

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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-HT<sub>3</sub>-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 Chemotherapie-Regimen empfohlen:

### 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-HT <sub>3</sub> - Rezeptor- Antagonist	Standardddosis des 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor- Antagonisten. Siehe die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) des jeweiligen 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor- Antagonisten zur adäquaten Dosierung	keine		

### 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-HT <sub>3</sub> -Rezeptor- Antagonist	Standardddosis des 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor- Antagonisten. Siehe die Fachinformation des jeweiligen 5-HT <sub>3</sub> - Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung	Standardddosis des 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor- Antagonisten. Siehe die Fachinformation des jeweiligen 5-HT <sub>3</sub> - Rezeptor-Antagonisten zur adäquaten Dosierung		

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (≥ 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).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte 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 eingeschränkter 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 eingeschränkter 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 NK<sub>1</sub>-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 UGT1A1 und UGT2B7 (z. B. Irinotecan bzw. Morphin)*

Rolapitant hemmt UGT1A1 und UGT2B7 *in vitro* geringfügig. Daher können potenzielle Wechselwirkungen, die auf eine Hemmung dieser UGT-Enzyme im Darm zurückgehen, nicht ausgeschlossen werden.

#### *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, und Rolapitant ist in den geprüften Konzentrationen bis zu 20  $\mu$ M kein Inhibitor von OATP1B3.

#### *Substrate von OCT1*

*In vitro* ist Rolapitant in den geprüften Konzentrationen bis zu 20  $\mu$ M kein Inhibitor von OCT1.

#### *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).

Rolapitant zeigte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Koffein (ein CYP1A2-Substrat), wenn eine orale Dosis von 200 mg Koffein mit einer Einzeldosis von 180 mg Rolapitant an Tag 1 und ohne Rolapitant an den Tagen 8 und 15 verabreicht wurde.

## 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 CYP3A*

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 eine Kombination von Netupitant 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 Emesis (*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.

<b>Nebenwirkungen in den einzelnen Systemorganklassen</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
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 Breachreiz

<b>Nebenwirkungen in den einzelnen Systemorganklassen</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
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 Knochenkrankungen		Myalgien	Arthralgie Rückenschmerzen Muskelschwäche Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Asthenie	Gangstörung

#### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden Rolapitant-Dosen von bis 720 mg 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-(NK<sub>1</sub>-) 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  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup> das Rolapitant-Regime an Tag 1 (180 mg Rolapitant, 10 µg/kg Granisetron intravenös und 20 mg Dexamethason oral) mit einer Kontrolltherapie (Placebo, 10 µg/kg Granisetron intravenös und 20 mg Dexamethason oral) verglichen. An Tag 2 bis 4 erhielten die Patienten zweimal täglich 8 mg 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.

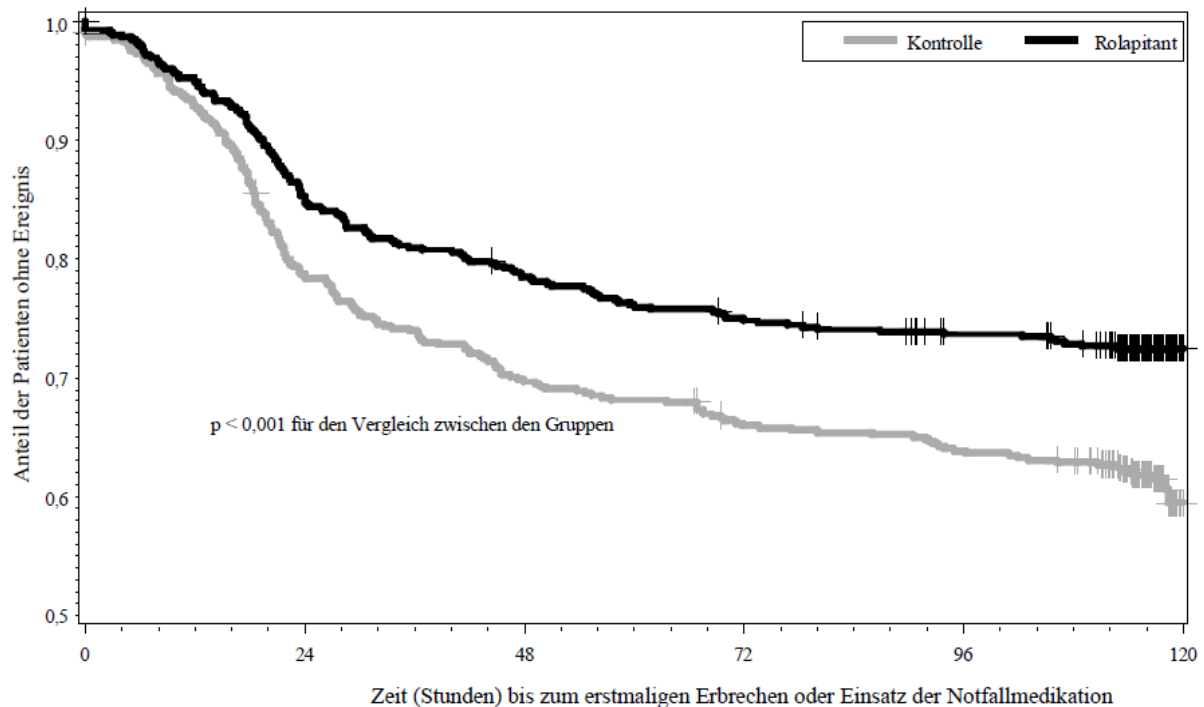
Der primäre Endpunkt in beiden Studien war ein komplettes Ansprechen, definiert als kein Erbrechen ohne Gabe einer Notfallmedikation während der verzögerten Phase (> 24 Stunden bis 120 Stunden) nach Chemotherapie, wenn üblicherweise Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Emesis erwartet wird. Darüber 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 1 dargestellt (siehe unten).

<b>Tabelle 1: 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)</b>									
<b>Wirksamkeitsendpunkte<sup>a</sup></b>	<b>HEC-Studie 1</b>			<b>HEC-Studie 2</b>			<b>Studie 1 und 2 kombiniert</b>		
	<b>Rolapitant (n = 264) Rate (%)</b>	<b>Kontrolle (n = 262) Rate (%)</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	<b>Rolapitant (n = 271) Rate (%)</b>	<b>Kontrolle (n = 273) Rate (%)</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	<b>Rolapitant (n = 535) Rate (%)</b>	<b>Kontrolle (n = 535) Rate (%)</b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
<b>Komplettes Ansprechen</b>									
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
<b>Kein Erbrechen</b>									
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
<b>Keine wesentliche Übelkeit</b>									
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
<sup>a</sup> Primärer 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 <sup>b</sup> Nicht adjustierte p-Werte im Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht. <sup>c</sup> Nicht adjustierter p-Wert im Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Studie und Geschlecht. n.s. = nicht signifikant (p > 0,05) * <sup>c</sup> Nicht signifikant nach Anwendung vorab spezifizierter multipler Adjustierung									

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

**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)



*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 (180 mg Rolapitant, 2 mg Granisetron oral und 20 mg Dexamethason oral) mit der Kontrolltherapie (Placebo, 2 mg Granisetron oral und 20 mg 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 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-Chemotherapieregime 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 verzögerten Phase (> 24 Stunden bis 120 Stunden) nach Chemotherapie, wenn üblicherweise Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Emesis (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 2 (siehe unten). Eine Zusammenfassung für die Ergebnisse der Subgruppen mit AC- bzw. anderen Chemotherapie-Regimen zeigt Tabelle 3.

<b>Tabelle 2: Anteil der Patienten unter mäßig emetogener Chemotherapie, die in den beiden Behandlungsarmen und den Phasen auf die Therapie ansprechen</b>			
<b>Wirksamkeitsendpunkte</b>	<b>Studie 3 – MEC</b>		
	<b>Rolapitant (n = 666) Rate (%)</b>	<b>Kontrolle (n = 666) Rate (%)</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
<b>Komplettes Ansprechen</b>			
Verzögerte Phase	71,3	61,6	< 0,001
Akute Phase	83,5	80,3	n.s.
Insgesamt	68,6	57,8	< 0,001*
<b>Kein Erbrechen</b>			
Akute Phase	87,8	84,5	n.s.
Verzögerte Phase	80,5	69,8	< 0,001*
Insgesamt	78,7	65,3	< 0,001*
<b>Keine wesentliche Übelkeit (maximal 25 Punkte auf einer visuellen Analogskala von 0–100)</b>			
Akute Phase	82,1	84,7	n.s.
Verzögerte Phase	72,7	69,4	n.s.
Insgesamt	70,6	66,5	n.s.

<sup>a</sup> 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

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

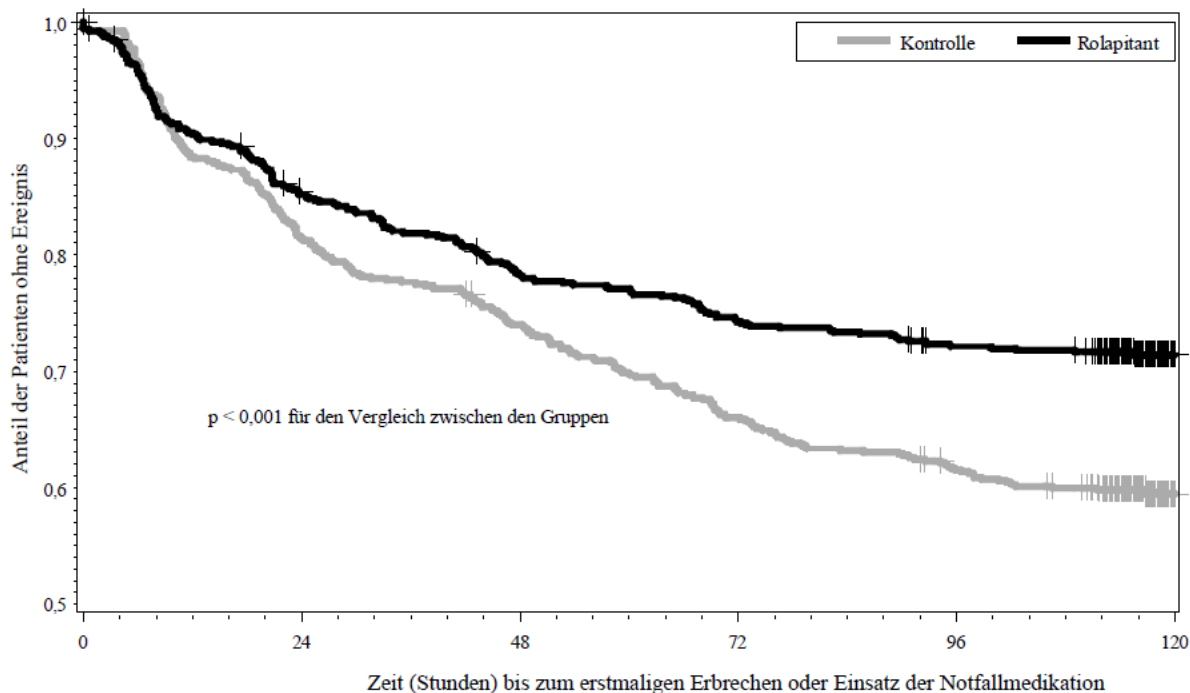
\*Nicht signifikant nach vorab spezifizierter multipler Adjustierung

<b>Tabelle 3: Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen unter AC- bzw. Nicht-AC-Chemotherapieregimen</b>			
<b>Komplettes Ansprechen</b>	<b>Rolapitant</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Nicht-AC</b>	<b>n = 322</b>	<b>n = 307</b>	
Verzögerte Phase	76,1	63,8	< 0,001
Akute Phase	90,7	84,4	0,016
Insgesamt	74,8	61,2	< 0,001
<b>AC</b>	<b>n = 344</b>	<b>n = 359</b>	
Verzögerte Phase	66,9	59,6	0,047
Akute Phase	76,7	76,9	n.s.
Insgesamt	62,8	54,9	0,033

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

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

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



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 hepatobiliär 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 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 ausgedehnte 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 wesentlicher aktiver 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 hepatobiliär eliminiert. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 180 mg  $^{14}\text{C}$ -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 hepatobiliären 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 Rolapitant aufweisen. Für Patienten ab dem 75. Lebensjahr stehen nur eingeschränkte Daten zur Verfügung.

### *Eingeschränkte 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.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

In pharmakokinetischen Populationsanalysen zeigte die Ausgangs-Kreatinin-Clearance (Cl<sub>Kr</sub>) bei Karzinompatienten mit geringer (Cl<sub>Kr</sub>: 60–90 ml/min) oder mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Cl<sub>Kr</sub>: 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

#### *NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Bindung*

Eine Positronenemissionstomographie-Studie am Menschen zeigte, dass Rolapitant die Blut-Hirn-Schranke passiert und an NK<sub>1</sub>-Rezeptoren im Gehirn bindet. Ein dosisabhängiger Anstieg der mittleren NK<sub>1</sub>-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 NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Bindung im Kortex näherungsweise > 50 % bzw. 90 %. Bei der 180-mg-Dosis von Rolapitant betrug die mittlere NK<sub>1</sub>-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 Dosierung 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.

Auf Grundlage der Umweltrisikobewertung wird Rolapitant als sehr persistent, bioakkumulierend und nicht schnell biologisch abbaubar betrachtet.

## **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**

4 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 Bio Netherlands B.V.  
Joop Geesinkweg 901  
1114 AB Amsterdam-Duivendrecht  
Niederlande

## **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**

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



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**Klappkarte mit jeweils 2 Filmtabletten – MIT BLUE BOX**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Varuby 90 mg Filmtabletten

Rolapitant

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 90 mg Rolapitant.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. **Siehe Packungsbeilage zur weiteren Information.**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

2 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Einzeldosis = 2 Tabletten

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU 1/17/1180/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

VARUBY

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Varuby 90 mg Tabletten  
Rolapitant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

TESARO Bio Netherlands B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Varuby 90 mg Filmtabletten Rolapitant

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Varuby und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Varuby beachten?
3. Wie ist Varuby einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Varuby aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Varuby und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Varuby?

Varuby enthält den Wirkstoff Rolapitant.

##### Wofür wird Varuby angewendet?

Varuby wird bei Erwachsenen mit Krebs vorbeugend angewendet, um gegen Übelkeit und Erbrechen, als Folge einer Chemotherapie zur Krebsbehandlung, zu helfen.

##### Wie wirkt Varuby?

Eine Chemotherapie kann dazu führen, dass der Körper die „Substanz P“ freisetzt.

Substanz P bindet an die Nervenzellen im Brechzentrum des Gehirns und führt zu Übelkeit oder Erbrechen. Rolapitant, der Wirkstoff von Varuby, verhindert, dass Substanz P an diesen Nervenzellen bindet und auf diese Weise beugt das Arzneimittel Übelkeit und Erbrechen vor.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Varuby beachten?

##### Rolapitant darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Rolapitant oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie ein pflanzliches Arzneimittel einnehmen, das Johanniskraut heißt (*Hypericum perforatum*), das zur Behandlung von Depressionen oder Schlafstörungen angewendet wird. (Siehe Abschnitt 2 unter „Einnahme von Varuby zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn Sie unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Varuby einnehmen, wenn

- Sie an schweren Leber- oder Nierenerkrankungen leiden
- Sie andere Medikamente einnehmen, die die Wirkung von Varuby abschwächen können, wie:
  - Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose und weiteren Infektionskrankheiten
  - Carbamazepin zur Behandlung von Epilepsie und Nervenschmerzen
  - Phenobarbital zur Behandlung von Epilepsie
  - Enzalutamid zur Behandlung des Prostatakrebs
  - Phenytoin zur Behandlung von Epilepsie
  - Efavirenz zur Behandlung der HIV-Infektion (HIV: *Human Immunodeficiency Virus*)
  - Rifabutin zur Behandlung der Tuberkulose und weiterer Infektionskrankheiten
  - weitere Medikamente, die einen NK<sub>1</sub>-Antagonisten enthalten, z. B. Aprepitant und eine Kombination von Netupitant und Palonosetronhydrochlorid (zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie wegen einer Krebserkrankung) (Siehe Abschnitt 2 unter „Einnahme von Varuby zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten Varuby nicht einnehmen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Varuby zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Varuby könnte die Wirkung einiger dieser Arzneimittel beeinflussen. Dazu gehören:

- Propafenon (zur Behandlung von unregelmäßigem oder schnellem Herzschlag)
- Tamoxifen (zur Behandlung von Brustkrebs)
- Metoprolol (zur Behandlung von hohem Blutdruck und Herzerkrankungen)
- Thioridazin (zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie)
- Pimozid (zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie)
- Morphin (zur Behandlung von mäßigen bis starken Schmerzen)
- Methotrexat (zur Behandlung von Krebserkrankungen, Psoriasis und rheumatoider Arthritis)
- Irinotecan (zur Behandlung von Krebserkrankungen)
- Topotecan (zur Behandlung von Krebserkrankungen)
- Mitoxantron (zur Behandlung von Krebserkrankungen)
- Sulfasalazin (zur Behandlung einer Darmerkrankung und rheumatoider Arthritis)
- Doxorubicin (zur Behandlung von Krebserkrankungen)
- Bendamustin (zur Behandlung von Leukämie)
- Digoxin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- Dabigatran (zur Vorbeugung von Blutgerinnseln)
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht)
- sog. „Statine“, wie Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin, die zur Behandlung bei erhöhten Werten von Blutfetten (z. B. Cholesterin) eingesetzt werden
- Bosentan (zur Behandlung von hohem Blutdruck in der Lungenarterie)
- Fexofenadin (zur Behandlung von Symptomen einer Allergie)

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Informationen zur Wirkung dieses Arzneimittels bei der Einnahme während der Schwangerschaft vor. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Varuby in die Muttermilch übergeht; daher wird das Stillen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht empfohlen. Es ist wichtig, dass Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt informieren, wenn Sie stillen oder planen zu stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Varuby hat einen geringen Einfluss auf Ihre Fähigkeit, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen. Sie könnten sich nach Einnahme dieses Arzneimittels schwindlig oder müde fühlen. Wenn das geschieht, sollten Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Varuby enthält Lactose**

Jede Dosis (zwei Tabletten) enthält 230 mg Lactose. Bitte nehmen Sie Varuby daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Varuby einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie hoch ist die Dosis von Varuby**

- Die empfohlene Dosis beträgt 180 mg (zwei Tabletten mit jeweils 90 mg). Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut im Ganzen mit etwas Wasser.
- Nehmen Sie die Tabletten innerhalb von 2 Stunden vor Beginn Ihres Chemotherapiezyklus ein.
- Sie können Varuby zu oder unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen.

Die Einnahme von Varuby vor der Chemotherapie beugt Übelkeit und Erbrechen vor. Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht in den Tagen nach der Chemotherapie ein – außer wenn Sie vor einem weiteren Chemotherapiezyklus stehen. Nehmen Sie Varuby nicht häufiger als einmal alle 2 Wochen ein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Varuby eingenommen haben, als Sie sollten**

Die normale Dosis beträgt zwei Tabletten. Wenn Sie glauben, eine höhere Dosis eingenommen zu haben als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von Varuby vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme der Tabletten vergessen haben, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von Varuby abbrechen**

Varuby wird eingenommen, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen, wenn Sie eine Chemotherapie erhalten. Wenn Sie das Arzneimittel nicht einnehmen möchten, sollten Sie das mit Ihrem Arzt besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

**Schwere Nebenwirkungen:**

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

Wenn Sie Anzeichen einer allergischen Reaktion bemerken, wie plötzliche Kurzatmigkeit, Schwellung der Lippen oder der Zunge, Veränderungen der Geschmacksempfindung, Schwellungen der Haut oder des Gewebes, einen plötzlichen Ausschlag, Fieber oder einen beschleunigten Herzschlag, **informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal**. Sie werden die angemessene Behandlung einleiten.

**Andere Nebenwirkungen:**

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen
- Verstopfung
- Müdigkeit

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Muskelkater oder Muskelschmerzen
- Schwindelgefühl, Konzentrationsstörungen, Energiemangel, Schläfrigkeit oder Schlafstörungen
- Magenprobleme, einschließlich Magenbeschwerden, Gefühl des Aufgeblähtheits, Übelkeit, Schmerzen, Verdauungsstörungen und Durchfall
- niedrige Werte der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen (wird mit Blutuntersuchungen festgestellt)
- Infektionen der Mundhöhle
- Entzündungen der Mundhöhle
- Appetitverlust
- Schluckauf
- allgemeines Schwächegefühl

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Hefepilzinfektionen (Soor) der Mundhöhle oder der Haut
- eine verminderte Zahl der Blutplättchen (wird mit Blutuntersuchungen festgestellt)
- erhöhtes Blutungsrisiko
- verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen (wird mit Blutuntersuchungen festgestellt)
- Dehydratation
- zu geringe Werte von Magnesium im Blut (wird mit Blutuntersuchungen festgestellt)
- Gefühl von Angst oder Furcht, Rastlosigkeit
- Zähneknirschen
- Gleichgewichtsstörungen
- Bewegungsstörungen
- Ohnmachten oder das Gefühl, ohnmächtig zu werden
- teilweiser Hörverlust
- Klingeln in den Ohren
- Verschwommensehen
- beschleunigter Herzschlag
- Magenbeschwerden
- Veränderungen beim Stuhlgang
- Mundtrockenheit
- Rückfluss von saurem Magensaft oder Sodbrennen
- Würgereiz oder das Gefühl, erbrechen zu müssen
- hoher Blutdruck
- Haarausfall
- Hautausschlag, ähnlich wie bei Akne
- trockene Haut
- Gelenkschmerzen
- Rückenschmerzen
- Muskelschwäche

- Muskelschwäche, Druckempfindlichkeit oder Schmerzen, insbesondere in Verbindung mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Fieber oder Dunkelfärbung des Urins. Das kann durch ein ungewöhnliches Auflösen von Muskelzellen (eine sog. Rhabdomyolyse) verursacht sein.
- Gangstörungen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Varuby aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Varuby enthält**

Der Wirkstoff ist Rolapitant. Jede Tablette enthält 90 mg Rolapitant.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2, unter „Varuby enthält Lactose“), vorverkleisterte Stärke, mikrokristalline Cellulose (E460), Povidon (K-30), Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat.
- Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol, Talkum, Indigocarmin und Polysorbat 80.

### **Wie Varuby aussieht und Inhalt der Packung**

Die Tabletten sind blau, mit einem eingepprägten T0101 auf einer Seite und 100 auf der anderen Seite.

Packungsgröße: 2 Tabletten in einer Polyvinylchlorid/Polychlorotrifluorethylen/Aluminium-Doppelblisterpackung.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

TESARO Bio GERMANY GmbH  
☎ +49 308 8789661

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

TESARO Bio France SAS  
☎ +33 176 728915

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

TESARO Bio Netherlands B.V.  
☎ +43 192 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

**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**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

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