

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Varuby 90 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder 90 mg rolapitant (som hydrochloridmonohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 230 mg lactose (som monohydrat) pr. dosis (to tabletter).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Tabletterne er blå og præget med T0101 på den ene side og 100 på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse af forsinket kvalme og opkastning hos voksne i forbindelse med stærkt og moderat emetogen kemoterapi mod cancer.

Varuby gives som led i kombinationsbehandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Varuby gives som en del af et regime, hvori dexamethason og en 5-HT₃-antagonist indgår.

180 mg (to tabletter) administreres højst 2 timer før initiering af hver kemoterapicyklus, men med mindst 2 ugers interval.

Der er ingen lægemiddelinteraktion mellem rolapitant og dexamethason, og derfor er dosisjustering af dexamethason ikke nødvendig.

Følgende regimer anbefales til profylakse af kvalme og opkastning i forbindelse med emetogen cancerbehandling:

Stærkt emetogent kemoterapiregime

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
--	-------	-------	-------	-------

Varuby	180 mg oralt Højest 2 timer inden kemoterapi	Ingen		
Dexamethason	20 mg oralt 30 min. inden kemoterapi	8 mg oralt to gange dagligt	8 mg oralt to gange dagligt	8 mg oralt to gange dagligt
5-HT ₃ - antagonist	Standarddosis af 5-HT ₃ -antagonist. Se produktresuméet til den samtidigt administrerede 5-HT ₃ -antagonist for doseringsinformation.	Ingen		

Moderat emetogent kemoterapiregime

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Varuby	180 mg oralt Højest 2 timer inden kemoterapi	Ingen		
Dexamethason	20 mg oralt 30 min. inden kemoterapi	Ingen		
5-HT ₃ - antagonist	Standarddosis af 5-HT ₃ -antagonist. Se produktresuméet til den samtidigt administrerede 5-HT ₃ -antagonist for doseringsinformation.	Se produktresuméet til den samtidigt administrerede 5-HT ₃ -antagonist for doseringsinformation.		

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Der er begrænsede data fra patienter ≥ 75. Varuby skal anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger kun begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion og ingen data for patienter med terminal nyresygdom (ESRD), som er i hæmodialyse. Varuby skal anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Varuby skal anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Rolapitants sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne skal synkes hele sammen med vand og kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med perikon (se pkt. 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med svært nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Varuby skal anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hvis det er nødvendigt at anvende Varuby, skal patienterne overvåges for bivirkninger ved lægemidlet (se pkt. 4.8).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion

Der foreligger begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Varuby skal anvendes med forsigtighed til disse patienter. Hvis det er nødvendigt at anvende Varuby, skal patienterne overvåges for bivirkninger ved lægemidlet (se pkt. 4.8).

Interaktioner

Varuby anbefales ikke til patienter med behov for kronisk administration af potente (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, enzalutamid, phenytoin) eller moderate enzyminduktorer (f.eks. efavirenz, rifabutin) (se pkt. 4.5).

Rolapitants virkning og sikkerhed ved samtidig brug af en anden NK₁-antagonist (f.eks. aprepitant eller en kombination af netupitant og palonosetronhydrochlorid) er ikke klarlagt og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Lactose

Varuby indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Varubys virkning på andre aktive stoffers farmakokinetik

CYP2D6-substrater

Rolapitant er en moderat CYP2D6-hæmmer. Forhøjet plasmakoncentration af CYP2D6-substrater kan potentielt medføre bivirkninger. Der er observeret en tredobling af eksponeringen for dextromethorphan, et CYP2D6-substrat, 7 dage efter en enkelt oral dosis af rolapitant, og den kan vare længere.

Der skal derfor udvises forsigtighed, når rolapitant kombineres med et lægemiddel, der metaboliseres af CYP2D6, især lægemidler med en smal terapeutisk margin (f.eks. propafenon, tamoxifen, metoprolol anvendt ved hjerteinsufficiens, thioridazin, pimozid).

UGT1A1- og UGT2B7-substrater (f.eks. hhv. irinotecan og morfin)

Rolapitant hæmmede i moderat grad UGT1A1 og UGT2B7 *in vitro*. Derfor kan de potentielle interaktioner forbundet med hæmningen af disse UGT-enzymet i tarmen ikke udelukkes.

BCRP-substrater

Rolapitant hæmmer brystcancerresistensprotein (BCRP). Forhøjede plasmakoncentrationer af BCRP-substrater (f.eks. methotrexat, irinotecan, topotecan, mitoxantron, rosuvastatin, sulfasalazin, doxorubicin, bendamustin) kan potentielt medføre bivirkninger. Samtidig administration af en enkelt dosis rolapitant på 180 mg og sulfasalazin, som er et BCRP-substrat, resulterede i en omtrentlig fordobling af C_{max} og AUC for sulfasalazin. Hvis kombinationen ikke kan undgås, skal der klinisk og biologisk monitoreres for bivirkninger relateret til det samtidige lægemiddel. Den laveste virksomme dosis af rosuvastatin skal anvendes.

P-gp-substrater

Rolapitant hæmmer P-glykoprotein (P-gp). Der blev observeret en stigning på 70 % i C_{max} og på 30 % i AUC for digoxin, som er et P-gp-substrat, når det blev administreret samtidig med en enkelt dosis på 180 mg rolapitant. Derfor anbefales klinisk overvågning for bivirkninger og, hvis det er muligt, biologisk monitorering, når rolapitant kombineres med digoxin eller andre P-gp-substrater (f.eks. dabigatran eller colchicin). Dette gælder specielt for patienter med nedsat nyrefunktion.

OATP1B1- og 1B3-substrater

In vitro-studier tyder på, at rolapitant ikke hæmmer OATP1B1 ved klinisk relevante koncentrationer, og rolapitant er ikke en hæmmer af OATP1B3 ved de testede koncentrationer på op til 20 µM.

OCT1-substrater

In vitro er rolapitant ikke en hæmmer af OCT1 ved de testede koncentrationer på op til 20 µM.

CYP3A4-substrater

Rolapitant forventes ikke at hæmme eller inducere CYP3A4 *in vivo*. En enkelt dosis på 180 mg rolapitant havde ingen signifikante virkninger på midazolams farmakokinetik sammenlignet med oral midazolam 3 mg alene på dag 1, dag 8 og dag 11.

Ondansetron

Rolapitant havde ingen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af intravenøs ondansetron, når det blev administreret samtidig med en enkelt dosis på 180 mg rolapitant samme dag.

Dexamethason

Rolapitant havde ingen signifikant indvirkning på dexamethasons farmakokinetik, når oral dexamethason blev administreret på dag 1 til 3, efter at en enkelt 180 mg dosis rolapitant blev administreret samtidigt på dag 1.

Andre CYP'er

Der forventes ingen klinisk signifikant interaktion med følgende lægemidler, når de administreres sammen med en enkelt dosis på 180 mg rolapitant på dag 1 og uden rolapitant på dag 8: repaglinid 0,25 mg (CYP2C8-substrat), efavirenz 600 mg (CYP2B6-substrat), tolbutamid 500 mg (CYP2C9-substrat) eller omeprazol 40 mg (CYP2C19-substrat).

Rolapitant havde ingen indvirkning på koffeins farmakokinetik (et CYP1A2-substrat) ved administration af en oral dosis koffein på 200 mg sammen med en enkelt dosis rolapitant på 180 mg dag 1, og uden rolapitant dag 8 og dag 15.

Andre lægemidlers indvirkning på Varubys farmakokinetik

Enzyminduktorer

Samtidig administration af rifampicin, en potent enzyminduktor, reducerede den systemiske eksponering for rolapitant og dets aktive metabolit signifikant. Når 600 mg rifampicin blev administreret en gang dagligt i 7 dage før og 7 dage efter administration af en enkelt dosis på 180 mg rolapitant, blev det gennemsnitlige AUC reduceret med 87 % og dets aktive metabolit med 89 % sammenlignet med administration af rolapitant alene. Varuby anbefales ikke til patienter, der har behov for kronisk administration af potente induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, enzalutamid, phenytoin) (se pkt. 4.4).

Effekten af moderate induktorer (f.eks. efavirenz, rifabutin) er ikke klarlagt, og derfor anbefales rolapitant ikke til patienter, der er i behandling med en moderat induktor (se pkt. 4.4).

Perikon er på grund af sin potente inducerende effekt kontraindiceret sammen med rolapitant (se pkt. 4.3).

CYP3A4-hæmmere

Der sås ingen klinisk signifikant indvirkning på rolapitants farmakokinetik, når ketoconazol, potent CYP3A4-hæmmer, blev administreret sammen med rolapitant. Administration af 400 mg ketoconazol en gang dagligt i 21 dage efter en enkelt 90 mg dosis af rolapitant havde ikke nogen signifikant indvirkning på rolapitants C_{max} , mens AUC blev øget med 21 %. Dette forventes ikke at være klinisk relevant.

Andre interaktioner

Rolapitants virkning og sikkerhed med samtidig brug af en anden NK₁-antagonist (f.eks. aprepitant eller en kombination af netupitant og palonosetronhydrochlorid) er ikke klarlagt og anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af rolapitant til gravide kvinder. Dyrestudier har ikke påvist teratogene eller embryo-føtale virkninger på fosteret. I det præ- og postnatale udviklingsstudie med en dosis svarende til halvdelen af den anbefalede dosis til mennesker blev det set en dårligere hukommelse hos hununger i en labyrinttest og et fald i ungerens legemsvægt (se pkt. 5.3). Varuby bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende udskillelse af rolapitant i human mælk. Rolapitant var til stede i mælken efter oral administration til diegivende hunrotter. Amning anbefales ikke under behandling med Varuby.

Fertilitet

Rolapitant påvirkede ikke fertiliteten eller reproduktionsevnen generelt hos hanrotter. Der blev observeret et fald i antallet af corpora lutea og implantationssteder i et studie af hunrotters fertilitet og den tidlige fosterudvikling (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Varuby påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed kan forekomme efter administration af rolapitant (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Mere end 4.375 patienter er blevet behandlet med Varuby eller en komparator i kliniske fase 1-, 2- og 3-studier. I alt 2.798 deltagere fik oral rolapitant i forskellige doser, inklusive 1.567 deltagere i CINV-studierne (kemoterapiinduceret kvalme og opkastning).

De hyppigste bivirkninger var træthed (1,9 %) og hovedpine (1,5 %). Sikkerhedsprofilen i forlængelsesstudier med flere cyklusser med stærkt og moderat emetogen kemoterapi (op til 6 kemoterapicyklusser) svarer til den profil, der blev observeret i cyklus 1.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er observeret i en puljet analyse af studier af stærkt emetogen kemoterapi og moderat emetogen kemoterapi.

Hyppighederne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger efter systemorganklasse			
Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral svampeinfektion	Candidiasis Oral candidiasis

Bivirkninger efter systemorganklasse			
Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Blod og lymfesystem		Neutropeni	Forhøjet INR (International Normalised Ratio) Leukopeni Nedsat neutrofilital Trombocytopeni
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	Dehydrering Hypomagnesiæmi
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed	Angst Bruksisme
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed Koncentrationsbesvær Dysgeusi Døsighed	Balanceforstyrrelser Bewægselsforstyrrelser Synkope
Øre og labyrint			Hypoacusic Tinnitus
Øjne			Sløret syn
Hjerte			Øget hjertefrekvens
Mave-tarm-kanalen	Obstipation	Diarré Dyspepsi Kvalme Abdominal distension Abdominalmerter Stomatitis	Abdominalt ubehag Ændringer i afføringsmønster Mundtørhed Gastroøsofageal reflux Opkastningsførmelse
Vaskulære sygdomme			Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum		Hikke	Dyspnø
Hud og subkutane væv			Alopecia Angioødem Akneiform dermatitis Tør hud
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	Artralgi Rygmerter Muskelsvaghed Rabdomyolyse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Asteni	Gangforstyrrelse

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har været anvendt rolapitantdoser på op til 720 mg i kliniske studier, uden at det gav anledning til bekymring i forhold til sikkerheden. I tilfælde af overdosering skal lægemidlet seponeres og generel understøttende behandling og monitorering iværksættes. På grund af rolapitants antiemetiske aktivitet vil det ikke altid være muligt at fremkalde emese medicinsk. Der er ikke udført dialyseundersøgelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetica og midler mod kvalme, andre antiemetica, ATC-kode: A04AD14

Virkningsmekanisme

Rolapitant er en selektiv antagonist af human substans P/neurokinin 1 (NK₁)-receptorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Cisplatinbaseret højemetogen kemoterapi (HEC)

Studie 1 og studie 2 (HEC)

I to randomiserede, dobbeltblinde, kontrollerede kliniske multicenterstudier med parallelgrupper (studie 1 og studie 2) blev rolapitantregimet (180 mg rolapitant, 10 mikrog/kg intravenøs granisetron og 20 mg oral dexamethason) sammenlignet med kontrolbehandling (placebo, 10 mikrog/kg intravenøs granisetron og 20 mg oral dexamethason) på dag 1 hos patienter, der fik et kemoterapiregime, som inkluderede cisplatin ≥ 60 mg/m². På dag 2 til 4 fik patienterne 8 mg oral dexamethason to gange dagligt. Studielægemidlerne blev administreret før kemoterapi på dag 1 med følgende intervaller: rolapitant (1 til 2 timer før), granisetron og dexamethason (30 minutter før).

I alt 1.087 patienter blev randomiseret til enten rolapitantregimet (N = 544) eller kontrolbehandling (N = 543) i studie 1 og studie 2; 1.070 patienter blev inkluderet i effektvurderingen; 37 % var kvinder, og 63 % var mænd. Af de 1.070 patienter var 26 % over 65 år, og 3 % var over 75 år.

Det primære endepunkt i begge studier var fuldstændigt respons (defineret som ingen emetiske episoder og ingen nødmedicin) i den sene fase (> 24 til 120 timer) af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning. Følgende yderligere præspecificerede endepunkter blev også evalueret: fuldstændigt respons i den akutte fase (0 til 24 timer) og i den samlede fase (0 til 120 timer); ingen emese i de enkelte CINV-faser, ingen signifikant kvalme i de enkelte CINV-faser og tid til første emese eller brug af nødmedicin.

Resultaterne blev evalueret for studierne hver for sig og for de to studier sammen. Individuelle resultater fra studie 1 og 2 samt et sammendrag af de vigtigste resultater af den kombinerede analyse er vist i tabel 1 nedenfor.

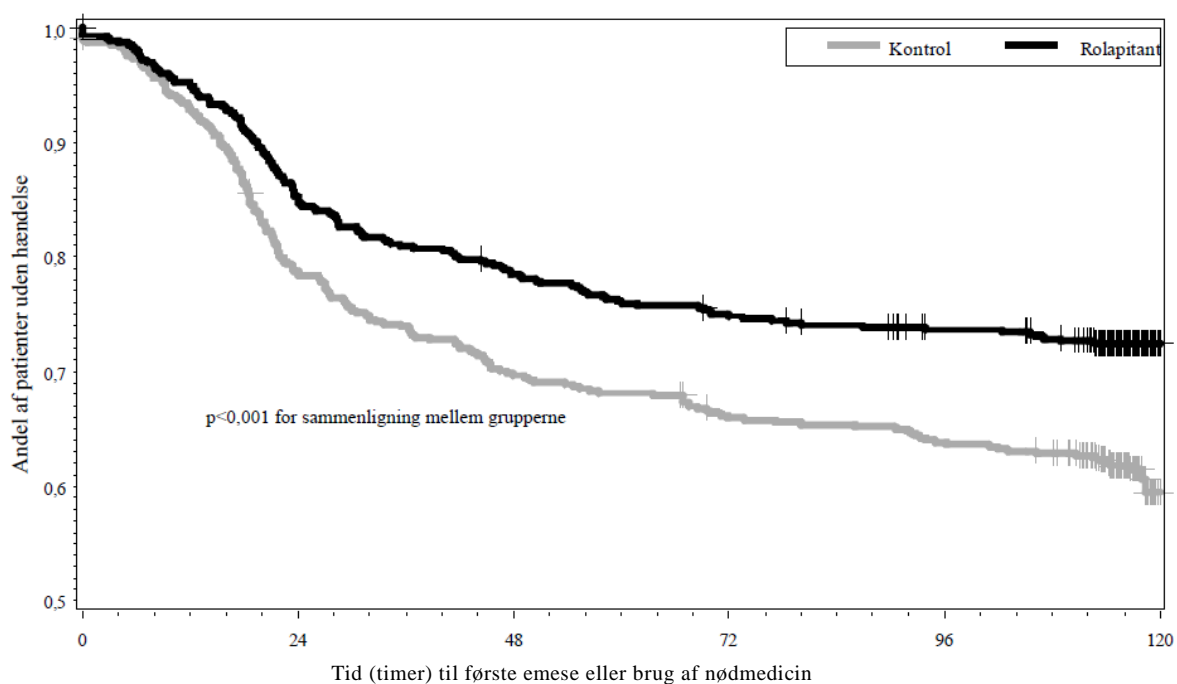
Effektendepunkter ^a	HEC studie 1			HEC studie 2			Studie 1 og 2 kombineret		
	Rolapitant (N = 264), andel (%)	Kontrol (N = 262), andel (%)	P-værdi ^b	Rolapitant (N = 271), andel (%)	Kontrol (N = 273), andel (%)	P-værdi ^b	Rolapitant (N = 535), andel (%)	Kontrol (N = 535), andel (%)	P-værdi ^c
Fuldstændigt respons									
Sen fase	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akut fase	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	I.S.	83,6	76,6	0,004
Samlede fase	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	I.S.	68,8	58,5	< 0,001
Ingen emese									
Akut fase	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	I.S.	86,0	78,9	0,002
Sen fase	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Samlede fase	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	I.S.	73,1	61,7	< 0,001

Tabel 1: Andel af patienter, der får cisplatinkeoterapi, som responderer, efter behandlingsgruppe og fase (studie 1 og 2 (HEC) individuelle resultater)									
Effektendepunkter ^a	HEC studie 1			HEC studie 2			Studie 1 og 2 kombineret		
	Rolapitant (N = 264), andel (%)	Kontrol (N = 262), andel (%)	P-værdi ^b	Rolapitant (N = 271), andel (%)	Kontrol (N = 273), andel (%)	P-værdi ^b	Rolapitant (N = 535), andel (%)	Kontrol (N = 535), andel (%)	P-værdi ^c
Ingen signifikant kvalme									
Akut fase	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	I.S.	88,2	82,6	0,009
Sen fase	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	I.S.	74,0	66,9	0,011
Samlede fase	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	I.S.	72,1	65,4	0,017

^a Primært endepunkt var fuldstændigt respons i den sene fase. Sen fase: > 24 til 120 timer efter cisplatinbehandling, akut fase: 0 til 24 timer efter cisplatinbehandling, samlede fase: 0 til 120 timer efter cisplatinbehandling
^b Ikke-justerede P-værdier opnået vha. Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret for køn.
^c Ikke-justerede P-værdier opnået vha. med Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret efter studie og køn.
I.S.=Ikke signifikant (p> 0,05)
*Ikke signifikant efter præspecificeret multiplicitetsjustering.

Den estimerede tid til første emese i den kombinerede analyse er vist med Kaplan-Meier-plottene i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-plot af andelen af patienter uden emese eller brug af nødmedicin (studie 1 og studie 2 kombineret (HEC))



Moderat emetogen kemoterapi og kombinationer af anthracyclin- og cyclophosphamidkemoterapi

Studie 3 (MEC)

I studie 3, et randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret multicenterstudie med parallelgrupper med moderat emetogen kemoterapi (MEC), blev rolapitantregimet (180 mg rolapitant, 2 mg oral granisetron og 20 mg oral dexamethason) sammenlignet med kontrolbehandling (placebo, 2 mg oral granisetron og 20 mg oral dexamethason) på dag 1 hos patienter, der fik et moderat emetogent kemoterapiregime. I studiet fik 53 % af patienterne en kombination af anthracyclin- og cyclophosphamid (AC). På dag 2 til 3 fik patienterne 2 mg oral granisetron én gang dagligt.

Studielægemidlerne blev administreret før kemoterapi på dag 1 med følgende intervaller: rolapitant (1 til 2 timer før), granisetron og dexamethason (30 minutter før). Da studiet blev designet, blev AC-holdige kemoterapieregimer betragtet som moderat emetogene. Nye retningslinjer har opdateret disse regimer til højemetogene. 30 % af patienterne fik carboplatin i cyklus 1.

I alt 1.369 patienter blev randomiseret til enten rolapitantregime (N = 684) eller kontrolbehandling (N = 685). I alt 1.332 patienter blev inkluderet i evalueringen af effekt, hvoraf 80 % var kvinder, og 20 % var mænd. Af disse 1.332 patienter var 28 % over 65 år, og 6 % var over 75 år. Af disse 1.332 patienter fik 629 kemoterapi uden AC.

Det primære endepunkt var fuldstændigt respons (defineret som ingen emetiske episoder og ingen nødmedicin) i den sene fase (> 24 til 120 timer) af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning. Følgende yderligere præspecificerede endepunkter blev også evalueret: fuldstændigt respons i den akutte fase (0 til 24 timer) og i den samlede fase (0 til 120 timer), ingen emese i de enkelte CINV-faser, ingen signifikant kvalme i de enkelte CINV-faser og tid til første emese eller brug af nødmedicin.

Et sammendrag af resultaterne af MEC-studiet (studie 3) er vist i tabel 2 nedenfor. Et sammendrag af resultaterne af undergrupperne ikke-AC og AC er vist i tabel 3.

Tabel 2: Andel af patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi, som responderede, efter behandlingsgruppe og fase			
Effektendepunkter^a	Studie 3 (MEC)		
	Rolapitant (N = 666), andel (%)	Kontrol (N = 666), andel (%)	P-værdi^b
Fuldstændigt respons			
Sen fase	71,3	61,6	< 0,001
Akut fase	83,5	80,3	I.S.
Samlede fase	68,6	57,8	< 0,001*
Ingen emese			
Akut fase	87,8	84,5	I.S.
Sen fase	80,5	69,8	< 0,001*
Samlede fase	78,7	65,3	< 0,001*
Ingen signifikant kvalme (maksimal VAS < 25 på skala 0-100)			
Akut fase	82,1	84,7	I.S.
Sen fase	72,7	69,4	I.S.
Samlede fase	70,6	66,5	I.S.

^a Primært endepunkt var fuldstændigt respons i den sene fase. Akut fase: 0 til 24 timer efter AC- eller ikke-AC-regime, sen fase: > 24 til 120 timer efter AC- eller ikke-AC-regime, samlede fase: 0 til 120 timer efter AC- eller ikke-AC-regime

^c Ikke-justerede P-værdier opnået vha. Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratificeret efter køn.

I.S.=Ikke signifikant (p> 0,05)

* I.S. efter præspecificeret multiplicitetsjustering.

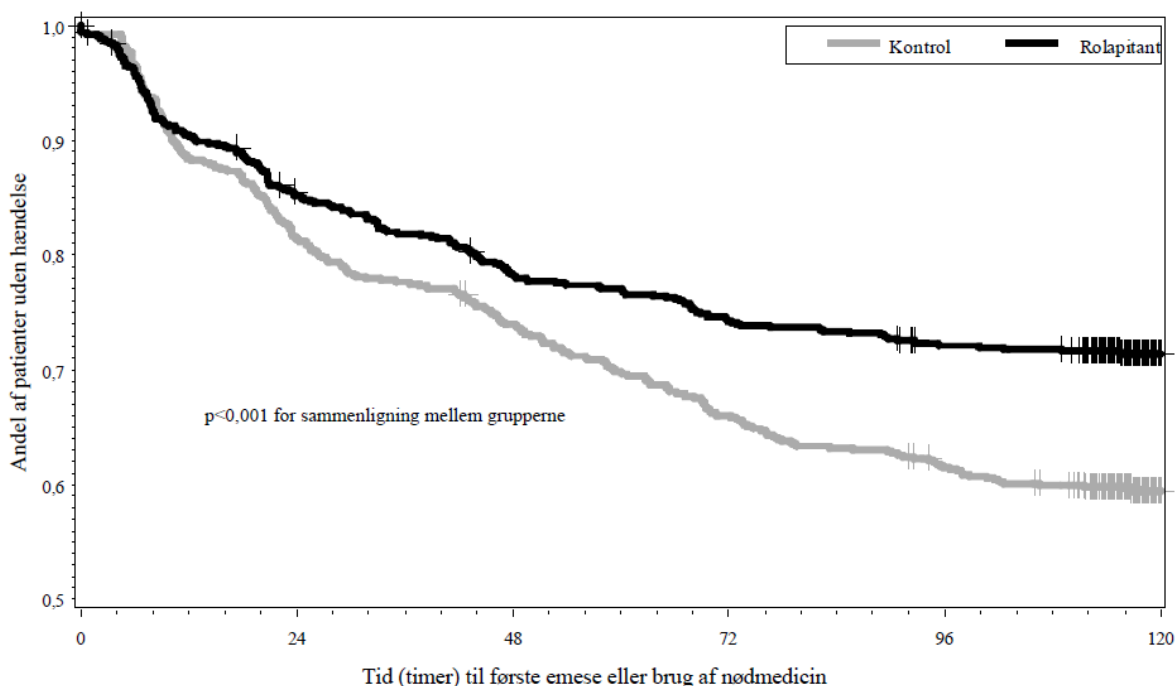
Tabel 3: Andel af patienter, som fik AC- eller ikke-AC-kemoterapi, med fuldstændigt respons			
Fuldstændigt respons	Rolapitant	Kontrol	P-værdi^a
Ikke-AC	N = 322	N = 307	
Sen fase	76,1	63,8	< 0,001
Akut fase	90,7	84,4	0,016
Samlede fase	74,8	61,2	< 0,001

AC	N = 344	N = 359	
Sen fase	66,9	59,6	0,047
Akut fase	76,7	76,9	I.S.
Samlede fase	62,8	54,9	0,033

^a Ikke-justerede P-værdier opået vha. Cochran-Mantel-Haenszel-test.
I.S.=Ikke signifikant (p> 0,05)

Den estimerede tid til første emese eller brug af nødmedicin hos patienter, som fik et MEC-regime, er vist med Kaplan-Meier-plottene i figur 2.

Figur 2: Kaplan-Meier-plot af andelen af patienter uden emese eller brug af nødmedicin (studie 3 – MEC)



I hvilken udstrækning kvalme og opkastning påvirker patienternes dagligdag blev vurderet med *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). Andelen af patienter uden påvirkning af dagligdagen var højere i Varuby-gruppen end i kontrolgruppen (MEC: 73,2 % vs. 67,4 %; $p = 0,027$).

Forlængelsesstudie med flere cyklusser: I hvert studie havde patienterne mulighed for at fortsætte i en forlængelse med op til yderligere 5 kemoterapicyklusser og få den samme behandling som i cyklus 1. Ved dag 6 til 8 efter initiering af kemoterapi blev patienterne bedt om at huske, om de havde haft nogen episoder af opkastning eller opkastningsfølelser eller kvalme, som påvirkede deres normale dagligdag. Rolapitants antiemetiske aktivitet blev opretholdt under de efterfølgende cyklusserne for de patienter, som fortsatte i hver af de ekstra cyklusser.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med rolapitant i alle undergrupper af den pædiatriske population som profylakse mod akut og sen kvalme og opkastning associeret med initiale og gentagne cyklusser af højemetogen cisplatinbaseret cancerbehandling og moderat emetogen cancerbehandling (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Rolapitant udviser lineær farmakokinetik med eksponeringer, som stiger proportionalt med dosis. Rolapitant elimineres langsomt med en gennemsnitlig halveringstid på ca. 7 dage. Rolapitant elimineres hovedsageligt via lever/galde og i mindre grad via nyrerne. Rolapitant metaboliseres af CYP3A4 og danner en aktiv metabolit, M19. *In vitro*-studier tyder på, at rolapitant ikke hæmmer CYP2E1.

Absorption

Efter administration af en enkelt dosis på 180 mg rolapitant til fastende, raske frivillige forsøgspersoner var rolapitant målbart i plasma efter 30 minutter, den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) for rolapitant blev nået efter ca. 4 timer, og den gennemsnitlige C_{max} var 968 nanogram/ml (%CV 28 %). Efter flere orale doser på 9-45 mg rolapitant én gang dagligt var akkumulationen af rolapitant ca. 5-doblet.

Den systemiske eksponering (C_{max} og AUC) for rolapitant steg dosisproportionalt, når rolapitantdosis blev øget fra 4,5 mg til 180 mg. Ved en stigning i dosis på 4 gange den anbefalede kliniske dosis på 180 mg steg C_{max} og AUC for rolapitant henholdsvis 3,1 gange og 3,7 gange.

Rolapitants absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %, hvilket tyder på en minimal *first pass*-effekt.

Administration sammen med et måltid med højt fedtindhold påvirkede ikke rolapitants farmakokinetik i signifikant grad efter administration af 180 mg rolapitant.

Fordeling

Rolapitant var stærkt proteinbundet i humant plasma (99,8 %). Fordelingsvolumen (V_d/F) var 460 l hos raske frivillige forsøgsparticipanter, hvilket tyder på en omfattende vævsfordeling af rolapitant. I en farmakokinetisk populationsanalyse af rolapitant var V_d/F 387 l hos cancerpatienter.

Biotransformation

Rolapitant metaboliseres af CYP3A4 og danner en aktiv metabolit, M19 (C4-pyrrolidin-hydroxyleret rolapitant). I et massebalancestudie var metabolitten M19 den væsentligste cirkulerende metabolit. Dannelsen af M19 var signifikant forsinket med median- t_{max} på 120 timer (24-168 timer), og den gennemsnitlige halveringstid for M19 var 158 timer. Eksponeringsforholdet mellem M19 og rolapitant var ca. 50 % i plasma.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis (4,5 til 180 mg) af rolapitant var den gennemsnitlige halveringstid ($t_{1/2}$) for rolapitant 169 til 183 timer (ca. 7 dage) og uafhængig af dosis. I en farmakokinetisk populationsanalyse var den totale clearance (CL/F) for rolapitant 0,96 l/time hos cancerpatienter.

Rolapitant elimineres primært via lever/galde. Efter administration af en enkelt oral dosis på 180 mg [^{14}C]-rolapitant blev gennemsnitligt 14,2 % (9 % til 20 %) og 73 % (52 % til 89 %) af dosis genfundet i henholdsvis urin og fæces i løbet af 6 uger. I puljede prøver indsamlet over 2 uger blev 8,3 % af dosis genfundet i urinen primært som metabolitter, og 37,8 % af dosis blev genfundet i fæces primært som uomodnet rolapitant. Der blev ikke fundet uomodnet rolapitant eller M19 i puljede urinprøver. Andre lægemiddelmetaboliserende enzymer (og lægemiddeltransportører) end CYP3A4, der er involveret i udskillelse af rolapitant via lever-/galdevejene, skal klarlægges.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder, køn og race/etnicitet

Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at alder, køn og race ikke har nogen signifikant indvirkning på Varubys farmakokinetik. Der er begrænsede data for patienter ≥ 75 år.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af en enkelt dosis på 180 mg rolapitant til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) var rolapitants farmakokinetik sammenlignelig med farmakokinetikken hos raske frivillige forsøgspartnere. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) var den gennemsnitlige C_{\max} 25 % lavere, mens det gennemsnitlige AUC for rolapitant var sammenligneligt med AUC hos raske frivillige forsøgspartnere. Den mediane t_{\max} for M19 var 204 timer hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med 168 timer hos raske frivillige forsøgspartnere. Varubys farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

Nedsat nyrefunktion

I farmakokinetiske populationsanalyser hos cancerpatienter med let (CLCr: 60 til 90 ml/min.) eller moderat (CLCr: 30 til 60 ml/min.) nedsat nyrefunktion havde kreatininclearance (CLCr) ved *baseline* ikke nogen signifikant indvirkning på rolapitants farmakokinetik sammenlignet med cancerpatienter med normal nyrefunktion. Der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger om effekten ved svært nedsat nyrefunktion. Varubys farmakokinetik blev ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom med behov for hæmodialyse.

Forhold mellem koncentration og effekt

Besættelse af NK_1 -receptorer

Et humant positron-emissionstomografi (PET)-studie med rolapitant viste, at rolapitant krydser blod-hjerne-barrieren og okkuperer NK_1 -receptorer i hjernen. Der blev observeret en dosisafhængig stigning i gennemsnitlig okkupation af NK_1 -receptorer i dosisintervallet 4,5 mg til 180 mg rolapitant. Ved rolapitantkoncentrationer i plasma på > 15 nanogram/ml og 348 nanogram/ml var henholdsvis ca. > 50 % og 90 % af NK_1 -receptorerne i de kortikale områder okkuperet. Ved en dosis på 180 mg rolapitant var den gennemsnitlige okkupation af NK_1 -receptorer i de kortikale områder mere end 90 % i mindst 120 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet, teratogenicitet samt karcinogenicitet.

Mekanismen bag den signifikante forskel i de observerede halveringstider mellem rotter og aber (6-8 timer) og mennesker (7 dage) er ikke klarlagt.

Hos gnave blev rolapitant testet i toksicitetsstudier af en varighed på op til 26 uger med gentagne orale doser, og lever, thyreoidea, nyrer, epididymis og uterus blev identificeret som målorganer. I et tremåneders studie med rotter blev der observeret kloniske konvulsioner hos et enkelt dyr ved 125 mg/kg/dag (ca. 6 gange den anbefalede dosis til mennesker ud fra kropsareal). I et studie på en måned med aber blev der observeret konvulsioner ved 60 mg/kg/dag (ca. 5,8 gange den anbefalede humane dosis ud fra kropsareal). Konvulsionernes relevans for mennesker er ikke kendt.

I et studie hos hunrotter til evaluering af fertilitet og tidlig fosterudvikling forårsagede rolapitanthydrochlorid ved en oral dosis svarende til 9 mg/kg fri base pr. dag (ca. 0,5 gange den anbefalede dosis til mennesker ud fra kropsareal) et forbigående fald i maternal vægtøgning og et øget antal præ- og postimplantationstab. Ved en dosis svarende til 4,5 mg/kg fri base pr. dag (ca. 0,2 gange den anbefalede dosis til mennesker ud fra kropsareal) var der fald i antallet af corpora lutea og implantationssteder.

I et studie af præ- og postnatal udvikling hos rotter var den maternelle toksicitet evident baseret på mortalitet/moribund tilstand, nedsat kropsvægt og fødeindtagelse, totalt kuldtab, langvarig fødsel, nedsat gestationslængde og forhøjet antal uforklarede implantationssteder ved en dosis svarende til

22,5 mg/kg fri base pr. dag (ca. 1,2 gange den anbefalede dosis til mennesker ud fra kropsareal). Effekter på afkom ved denne dosis var nedsat postnatal overlevelse og nedsat legemsvægt og vægtøgning, og disse kan relateres til den observerede maternelle toksicitet. Ved en maternel dosis svarende til 9 mg/kg rolapitant fri base pr. dag (ca. 0,5 gange den anbefalede dosis til mennesker ud fra kropsareal) blev der set en dårligere hukommelse hos hununger i en labyrinttest og et fald i ungerne kropsvægt.

Baseret på miljørisikovurderingen anses rolapitant for at være meget persisterende, bioakkumulerende og ikke hurtigt bionedbrydeligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletindhold

Lactosemonohydrat
Prægelatineret stivelse
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Povidon (K-30)
Croscarmelloseatrium
Silica, kolloid
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Indigokarmin (E 132)
Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid/polychlorotrifluorethylen/aluminiumsfolie dobbeltblister.
Pakningsstørrelse med to tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1180/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20 April 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

Brevkort med 2 filmovertrukne tabletter – MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Varuby 90 mg filmovertrukne tabletter
Rolapitant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 90 mg rolapitant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Enkeltdosis = 2 tabletter

8. UDLØBSDATO

Anvendes inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1180/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

VARUBY

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Varuby 90 mg tabletter
Rolapitant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Varuby 90 mg filmovertrukne tabletter

Rolapitant

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Varuby
3. Sådan skal du tage Varuby
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Varuby?

Varuby indeholder det aktive stof rolapitant.

Anvendelse

Varuby bruges til at forebygge kvalme eller opkastning hos voksne med kræft, mens de får kemoterapi.

Virkning

Kemoterapi kan få kroppen til at frigive ”substans P”.

Substans P sætter sig fast på nerveceller i hjernens opkastningscenter, så du får kvalme eller kaster op. Rolapitant, det aktive stof i Varuby, blokerer for substans P, så det ikke kan sætte sig fast på disse nerveceller, og dette hjælper med til at forebygge kvalme og opkastning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Varuby

Tag ikke Varuby:

- hvis du er allergisk over for rolapitant eller et af de øvrige indholdsstoffer i Varuby (angivet i punkt 6).
- hvis du tager naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*), der bruges til at behandle depression og søvnbesvær (se punkt 2 under ”Brug af anden medicin sammen med Varuby”).

Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forholdsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis:

- du har alvorlige problemer med leveren eller nyrerne

- du skal tage nogle bestemte lægemidler, som kan nedsætte virkningen af Varuby, f.eks.:
 - rifampicin, til at behandle tuberkulose og andre infektioner
 - carbamazepin, til at behandle epilepsi og nervesmerter
 - phenobarbital, til at behandle epilepsi
 - enzalutamid, til at behandle prostatakræft
 - phenytoin, til at behandle epilepsi
 - efavirenz, til at behandle hiv (humant immundefektvirus)
 - rifabutin, til at behandle tuberkulose og andre infektioner
 - andre lægemidler, der indeholder en NK₁-antagonist, f.eks. aprepitant eller en kombination af netupitant og palonosetronhydrochlorid (til at forebygge kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi mod kræft) (se punkt 2 under ”Brug af anden medicin sammen med Varuby”).

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke tage Varuby, da det ikke er undersøgt til denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med Varuby

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Varuby kan påvirke virkningen af andre lægemidler. Det drejer sig om:

- propafenon (bruges til at behandle uregelmæssig eller unormal hjerterytme)
- tamoxifen (bruges til at behandle brystkræft)
- metoprolol (bruges til at behandle forhøjet blodtryk og hjertesygdomme)
- thioridazin (bruges til at behandle psykiske sygdomme, f.eks. skizofreni)
- pimozid (bruges til at behandle psykiske sygdomme, f.eks. skizofreni)
- morfin (bruges til at behandle moderate til svære smerter)
- methotrexat (bruges til at behandle kræft, psoriasis og leddegigt)
- irinotecan (bruges til at behandle kræft)
- topotecan (bruges til at behandle kræft)
- mitoxantron (bruges til at behandle kræft)
- sulfasalazin (bruges til at behandle tarmsygdom og leddegigt)
- doxorubicin (bruges som kemoterapi mod kræft)
- bendamustin (bruges til at behandle leukæmi)
- digoxin (bruges til at behandle hjertesygdomme)
- dabigatran (bruges til at forebygge blodpropper)
- colchicin (bruges til at behandle urinsyregigt)
- lægemidler, som kaldes ‘statiner’, f.eks. atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin og simvastatin (bruges til at behandle høje niveauer af fedt i blodet (f.eks. kolesterol))
- bosentan (bruges til at behandle forhøjet blodtryk i lungearterien)
- fexofenadin (bruges til at behandle allergisymptomer)

Graviditet og amning

Der er ingen oplysninger om virkningerne af denne medicin, hvis den tages under graviditet. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det vides ikke, om Varuby udskilles i mælk, og derfor anbefales det ikke at amme under behandling med dette lægemiddel. Det er vigtigt, at du fortæller lægen det, hvis du ammer eller har planer om at amme, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdsikkerhed

Varuby påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du kan føle dig svimmel eller træt, når du har taget dette lægemiddel. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Varuby indeholder lactose

Hver dosis (to tabletter) indeholder 230 mg lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Varuby

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Så meget skal du tage

- Den anbefalede dosis er 180 mg (to 90 mg tabletter). Tabletterne skal sluges hele med lidt vand.
- Tag tabletterne højst 2 timer, før du starter på din cyklus med kemoterapi.
- Du kan tage Varuby med eller uden mad.

Når Varuby tages før kemoterapien, forebygger det kvalme eller opkastning. Du må ikke tage lægemidlet i dagene efter, at du har fået kemoterapi - medmindre du skal til at have en ny kemoterapi-cyklus. Du må ikke tage Varuby mere end én gang hver anden uge.

Hvis du har taget for meget Varuby

Den sædvanlige dosis er to tabletter. Hvis du mener, at du har taget for meget, skal du fortælle det til lægen med det samme.

Hvis du har glemt at tage Varuby

Hvis du har glemt at tage din dosis, skal du fortælle det til lægen med det samme.

Hvis du holder op med at tage Varuby

Varuby hjælper med til at forebygge kvalme og opkastning, når du får kemoterapi. Tal med din læge, hvis du ikke ønsker at tage dette lægemiddel.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Alvorlige bivirkninger:

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

Hvis du får symptomer på en allergisk reaktion, f.eks. kortåndethed, hævelse af læber eller tunge eller smagsforandringer, hævelse i hud eller væv, pludseligt hududslæt, pludselig feber eller hurtigere hjerterytme (puls), **skal du fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet med det samme**. De vil give dig en passende behandling.

Andre bivirkninger:

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- hovedpine
- forstoppelse
- træthed

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- ømme muskler eller smerter i musklerne
- svimmelhed, koncentrationsbesvær, manglende energi, døsighed eller søvnløshed
- maveproblemer som ubehag i maven, oppustethed, kvalme, smerter, fordøjelsesbesvær og diarré
- lave niveauer af de hvide blodlegemer, som bekæmper infektioner (ses i blodprøver)
- infektion i munden

- sår i munden
- appetitløshed
- hikke
- svaghed

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- svampeinfektion i munden (trøske) eller på huden
- nedsat antal blodplader (ses i blodprøver)
- øget blødningsrisiko
- fald i de hvide blodlegemer, som bekæmper infektioner (ses i blodprøver)
- dehydrering (væskemangel)
- lavt niveau af magnesium i blodet (ses i blodprøver)
- bekymring eller angst, uro
- skærer tænder
- problemer med at holde balancen
- problemer med at bevæge sig
- besvimelse eller følelse af at skulle besvime
- delvist høretab
- ringen for ørerne
- sløret syn
- hurtigere puls
- ubehag i maven
- ændret afføringsmønster
- mundtørhed
- sure opstød eller halsbrand
- opkastningsbevægelser eller opkastningsfornemmelse
- højt blodtryk
- hårtab
- hududslæt, som ligner akne
- tør hud
- ledsmerter
- rygsmerter
- muskelsvaghed
- svækkelse, ømhed eller smerter i muskler (hvor du samtidig kan være utilpas, have feber eller mørk urin; dette kan skyldes unormal nedbrydning af musklerne (en tilstand, der kaldes rhabdomyolyse)).
- problemer med at gå

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter 'Anvendes inden' eller 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Varuby indeholder:

Aktivt stof: rolapitant. En tablet indeholder 90 mg rolapitant.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletkerne: lactosemonohydrat (se punkt 2 under "Varuby indeholder lactose"), prægelatineret stivelse, mikrokrySTALLINSK cellulose (E 460), povidon (K-30), croscarmellosenatrium, kolloid silica og magnesiumstearat.
- Tabletovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E 171), macrogol, talcum, indigokarmin (E132) og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Tabletterne er blå og præget med T0101 på den ene side og 100 på den anden.

Pakningsstørrelse med to tabletter i dobbeltblister af polyvinylchlorid/polychlortrifluorethylen/aluminiumsfolie.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstillere

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

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.


Malta

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +45 787 74077


Deutschland

TESARO Bio GERMANY GmbH

 +49 308 8789661


Eesti

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Ελλάδα

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


España

TESARO Bio Spain S.L.U

 +34 911 147439


France

TESARO Bio France SAS

 +33 176 728915


Hrvatska

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Ireland

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Ísland

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Italia

TESARO Bio Italy S.r.l.

 +39 068 7501295


Κύπρος


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

Latvija


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

 +44 330 3328100


Nederland

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +31 207 091042


Norge

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +47 219 39680


Österreich

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +43 192 86528


Polska

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Portugal

TESARO BIO SPAIN S.L.U.,
SUCURSAL EM PORTUGAL

 +351 211 143976


România

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Slovenija

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Slovenská republika

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


Suomi/Finland

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +358 974 790114


Sverige

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678

United Kingdom

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.