

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Varuby 90 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 90 mg de rolapitant (sous forme de monohydrate de chlorhydrate).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 230 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par dose (deux comprimés).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés sont bleus et imprimés « T0101 » sur une face et « 100 » sur l'autre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes

Varuby est administré dans le cadre d'un traitement d'association (voir rubrique 4.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

##### *Adultes*

Varuby doit être administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant de la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

180 mg (deux comprimés) doivent être administrés par voie orale dans les 2 heures précédant le début de chaque cycle de chimiothérapie, mais à des intervalles d'au moins 2 semaines entre chaque prise.

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse entre le rolapitant et la dexaméthasone ; aucun ajustement posologique n'est par conséquent requis pour la dexaméthasone.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à un traitement anticancéreux émétisant :

### Schéma de chimiothérapie hautement émétisante

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Varuby	180 mg par voie orale ; dans les 2 heures précédant la chimiothérapie	Aucun		
Dexaméthasone	20 mg par voie orale ; 30 min avant la chimiothérapie	8 mg par voie orale, deux fois par jour	8 mg par voie orale, deux fois par jour	8 mg par voie orale, deux fois par jour
Antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard de l'antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> . Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> administré en association.	Aucun		

### Schéma de chimiothérapie modérément émétisante

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Varuby	180 mg par voie orale ; dans les 2 heures précédant la chimiothérapie	Aucun		
Dexaméthasone	20 mg par voie orale ; 30 min avant la chimiothérapie	Aucun		
Antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard de l'antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> . Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> administré en association.	Voir le résumé des caractéristiques du produit pour connaître la posologie appropriée pour l'antagoniste des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> administré en association.		

### Populations particulières

#### *Personnes âgées (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans sont limitées. Par conséquent, Varuby doit être utilisé avec précaution chez ces patients. (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données concernant les patients avec une atteinte grave de la fonction rénale sont limitées et aucune donnée n'existe chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale sous hémodialyse Varuby doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe aucune donnée sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Varuby doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du rolapitant chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de l'eau et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

En association avec du millepertuis (voir rubrique 4.5)

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère

Il n'existe aucune donnée sur les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2). Varuby doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Si l'utilisation ne peut pas être évitée, il conviendra de surveiller la survenue d'effets indésirables associés à Varuby chez les patients (voir rubrique 4.8).

#### Patients atteints d'une insuffisance rénale sévère

Les données concernant les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère sont limitées (voir rubrique 5.2). Varuby doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Si l'utilisation ne peut pas être évitée, il conviendra de surveiller la survenue d'effets indésirables associés à Varuby chez les patients (voir rubrique 4.8).

#### Interactions

Varuby est déconseillé chez les patients nécessitant une administration chronique d'inducteurs enzymatiques puissants (ex. : la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, l'enzalutamide, la phénytoïne) ou modérés (ex. : l'éfavirenz, la rifabutine) (voir rubrique 4.5).

L'efficacité et la sécurité du rolapitant utilisé en association avec un autre antagoniste des récepteurs NK<sub>1</sub> (ex. : aprépitant et une combinaison de nétupitant et de chlorhydrate de palonosétron) n'ont pas été établies et une telle utilisation est par conséquent déconseillée (voir rubrique 4.5).

#### Lactose

Varuby contient du lactose. Les patients souffrant de troubles héréditaires rares, comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets de Varuby sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

##### *Substrats du CYP2D6*

Le rolapitant est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Une concentration plasmatique accrue de substrats du CYP2D6 peut entraîner des effets indésirables potentiels. Une multiplication par 3 de l'exposition du dextrométhorphan, un substrat du CYP2D6, a été observée 7 jours après la prise d'une dose unique de rolapitant par voie orale et pourrait persister plus longtemps.

Par conséquent, il convient de faire preuve de prudence lorsque le rolapitant est associé à un médicament métabolisé par le CYP2D6, notamment ceux ayant une marge thérapeutique étroite (ex. : la propafénone, le tamoxifène, le métoprolol utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, la thioridazine, le pimozide).

#### *Substrats UGT1A1 et UGT2B7 (par exemple l'irinotécan et la morphine, respectivement)*

Le rolapitant inhibait modestement l'UGT1A1 et l'UGT2B7 *in vitro*. Par conséquent, les interactions potentielles associées à l'inhibition de ces enzymes UGT au niveau intestinal ne peuvent être exclues.

#### *Substrats de la BCRP*

Le rolapitant est un inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (« breast cancer resistance protein », BCRP). Des concentrations plasmatiques accrues de substrats de la BCRP (ex. : le méthotrexate, l'irinotécan, le topotécan, la mitoxantrone, la rosuvastatine, la sulfasalazine, la doxorubicine, la bendamustine) pourraient entraîner des effets indésirables potentiels. L'administration concomitante d'une dose unique de 180 mg de rolapitant avec de la sulfasalazine, un substrat de la BCRP, a entraîné une multiplication par 2 environ de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la sulfasalazine. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance clinique et biologique des effets indésirables liés au médicament concomitant doit être mise en place. La rosuvastatine doit être utilisée à la dose efficace la plus faible.

#### *Substrats de la P-gp*

Le rolapitant est un inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp). Une augmentation de 70 % de la  $C_{max}$  et de 30 % de l'ASC de la digoxine, un substrat de la P-gp, a été observée lorsque celle-ci a été administrée avec une dose unique de 180 mg de rolapitant. Par conséquent, il conviendra d'effectuer une surveillance clinique des effets indésirables chez le patient et, si possible, une surveillance biologique, en cas d'utilisation concomitante de rolapitant et de digoxine ou d'autres substrats de la P-gp (ex. : le dabigatran ou la colchicine), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### *Substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3*

Les études *in vitro* suggèrent que le rolapitant ne devrait pas inhiber l'OATP1B1 à des concentrations cliniquement pertinentes et le rolapitant n'est pas un inhibiteur de l'OATP1B3 aux concentrations testées, jusqu'à 20  $\mu$ M.

#### *Substrats de l'OCT1*

*In vitro*, le rolapitant n'est pas un inhibiteur de l'OCT1 aux concentrations testées, jusqu'à 20  $\mu$ M.

#### *Substrats du CYP3A4*

*In vivo*, le rolapitant ne devrait pas avoir d'effet inhibiteur ou inducteur sur le CYP3A4. Une dose unique de 180 mg de rolapitant n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du midazolam par rapport à 3 mg de midazolam administré seul par voie orale le Jour 1, le Jour 8 et le Jour 11.

#### *Ondansétron*

Le rolapitant n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron administré par voie intraveineuse lors d'une administration concomitante avec une dose unique de 180 mg de rolapitant le même jour.

#### *Dexaméthasone*

Le rolapitant n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la dexaméthasone lorsque de la dexaméthasone a été administrée les Jours 1 à 3 par voie orale, après l'administration concomitante d'une dose unique de 180 mg de rolapitant le Jour 1.

#### *Substrats d'autres CYP*

Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec les médicaments suivants lors d'une administration avec une dose unique de 180 mg de rolapitant le Jour 1 et sans rolapitant le Jour 8 : le répaglinide 0,25 mg (un substrat du CYP2C8), l'éfavirenz 600 mg (un substrat du CYP2B6), le tolbutamide 500 mg (un substrat du CYP2C9) ou l'oméprazole 40 mg (un substrat du CYP2C19).

Le rolapitant n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique de la caféine (un substrat du CYP1A2) après administration d'une dose orale de 200 mg de caféine avec une dose unique de 180 mg de rolapitant le Jour 1 et sans rolapitant le Jour 8 et le Jour 15.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de Varuby

### *Inducteurs enzymatiques*

L'administration concomitante de rifampicine, un inducteur enzymatique puissant, a réduit de manière significative l'exposition systémique au rolapitant et à son métabolite actif. Lorsque 600 mg de rifampicine ont été administrés une fois par jour pendant 7 jours avant et 7 jours après l'administration d'une dose unique de 180 mg de rolapitant, l'ASC moyenne a été réduite de 87 % et celle de son métabolite actif de 89 % par rapport à l'administration de rolapitant seul. Varuby est déconseillé chez les patients nécessitant une administration chronique de puissants inducteurs enzymatiques (ex. : la rifampicine, la carbamazépine, l'enzalutamide, la phénytoïne) (voir rubrique 4.4).

L'effet des inducteurs modérés (ex. : l'éfavirenz, la rifabutine) n'est pas établi ; par conséquent, l'utilisation de rolapitant chez les patients auxquels un inducteur modéré est déjà administré est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Du fait de son effet inducteur puissant, le millepertuis est contre-indiqué avec le rolapitant (voir rubrique 4.3).

### *Inhibiteurs du CYP3A4*

Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique du rolapitant lorsque du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a été administré avec du rolapitant. Une administration concomitante de 400 mg de kétoconazole une fois par jour pendant 21 jours, à la suite d'une dose unique de 90 mg de rolapitant, n'a pas eu d'effet significatif sur la  $C_{max}$  du rolapitant, alors que l'ASC a augmenté de 21 %. Cela ne devrait pas avoir de conséquences cliniques pertinentes.

### Autres interactions

L'efficacité et la sécurité du rolapitant utilisé en concomitance avec un autre antagoniste des récepteurs  $NK_1$  (ex. : aprépitant et une combinaison de nétupitant et de chlorure de palonosétron) n'ont pas été établies et une telle utilisation est par conséquent déconseillée (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de rolapitant chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène ou embryo-fœtal. Lors d'une étude sur le développement pré- et post-natal, à une dose équivalente à environ la moitié de la dose maximale recommandée chez l'homme, une baisse de mémoire des ratons femelles lors d'un test de labyrinthe ainsi qu'une diminution du poids corporel des ratons ont été observées (voir rubrique 5.3). Varuby ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

### Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence du rolapitant dans le lait maternel humain. Le rolapitant administré par voie orale chez des rates en lactation était présent dans le lait. L'allaitement est déconseillé pendant tout traitement avec Varuby.

### Fertilité

Le rolapitant n'a pas affecté la fertilité ou la capacité reproductive générale des rats mâles. Des diminutions du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation ont été observées lors d'une étude sur la fertilité des rates et le développement embryonnaire précoce (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Varuby a un impact mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses et de la fatigue peuvent survenir après l'administration de rolapitant (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Plus de 4 375 sujets ont été traités par Varuby ou un comparateur dans le cadre d'études cliniques de phases 1, 2 et 3. Au total, 2 798 sujets ont reçu du rolapitant par voie orale, quelle que soit la dose, incluant 1 567 patients au cours des études portant sur les nausées et les vomissements chimio-induits (NVCI).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été la fatigue (1,9 %) et les céphalées (1,5 %). Le profil de sécurité lors des phases d'extension à cycles multiples des études portant sur des chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes, jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie, a été similaire à celui observé au Cycle 1.

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'une analyse combinée des études sur les chimiothérapies hautement émétisantes (CHE) et les chimiothérapies modérément émétisantes (CME).

La fréquence est indiquée comme suit : « très fréquent » ( $\geq 1/10$ ), « fréquent » ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), « peu fréquent » ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), « rare » ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ou « très rare » ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

<b>Effets indésirables par classe de systèmes d'organes</b>			
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
Infections et infestations		Mycose orale	Candidose Candidose orale
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie	INR augmenté ( <i>International Normalised Ratio</i> ) Leucopénie Neutrophiles diminués Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit diminué	Déshydratation Hypomagnésémie
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété Bruxisme
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse Perturbation de l'attention Dysgueusie Somnolence	Troubles de l'équilibre Perturbation des mouvements Syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie Acouphènes
Affections oculaires			Vision trouble
Affections cardiaques			Fréquence cardiaque augmentée
Affections gastro-intestinales	Constipation	Diarrhée Dyspepsie Nausées Distension abdominale	Gêne abdominale Changement d'habitude de transit Bouche sèche Reflux gastro-œsophagien

<b>Effets indésirables par classe de systèmes d'organes</b>			
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
		Douleurs abdominales Stomatite	Efforts de vomissement
Affections vasculaires			Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hoquet	Dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Alopécie Angioedème Dermatite acnéiforme Peau sèche
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	Arthralgie Dorsalgie Faiblesse musculaire Rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie	Troubles de la démarche

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des doses de rolapitant allant jusqu'à 720 mg ont été utilisées lors d'études cliniques, sans signaux de sécurité. En cas de surdosage, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement de support adapté et une surveillance du patient doivent être mis en place. Du fait de l'activité antiémétisante du rolapitant, l'activité émétisante d'autres médicaments pourrait ne pas être efficace. Aucune étude de dialyse n'a été effectuée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, autres antiémétiques, code ATC : A04AD14

#### Mécanisme d'action

Le rolapitant est un antagoniste sélectif des récepteurs de la substance P humaine/neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>).

#### Efficacité et sécurité cliniques

*Chimiothérapie hautement émétisante (CHE) à base de cisplatine*

#### Étude 1 et Étude 2 (CHE)

Dans le cadre de deux études cliniques multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées, en groupes parallèles, (Étude 1 et Étude 2), le schéma thérapeutique du rolapitant (180 mg de rolapitant, 10 µg/kg de granisétron par voie intraveineuse et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) a été comparé au traitement du bras témoin (placebo, 10 µg/kg de granisétron par voie



intraveineuse et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) le Jour 1, chez des patients recevant une chimiothérapie comportant du cisplatine  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>. Les patients ont reçu 8 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour les Jours 2 à 4. Les médicaments de l'étude ont été administrés avant la chimiothérapie le Jour 1 aux intervalles suivants : 1 à 2 heures avant pour le rolapitant, et 30 minutes avant pour le granisétron et la dexaméthasone.

Au total, 1 087 patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement par rolapitant (N = 544), soit le traitement du bras témoin (N = 543) au cours de l'Étude 1 et de l'Étude 2 ; 1 070 patients ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité – 37 % étaient des femmes et 63 % étaient des hommes. Parmi ces 1 070 patients, 26 % avaient plus de 65 ans et 3 % avaient plus de 75 ans.

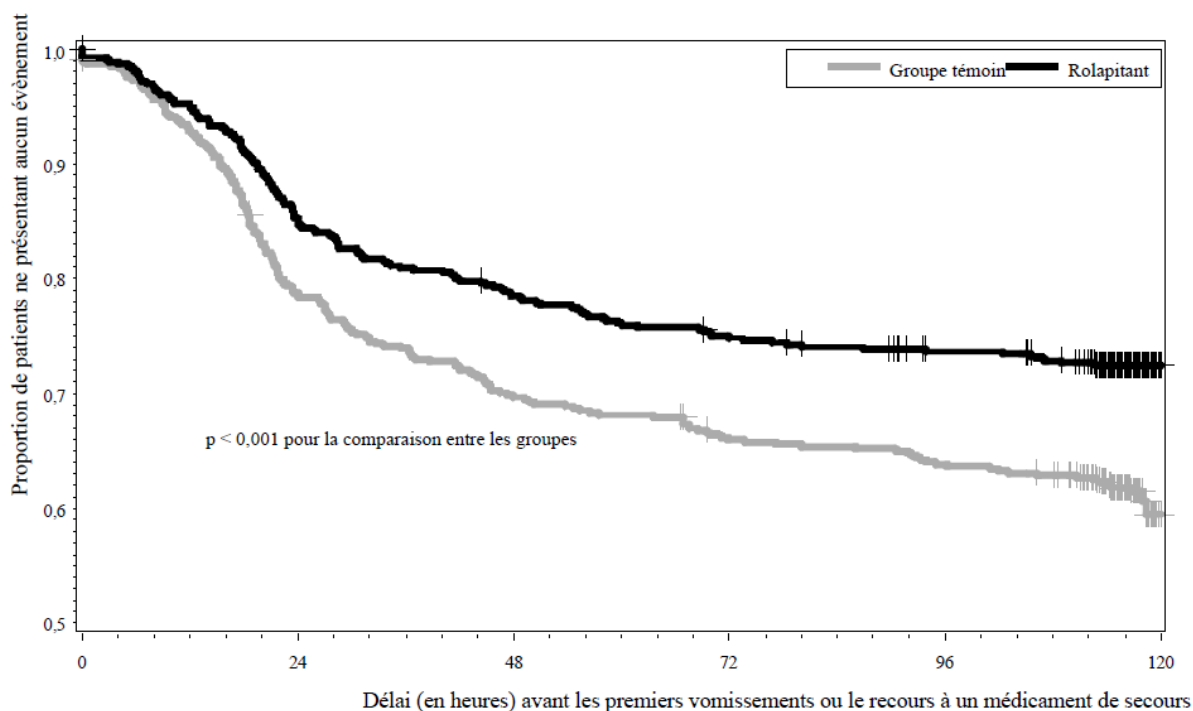
Le critère d'évaluation primaire pour les deux études était la réponse complète (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et le non-recours à un médicament de secours) dans la phase retardée (> 24 à 120 heures) de nausées et de vomissements induits par la chimiothérapie. Les critères d'évaluation secondaires pré-spécifiés suivants ont également été évalués : la réponse complète durant la phase aiguë (0 à 24 heures) et durant la phase globale (0 à 120 heures) ; l'absence de vomissements dans chaque phase de NVCI ; l'absence de nausées significatives dans chaque phase de NVCI et le délai jusqu'à la survenue du 1<sup>er</sup> vomissement ou le recours à un médicament de secours.

Les résultats ont été évalués pour chaque étude et pour les deux études combinées. Les résultats individuels des Études 1 et 2 et un résumé des principaux résultats pour l'analyse combinée sont présentés dans le Tableau 1 ci-après.

<b>Tableau 1 : Proportion de patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine et répondant au traitement en fonction des groupes et des phases de traitement (Études 1 et 2 – Résultats individuels sur la CHE)</b>									
Critères d'évaluation de l'efficacité <sup>a</sup>	Étude 1 sur la CHE			Étude 2 sur la CHE			Études 1 et 2 combinées		
	Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 264)	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin (N = 262)	p <sup>b</sup>	Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 271)	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin (N = 273)	p <sup>b</sup>	Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 535)	Taux (en %) de patients traités dans le groupe témoin (N = 535)	p <sup>c</sup>
<b>Réponse complète</b>									
Phase retardée	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Phase aiguë	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	n. s.	83,6	76,6	0,004
Phase globale	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	n. s.	68,8	58,5	< 0,001
<b>Aucun vomissement</b>									
Phase aiguë	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	n. s.	86,0	78,9	0,002
Phase retardée	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Phase globale	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	n. s.	73,1	61,7	< 0,001
<b>Aucune nausée significative</b>									
Phase aiguë	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	n. s.	88,2	82,6	0,009
Phase retardée	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	n. s.	74,0	66,9	0,011
Phase globale	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	n. s.	72,1	65,4	0,017
<p>a Le critère d'évaluation primaire était la réponse complète au cours de la phase tardive. Phase tardive : &gt; 24 à 120 heures après le traitement à base de cisplatine ; phase aiguë : &gt; 0 à 24 heures après le traitement à base de cisplatine ; phase globale : 0 à 120 heures après le traitement à base de cisplatine</p> <p>b Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du sexe.</p> <p>c Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du sexe et de l'étude.</p> <p>n. s. = non significatif (p &gt; 0,05)</p> <p>*Non significatif après application d'un ajustement pour multiplicité préalablement défini.</p>									

Le délai estimé jusqu'à la survenue du premier vomissement dans l'analyse combinée est illustré par la courbe de Kaplan-Meier en figure 1.

**Figure 1 :** Courbe de Kaplan-Meier relative à la proportion de patients sans vomissements ni recours à un médicament de secours (Étude 1 et Étude 2 combinées sur la CHE)



*Chimiothérapie modérément émétisante et chimiothérapie associant une anthracycline et le cyclophosphamide*

### Étude 3 (CME)

Dans l'Étude 3, une étude clinique multicentrique, randomisées, en double aveugle, contrôlées, en groupes parallèles, portant sur la chimiothérapie modérément émétisante, le schéma thérapeutique du rolapitant (180 mg de rolapitant, 2 mg de granisétron par voie orale et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) a été comparé au traitement du bras témoin (placebo, 2 mg de granisétron par voie orale et 20 mg de dexaméthasone par voie orale) le Jour 1, chez des patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante, 53 % d'entre eux recevant une association d'anthracycline et de cyclophosphamide (AC). Les Jours 2 à 3, les patients ont reçu 2 mg de granisétron par voie orale, une fois par jour. Les médicaments de l'étude ont été administrés avant la chimiothérapie le Jour 1 aux intervalles suivants : 1 à 2 heures avant pour le rolapitant, et 30 minutes avant pour le granisétron et la dexaméthasone. Au moment de la conception de l'étude, les schémas de chimiothérapie contenant une association AC étaient considérés comme modérément émétisants. Les récentes recommandations thérapeutiques ont réévalué ces schémas et les ont classifié comme hautement émétisants. Le pourcentage de patients ayant reçu du carboplatine lors du Cycle 1 était de 30 %.

Au total, 1 369 patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement par rolapitant (N = 684), soit le traitement du bras témoin (N = 685) ; 1 332 patients ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité ; 80 % étaient des femmes et 20 % étaient des hommes. Parmi ces 1 332 patients, 28 % avaient plus de 65 ans, 6 % plus de 75 ans et 629 d'entre eux ont reçu une chimiothérapie non-AC.

Le critère d'évaluation primaire était la réponse complète (définie comme l'absence d'épisodes émétiques et le non-recours à un médicament de secours) dans la phase retardée (> 24 à 120 heures) de nausées et de vomissements induits par la chimiothérapie. Les critères d'évaluation secondaires pré-spécifiés suivants ont également été évalués : la réponse complète au cours de la phase aiguë (0 à

24 heures) et de la phase globale (0 à 120 heures) ; l'absence de vomissements dans chaque phase de NVCI ; l'absence de nausées significatives dans chaque phase de NVCI et le délai jusqu'à la survenue du 1<sup>er</sup> vomissement ou avant le recours à un médicament de secours.

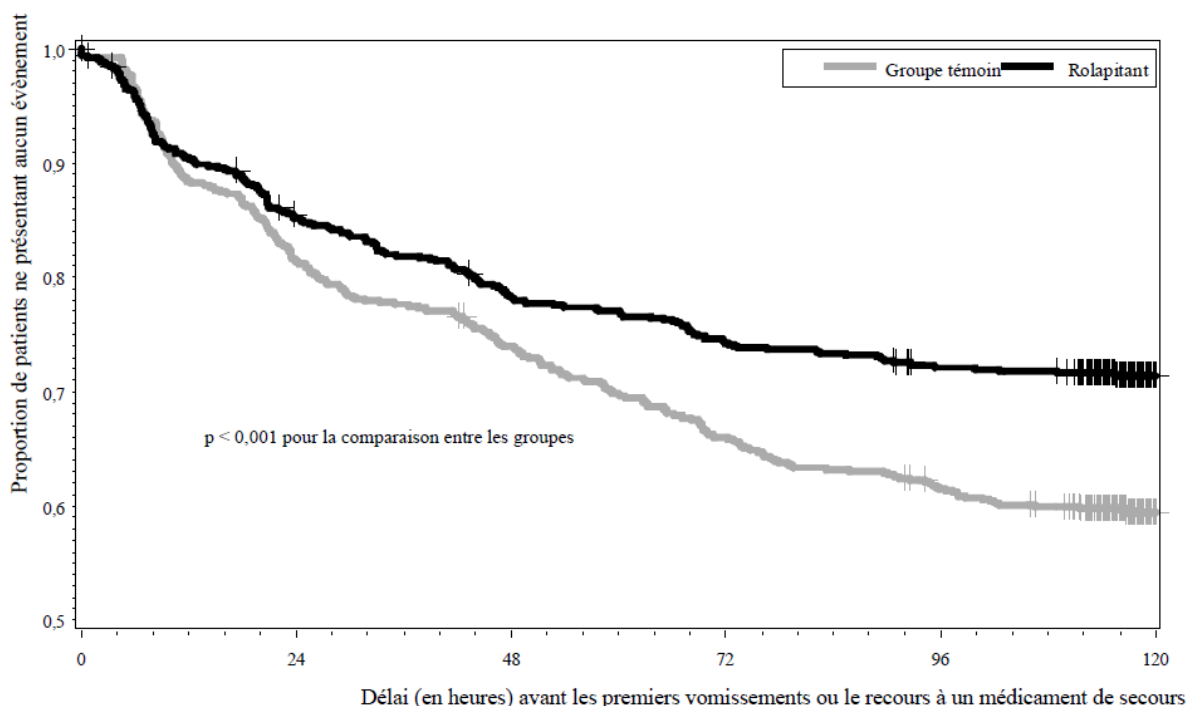
Un résumé des résultats de l'étude sur la CME (Étude 3) est présenté dans le Tableau 2 ci-après. Un résumé des résultats des sous-populations non-AC et AC est présenté dans le Tableau 3.

<b>Tableau 2 : Proportion de patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante et répondant au traitement en fonction des groupes et des phases de traitement</b>			
<b>Critères d'évaluation de l'efficacité<sup>a</sup></b>	<b>Étude 3 (CME)</b>		
	<b>Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 666)</b>	<b>Taux (en %) de patients traités par rolapitant (N = 666)</b>	<b>p<sup>b</sup></b>
<b>Réponse complète</b>			
Phase retardée	71,3	61,6	< 0,001
Phase aiguë	83,5	80,3	n. s.
Phase globale	68,6	57,8	< 0,001*
<b>Aucun vomissement</b>			
Phase aiguë	87,8	84,5	n. s.
Phase retardée	80,5	69,8	< 0,001*
Phase globale	78,7	65,3	< 0,001*
<b>Aucune nausée significative (score EVA maximal &lt; 25 sur une échelle allant de 0 à 100)</b>			
Phase aiguë	82,1	84,7	n. s.
Phase retardée	72,7	69,4	n. s.
Phase globale	70,6	66,5	n. s.
<sup>a</sup> Le critère d'évaluation primaire était la réponse complète au cours de la phase tardive. Phase aiguë : 0 à 24 heures après le schéma AC ou non-AC ; Phase tardive : > 24 à 120 heures après le schéma AC ou non-AC ; Phase globale : 0 à 120 heures après le schéma AC ou non-AC <sup>b</sup> Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du sexe. n. s. = non significatif (p > 0,05) *Non significatif après application d'un ajustement pour multiplicité préalablement défini.			

<b>Tableau 3 : Proportion de patients recevant une chimiothérapie AC ou non-AC et obtenant une réponse complète</b>			
<b>Réponse complète</b>	<b>Taux (en %)</b>	<b>Taux (en %)</b>	<b>p<sup>c</sup></b>
<b>Non-AC</b>	<b>N = 322</b>	<b>N = 307</b>	
Phase retardée	76,1	63,8	< 0,001
Phase aiguë	90,7	84,4	0,016
Phase globale	74,8	61,2	< 0,001
<b>AC</b>	<b>N = 344</b>	<b>N = 359</b>	
Phase retardée	66,9	59,6	0,047
Phase aiguë	76,7	76,9	n. s.
Phase globale	62,8	54,9	0,033
<sup>a</sup> Les valeurs p non ajustées sont obtenues à partir du test Cochran-Mantel-Haenszel. n. s. = non significatif (p > 0,05)			

Le délai estimé jusqu'à la survenue du 1<sup>er</sup> vomissement ou jusqu'au recours à un médicament de secours chez les patients recevant un schéma de CME est illustré par la courbe de Kaplan-Meier de la figure 2.

**Figure 2 :** Courbe de Kaplan-Meier relative à la proportion de patients sans vomissements ni recours à un médicament de secours (Étude 3-- sur la CME)



L'impact des nausées et des vomissements sur la vie quotidienne des patients a été évalué à l'aide du questionnaire *Functional Living Index-Emesis* (FLIE). La proportion de patients chez lesquels les nausées et les vomissements n'ont eu aucun impact sur la vie quotidienne était plus élevée dans le groupe traité par Varuby que dans le groupe témoin (CME : 73,2 % contre 67,4 % ;  $p = 0,027$ ).

*Phase d'extension à cycles multiples* : dans chaque étude, les patients avaient la possibilité de poursuivre dans une phase d'extension sur plusieurs cycles jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie, en recevant le même schéma de traitement que celui attribué au Cycle 1. Aux Jours 6 à 8 après le début de la chimiothérapie, il a été demandé aux patients s'ils avaient eu un épisode de vomissement, de haut-le-cœur ou de nausée ayant eu un impact sur leur vie quotidienne habituelle. L'activité antiémétique du rolapitant a été maintenue pendant les cycles répétés pour les patients poursuivant dans chacun des cycles multiples.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec le rolapitant dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en prévention des nausées et des vomissements aigus et tardifs associés au cycle initial et subséquents de chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine et de chimiothérapie modérément émétisante (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le rolapitant présente une pharmacocinétique linéaire, avec l'augmentation des expositions qui est proportionnelle à la dose. Le rolapitant est éliminé lentement, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 7 jours. Le rolapitant est principalement éliminé par voie hépatobiliaire et est éliminé de façon mineure par les reins. Le rolapitant est métabolisé par le CYP3A4 pour former un métabolite

actif majeur, le M19. Les études *in vitro* suggèrent que le rolapitant n'est pas un inhibiteur du CYP2E1.

### Absorption

Après administration d'une dose unique de 180 mg de rolapitant chez des sujets sains et à jeun, le rolapitant a été mesurable dans le plasma entre 30 minutes et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) du rolapitant, qui a été atteinte en 4 heures environ. La valeur  $C_{max}$  moyenne était de 968 ng/ml (% du CV : 28 %). Après l'administration répétée par voie orale de doses journalières de 9 à 45 mg de rolapitant, l'accumulation de rolapitant a été multipliée par 5 environ.

Les expositions systémiques ( $C_{max}$  et ASC) du rolapitant ont augmenté proportionnellement à la dose lorsque la dose de rolapitant a été augmentée de 4,5 mg à 180 mg. Avec une multiplication par 4 de la dose par rapport à la dose clinique recommandée de 180 mg, la  $C_{max}$  et l'ASC du rolapitant ont été multipliées par 3,1 et 3,7, respectivement.

La biodisponibilité absolue du rolapitant est d'environ 100 %, indiquant un effet minime de premier passage.

L'administration concomitante d'un repas riche en graisses n'a pas affecté de manière significative la pharmacocinétique du rolapitant après l'administration de 180 mg de rolapitant.

### Distribution

Le rolapitant était fortement lié aux protéines dans le plasma humain (99,8 %). Le volume de distribution apparent (Vd/F) était de 460 L chez les sujets sains, indiquant une distribution tissulaire étendue du rolapitant. Dans une analyse pharmacocinétique de population du rolapitant, le Vd/F était de 387 L chez les patients atteints de cancer.

### Biotransformation

Le rolapitant est métabolisé par le CYP3A4 pour former un métabolite actif majeur, le M19 (rolapitant hydroxylé par la pyrrolidine en C4).- Lors d'une étude d'équilibre de masse, le métabolite M19 était le principal métabolite en circulation. La formation de M19 a été retardée de manière significative avec un  $t_{max}$  moyen de 120 heures (intervalle : 24-168 heures) et une demi-vie moyenne du M19 de 158 heures. Le rapport d'exposition du M19 au rolapitant était d'environ 50 % dans le plasma.

### Élimination

Après prise unique par voie orale (de 4,5 à 180 mg) de rolapitant, la demi-vie terminale moyenne ( $t_{1/2}$ ) du rolapitant a varié entre 169 et 183 heures (7 jours environ) et a été indépendante de la dose. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance totale apparente (Cl/F) du rolapitant était de 0,96 L/heure chez les patients atteints de cancer.

Le rolapitant est éliminé principalement par voie hépatobiliaire. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 180 mg de rolapitant marqué au [ $^{14}C$ ], en moyenne, 14,2 % (intervalle : 9 à 20 %) de la dose a été retrouvée dans les urines, et 73 % (intervalle : 52 à 89 %) de la dose a été retrouvée dans les selles sur 6 semaines. Dans des échantillons regroupés recueillis sur 2 semaines, 8,3 % de la dose a été retrouvée dans les urines, principalement sous forme de métabolites, et 37,8 % de la dose a été retrouvée dans les selles, principalement sous forme inchangée de rolapitant. Le rolapitant ou le M19, sous forme inchangée, n'ont pas été retrouvés dans les échantillons d'urine regroupés. Les enzymes métabolisant le médicament (et les transporteurs du médicament) autres que le CYP3A4 impliqué dans l'élimination hépatobiliaire du rolapitant restent à élucider.

### Pharmacocinétique chez les populations particulières

*Âge, sexe et origine ethnique*

Les analyses de pharmacocinétique de populations ont indiqué que l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'avaient pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique de Varuby. Les données concernant les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

#### *Insuffisance hépatique*

Après administration d'une dose unique de 180 mg de rolapitant chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la pharmacocinétique du rolapitant était comparable à celle de sujets sains. Chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la  $C_{max}$  moyenne était inférieure à 25 %, alors que l'ASC moyenne du rolapitant était similaire à celle des sujets sains. Le  $t_{max}$  médian pour le M19 a été retardé à 204 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée contre 168 heures chez les sujets sains. La pharmacocinétique de Varuby n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

#### *Insuffisance rénale*

Dans des analyses de pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine (ClCr) à l'inclusion n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique du rolapitant chez les patients atteints de cancer et souffrant d'une insuffisance rénale légère (ClCr : 60 à 90 mL/min) ou modérée (ClCr : 30 à 60 mL/min), par rapport aux patients atteints d'un cancer avec une fonction rénale normale. Les informations sont insuffisantes en ce qui concerne l'effet d'une insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique de Varuby n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une maladie rénale terminale sous hémodialyse.

#### Relation effet / dose

##### *Occupation des récepteurs NK<sub>1</sub>*

Une étude de tomographie par émission de positons (TEP) chez l'homme et portant sur le rolapitant a démontré que le rolapitant traverse la barrière hémato-encéphalique et occupe les récepteurs NK<sub>1</sub> du cerveau. Une augmentation dose-dépendante du taux moyen d'occupation des récepteurs NK<sub>1</sub> a été observée avec des posologies allant de 4,5 mg à 180 mg de rolapitant. À des concentrations plasmatiques de rolapitant > 15 ng/mL et 348 ng/mL, les taux d'occupation des récepteurs NK<sub>1</sub> dans les régions corticales ont été d'environ > 50 % et 90 %, respectivement. À la dose de 180 mg de rolapitant, le taux moyen d'occupation des récepteurs NK<sub>1</sub> dans les régions corticales était supérieur à 90 % pendant au moins 120 heures.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, du potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction, ne révèlent pas de danger particulier pour l'homme.

Le mécanisme expliquant la différence significative des demi-vies observées entre le rat et le singe (6-8 h) et l'homme (7 jours) n'est pas élucidé.

Le rolapitant a été testé chez les rongeurs lors d'études de toxicité à doses orales répétées allant jusqu'à 26 semaines et le foie, la thyroïde, les reins, l'épididyme et l'utérus ont été identifiés comme organes cibles. Lors d'une étude de trois mois réalisée chez le rat, des convulsions cloniques ont été observées chez un seul animal à 125 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle). Lors d'une étude d'un mois réalisée chez le singe, des convulsions ont été observées à 60 mg/kg/jour (environ 5,8 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle). La pertinence des convulsions chez l'homme est inconnue.

Lors d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rates, l'administration d'une dose orale équivalente à 9 mg/kg par jour de chlorhydrate de rolapitant base libre (environ 0,5 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle) a entraîné une baisse transitoire du gain de poids des mères et une augmentation de l'incidence de pertes pré- et post-implantation. À une dose équivalente à 4,5 mg/kg par jour de base libre (environ 0,2 fois la dose

humaine recommandée exprimée en surface corporelle), des diminutions du nombre de corps jaune et de sites d'implantation ont été observées.

Lors d'une étude de développement pré- et postnatal chez le rat, la toxicité maternelle a été observée sur la base de la mortalité / morbidité, la diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture, la perte de la totalité de la portée, la mise bas prolongée, la durée de gestation réduite et l'augmentation de la perte du nombre de sites d'implantation, à une dose équivalent à 22,5 mg/kg par jour de rolapitant base libre (environ 1,2 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle). Les effets sur la progéniture à cette dose ont inclus une diminution de la survie postnatale, du poids corporel et du gain pondéral ; ils pourraient être liés à la toxicité maternelle observée. À une dose maternelle équivalent à 9 mg/kg par jour de rolapitant base libre (environ 0,5 fois la dose humaine recommandée exprimée en surface corporelle), il a été observé une baisse de la mémoire lors d'un test de labyrinthe chez des jeunes rats femelles et une diminution du poids corporel des jeunes rats.

Sur la base de l'évaluation des risques pour l'environnement, le rolapitant est considéré comme très persistant, bioaccumulable et difficilement biodégradable.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu du comprimé

Lactose monohydraté  
Amidon pré-gélatinisé  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Povidone (K-30)  
Croscarmellose sodique  
Dioxyde de silicium colloïdal  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol  
Talc  
Carmin d'indigo (E 132)  
Polysorbate 80

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Double plaquette thermoformée en polychlorure de vinyle/polychlorotrifluoroéthylène/feuille d'aluminium.

Emballage contenant deux comprimés.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1180/001

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 avril 2017

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.  
Appelhof 13  
8465 RX Oudehaske  
Pays-Bas

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.  
Neptunus 12  
8448 CN Heerenveen  
Pays-Bas

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Étui portefeuille, contenant 2 comprimés pelliculés – AVEC BLUE BOX**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Varuby 90 mg, comprimés pelliculés  
Rolapitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 90 mg de rolapitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

2 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Dose unitaire = 2 comprimés

**8. DATE DE PÉREMPTION**

**EXP**

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1180/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

VARUBY

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Varuby 90 mg, comprimés  
Rolapitant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

TESARO Bio Netherlands B.V.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**



## Notice : Information du patient

### Varuby 90 mg, comprimés pelliculés

Rolapitant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Varuby et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Varuby ?
3. Comment prendre Varuby ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Varuby ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Varuby et dans quels cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que Varuby ?**

Varuby contient la substance active appelée rolapitant.

##### **Dans quels cas Varuby est-il utilisé ?**

Varuby est utilisé pour éviter que des patients adultes atteints de cancer souffrent de nausées ou de vomissements lorsqu'ils reçoivent un traitement contre le cancer appelé chimiothérapie.

##### **Comment Varuby fonctionne-t-il ?**

Les médicaments de chimiothérapie peuvent entraîner la libération par l'organisme d'une substance appelée « substance P ».

La substance P se fixe aux cellules nerveuses dans le centre du vomissement du cerveau ce qui provoque des nausées ou des vomissements. Le rolapitant, la substance active dans Varuby, empêche la substance P de se fixer à ces cellules nerveuses, ce qui contribue à empêcher les nausées et les vomissements.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Varuby ?**

##### **Ne prenez jamais Varuby :**

- si vous êtes allergique au rolapitant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous prenez une plante médicinale appelée « millepertuis » (*Hypericum perforatum*), utilisée pour traiter la dépression et les troubles du sommeil (voir rubrique 2, « Autres médicaments et Varuby »).

En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament si :

- vous avez de graves problèmes hépatiques ou rénaux ;
- vous devez prendre certains médicaments pouvant réduire l'efficacité de Varuby, tels que :
  - la rifampicine, pour traiter la tuberculose et d'autres infections,
  - la carbamazépine, pour traiter l'épilepsie et les douleurs nerveuses,
  - le phénobarbital, pour traiter l'épilepsie,
  - l'enzalutamide, pour traiter le cancer de la prostate,
  - la phénytoïne, pour traiter l'épilepsie,
  - l'éfavirenz, pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),
  - la rifabutine, pour traiter la tuberculose et d'autres infections,
  - d'autres médicaments contenant un antagoniste des récepteurs NK<sub>1</sub>, notamment l'aprépitant et une combinaison de nétupitant et de chlorhydrate de palonosétron (pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie du cancer) (voir rubrique 2, sous « Autres médicaments et Varuby »).

### **Enfants et adolescents**

Varuby ne doit pas être pris par des enfants et des adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ce groupe.

### **Autres médicaments et Varuby**

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Varuby peut affecter l'effet d'autres médicaments. On peut notamment citer :

- la propafénone (utilisée pour traiter les battements cardiaques irréguliers ou anormaux),
- le tamoxifène (utilisé pour traiter le cancer du sein),
- le métoprolol (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et les affections cardiaques),
- la thioridazine (utilisé pour traiter les affections psychiatriques comme la schizophrénie),
- le pimozide (utilisé pour traiter les affections psychiatriques comme la schizophrénie),
- la morphine (utilisée pour traiter les douleurs allant de modérées à sévères)
- le méthotrexate (utilisé pour traiter le cancer, le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde),
- l'irinotécan (utilisé pour traiter le cancer),
- le topotécan (utilisé pour traiter le cancer),
- la mitoxantrone (utilisée pour traiter le cancer),
- la sulfasalazine (utilisée pour traiter les maladies intestinales et la polyarthrite rhumatoïde),
- la doxorubicine (utilisée dans la chimiothérapie anticancéreuse),
- la bendamustine (utilisée dans le traitement de la leucémie),
- la digoxine (utilisée pour traiter les affections cardiaque),
- le dabigatran (utilisé pour prévenir la formation de caillot de sang),
- la colchicine (utilisée pour traiter la goutte),
- les médicaments appelés « statines », tels que l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine, qui sont utilisés dans le traitement d'un taux élevé de graisses (telles que le cholestérol) dans le sang,
- le bosentan (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire),
- la fexofénadine (utilisée pour traiter les symptômes d'allergie).

### **Grossesse et allaitement**

On ne dispose d'aucune information concernant les effets de ce médicament pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ignore si Varuby est présent dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement avec ce médicament. Il est important d'informer votre médecin si vous allaitez ou si avez l'intention d'allaiter avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Varuby a un effet mineur sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines. Après avoir pris ce médicament, vous pourriez développer des sensations vertigineuses ou de la fatigue. Dans ce cas, ne conduisez pas et n'utilisez aucun outil ou machine.

### **Varuby contient du lactose**

Chaque dose (deux comprimés) contient 230 mg de lactose par dose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Varuby ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

### **Quelle quantité prendre ?**

- La dose recommandée est de 180 mg (deux comprimés de 90 mg). Avalez les comprimés en entier avec de l'eau.
- Prenez les comprimés dans les 2 heures précédant le début de votre cycle de chimiothérapie.
- Vous pouvez prendre Varuby avec ou sans nourriture.

Prendre Varuby avant la chimiothérapie permet de prévenir des sensations de nausées ou des vomissements. Ne prenez pas ce médicament dans les jours suivant la chimiothérapie, sauf si vous êtes sur le point de démarrer un autre cycle de chimiothérapie. Ne prenez pas Varuby plus d'une fois toutes les deux semaines.

### **Si vous avez pris plus de Varuby que vous n'auriez dû**

La dose habituelle est de deux comprimés. Si vous pensez avoir pris plus de Varuby que vous n'auriez dû, consultez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre Varuby**

Si vous pensez avoir oublié de prendre votre dose, consultez immédiatement votre médecin.

### **Si vous arrêtez de prendre Varuby**

Varuby aide à prévenir les nausées et les vomissements pendant votre chimiothérapie. Si vous ne voulez pas prendre ce médicament, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Veillez informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

### **Effets indésirables graves :**

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

Si vous présentez des symptômes de réaction allergique, tels que des difficultés respiratoires soudaines, un gonflement des lèvres ou de la langue ou une altération du goût, un gonflement de la

peau ou des tissus ou une éruption cutanée soudaine ou de la fièvre, ou une accélération de votre rythme cardiaque, **prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère**. Ils vous fourniront un traitement approprié.

#### **Autres effets indésirables :**

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- maux de tête
- constipation
- sensation de fatigue

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- courbatures ou douleurs musculaires
- sensations vertigineuses, difficulté à se concentrer, manque d'énergie, envie de dormir (sommolence) ou difficulté à s'endormir (insomnie)
- problèmes gastriques, y compris maux d'estomac, ballonnements, nausées, douleurs, indigestion et diarrhée
- faibles taux de globules blancs qui luttent contre les infections (mis en évidence par des analyses de sang)
- infection de la bouche
- aphtes
- diminution de l'appétit
- hoquet
- faiblesse

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- muguet buccale
- infection fongique
- diminution du taux de plaquettes (mise en évidence par des analyses de sang)
- risque de saignement accru
- diminution du taux de globules blancs qui luttent contre les infections (mise en évidence par des analyses de sang)
- déshydratation
- faibles taux de magnésium dans le sang (mis en évidence par des analyses de sang)
- sentiment d'inquiétude ou de peur, agitation
- grincements de dents (bruxisme)
- perte de l'équilibre
- difficultés à se déplacer
- évanouissement ou sensation d'être proche de l'évanouissement
- perte partielle de l'audition
- bourdonnements d'oreilles
- vision trouble
- accélération du rythme cardiaque
- maux d'estomac
- modification du transit intestinal
- sécheresse de la bouche
- reflux acide ou brûlures d'estomac
- haut-le-cœur ou envie de vomir
- hypertension artérielle
- chute de cheveux
- éruption cutanée similaire à l'acné
- sécheresse cutanée
- douleurs articulaires
- douleurs dorsales
- faiblesse musculaire, sensibilité au toucher ou douleur, en particulier si dans le même temps vous vous sentez mal, avez une température élevée ou avez des urines foncées. Ils peuvent être causés par une dégradation musculaire anormale (une affection appelée rhabdomyolyse).

- difficulté à marcher

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Varuby ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et les plaquettes, après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Varuby**

La substance active est le rolapitant. Chaque comprimé contient 90 mg de rolapitant.

Les autres composants sont les suivants :

- Noyau du comprimé : lactose monohydraté (voir rubrique 2, sous « Varuby contient du lactose »), amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline (E460), povidone (K-30), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium.
- Pelliculage : alcool polyvinylique, du dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, carmin d'indigo (E132) et polysorbate 80.

#### **Qu'est-ce que Varuby et contenu de l'emballage extérieur ?**

Les comprimés sont bleus et imprimés « T0101 » sur une face et « 100 » sur l'autre.

Emballage contenant deux comprimés dans une double plaquette thermoformée en chlorure de polyvinyle/polychlorotrifluoroéthylène/feuille d'aluminium.

#### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

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

#### **Fabricants**

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.  
Appelhof 13  
8465 RX Oudehaske  
Pays-Bas

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.  
Neptunus 12  
8448 CN Heerenveen  
Pays-Bas

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>