf 204 Stunden verlängert, während sie bei Gesunden 168 Stunden betrug. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) wurde die Pharmakokinetik von Varuby nicht untersucht.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

In pharmakokinetischen Populationsanalysen zeigte die Ausgangs-Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) bei Karzinompatienten mit geringer (Cl_{Kr}: 60–90 ml/min) oder mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Cl_{Kr}: 30–60 ml/min) keine wesentliche Wirkung auf die Pharmakokinetik von Rolapitant im Vergleich zu Karzinompatienten mit normaler Nierenfunktion. Zur Auswirkung von schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigungen sind die Informationen unzureichend. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse wurde die Pharmakokinetik von Varuby nicht untersucht.

Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

NK₁-Rezeptor-Bindung

Eine Positronenemissionstomographie-Studie am Menschen zeigte, dass Rolapitant die Blut-Hirn-Schranke passiert und an NK₁-Rezeptoren im Gehirn bindet. Ein dosisabhängiger Anstieg der mittleren NK₁-Rezeptor-Bindung wurde im Dosisbereich von 4,5 mg bis 180 mg Rolapitant beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen von Rolapitant > 15 ng/ml bzw. 348 ng/ml betrug die NK₁-Rezeptor-Bindung im Kortex näherungsweise > 50 % bzw. 90 %. Bei der 180-mg-Dosis von Rolapitant betrug die mittlere NK₁-Rezeptor-Bindung im Kortex für mindestens 120 Stunden > 90 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Teratogenität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Ursachen der deutlichen unterschiedlichen Halbwertszeiten bei Ratten und Affen (6 – 8 Stunden) und Menschen (7 Tage) sind bislang nicht geklärt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe wurde Rolapitant bis zu 26 Wochen an Nagetieren untersucht; dabei wurden Leber, Schilddrüse, Nieren, Nebenhoden und Uterus als Zielorgane identifiziert. In einer Studie an Ratten über 3 Monate wurden bei einem einzigen Tier unter einer Tagesdosis von 125 mg/kg (entsprechend etwa dem 6-Fachen der beim Menschen auf Basis der Körperoberfläche empfohlenen Dosis) Konvulsionen beobachtet. In einer Studie an Affen über 1 Monat wurden Konvulsionen bei einer Tagesdosis von 60 mg/kg (entsprechend etwa dem 5,8-Fachen der beim Menschen auf Basis der Körperoberfläche empfohlenen Dosis) beobachtet. Die Relevanz dieser beobachteten Konvulsionen für den Menschen ist nicht bekannt.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei weiblichen Ratten führte Rolapitant-Hydrochlorid in einer oralen Dosis-

entsprechend 9 mg/kg freie Base pro Tag (entsprechend etwa dem 0,5-Fachen der beim Menschen auf Basis der Körperoberfläche empfohlenen Dosis) zu einer vorübergehend verringerten Körpergewichtszunahme beim Muttertier und erhöhte die Inzidenz von frühzeitigen Fruchtresorptionen und Verlusten nach der Implantation. Bei einer Dosis entsprechend 4,5 mg/kg freie Base pro Tag (entsprechend etwa dem 0,2-Fachen der beim Menschen auf Basis der Körperoberfläche empfohlenen Dosis) fand sich eine Abnahme der Zahl der Corpora lutea und der Implantationsorte.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten zeigte sich eine maternale Toxizität. Dem zugrunde lagen Beobachtungen zu Sterblichkeit, moribunden Zuständen, Verminderung von Körpergewicht und Futteraufnahme, Sterblichkeit von Feten und neugeborenen Tieren, Verlängerung der Geburt, verminderter Tragedauer und erhöhter Zahl von unklaren Implantationsorten bei einer Dosis entsprechend 22,5 mg/kg freie Base pro Tag (entsprechend etwa dem 1,2-Fachen der beim Menschen auf Basis der Körperoberfläche empfohlenen Dosis). Die Wirkungen auf die Jungtiere bei dieser Dosis umfassten vermindertes postnatales Überleben, vermindertes Körpergewicht sowie verminderte Körpergewichtszunahme und könnten mit der beobachteten Toxizität beim Muttertier zusammenhängen. Bei Verabreichung einer Dosis entsprechend 9 mg/kg freie Base von Rolapitant pro Tag an das Muttertier (entsprechend etwa dem 0,5-Fachen der beim Menschen auf Basis der Körperoberfläche empfohlenen Dosis) fanden sich eine verminderte Gedächtnisleistung bei weiblichen Jungtieren im Labyrinth-Test und ein vermindertes Körpergewicht der Jungtiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Povidon (K 30)
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Überzug der Tablette

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid
Macrogol
Talkum
Indigocarmin
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Doppel-Blisterpackung aus Polyvinylchlorid/ Polychlorotrifluorethylen/Aluminium-Folie.

Packungsgröße zwei Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TESARO UK LIMITED
55 Baker Street
London W1U 7EU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU 1/17/1180/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

VERKAUFSABGRENZUNG

verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

TESARO Bio GERMANY GmbH
Telefon: 0800 664 7766

Zentrale Anforderung an:
Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt