

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Varuby 90 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 90 mg af rólapítanti (sem hýdróklóríð einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 230 mg af laktósa (sem einhýdrat) í hverjum skammti (tvær töflur).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Töflurnar eru bláar, ígreypar með T0101 á annarri hliðinni og 100 á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að fyrirbyggja síðkomna ógleði og uppköst hjá fullorðnum sem fá krabbameinslyfjameðferð sem veldur mikilli eða meðalmikilli ógleði/uppköstum.

Varuby er gefið sem hluti af samsettri meðferð (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Varuby er gefið sem hluti af meðferð sem einnig inniheldur dexametasón og 5-HT₃ viðtakablokka.

Gefa skal 180 mg (tvær töflur) innan 2 klukkustunda fyrir upphaf hvernar krabbameinsmeðferðarlotu, en ekki sjaldnar en á 2 vikna fresti.

Engar milliverkanir eru milli rólapítants og dexametasóns, svo ekki er þörf á að aðlaga dexametasónskammta.

Til að fyrirbyggja ógleði og uppköst vegna krabbameinslyfjameðferðar sem veldur ógleði/uppköstum er mælt með eftirfarandi meðferðaráætlun:

Krabbameinslyfjameðferðaráætlun sem veldur mikilli ógleði/uppköstum

	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3	Dagur 4
Varuby	180 mg til inntöku; Innan 2 klukkustunda fyrir krabbameinslyfjameðferð	Ekki gefið		
Dexametasón	20 mg til inntöku; 30 mín. fyrir krabbameinslyfjameðferð	8 mg til inntöku tvisvar á dag	8 mg til inntöku tvisvar á dag	8 mg til inntöku tvisvar á dag
5-HT ₃ viðtakablokki	Hefðbundinn skammtur af 5-HT ₃ viðtakablokka. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þann 5-HT ₃ viðtakablokka sem gefinn er varðandi upplýsingar um viðeigandi skammtastærðir.	Ekki gefið		

Krabbameinslyfjameðferðaráætlun sem veldur meðalmikilli ógleði/uppköstum

	Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3	Dagur 4
Varuby	180 mg til inntöku; Innan 2 klukkustunda fyrir krabbameinslyfjameðferð	Ekki gefið		
Dexametasón	20 mg til inntöku; 30 mín. fyrir krabbameinslyfjameðferð	Ekki gefið		
5-HT ₃ viðtaka- blokki	Hefðbundinn skammtur af 5-HT ₃ viðtakablokka. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þann 5-HT ₃ viðtakablokka sem gefinn er varðandi upplýsingar um viðeigandi skammtastærðir.	Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þann 5-HT ₃ viðtakablokka sem gefinn er varðandi upplýsingar um viðeigandi skammtastærðir.		

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammtastærðir fyrir aldraða. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem eru 75 ára og eldri. Varuby skal nota með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun. Varuby skal notað með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Varuby skal nota með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun rólapítants hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni og má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða Jóhannesarjurt (St. John's wort) (sjá kafla 4.5)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Varuby skal nota með varúð hjá þessum sjúklingum. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun ætti að fylgjast með sjúklingum m.t.t. aukaverkana af völdum Varuby (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Varuby skal nota með varúð hjá þessum sjúklingum. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun ætti að fylgjast með sjúklingum m.t.t. aukaverkana af völdum Varuby (sjá kafla 4.8).

Milliverkanir

Ekki er mælt með notkun Varuby hjá sjúklingum sem þurfa á langtíma lyfjagjöf með öflugum (t.d. rífampísín, karbamazepín, fenóbarbital, enzalútamíð, fenýtóín) eða meðalöflugum ensímörvum (t.d. efavírenz, rífabútín) að halda (sjá kafla 4.5)

Verkun og öryggi rólapítants við samhliða notkun með öðrum NK₁-viðtakablokka (t.d. aprepítant og samsetning netupítants og palónósetrón hýdróklóríðs) er ekki þekkt og því er ekki mælt með slíkri samhliða notkun (sjá kafla 4.5).

Laktósi

Varuby inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp-laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif Varuby á lyfjahvörf annarra virkra efna

CYP2D6-hvarfefni

Rólapítant er miðlungsöflugur CYP2D6-hemill. Aukin blóðvökvapéttni CYP2D6-hvarfefna getur mögulega valdið aukaverkunum. 7 dögum eftir stakan skammt af rólapítanti til inntöku mátti sjá 3-falda aukningu á útsetningu dextrómetorfans, sem er hvarfefni CYP2D6, og hækkunin gæti staðið enn lengur yfir.

Því ætti að gæta varúðar þegar rólapítant er gefið ásamt lyfi sem er umbrotið af CYP2D6, sér í lagi þau sem verka á þröngu skammtabili (t.d. própafenón, tamoxifen, metóprólól sem notað er við hjartabilun, tíórídazín, pímozíð).

UGT1A1- og UGT2B7-hvarfefni (t.d. írínótekan og morfín, í þessari röð)

Rólapítant hamlaði UGT1A1 og UGT2B7 í meðallagi mikið *in vitro*. Þess vegna er ekki hægt að útiloka hugsanlegar milliverkanir tengdar hömlun þessara UGT ensíma í þörmum.

BCRP-hvarfefni

Rólapítant er hemill fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP). Aukin blóðvökvapéttni BCRP-hvarfefna (t.d. metótrexat, írínótekan, tópotekan, mítoxantrón, rósúvastatín, súlfasalazín, doxórúbícín,

bendamústín) getur mögulega valdið aukaverkunum. Samhliða gjöf á stökum 180 mg skammti af rólapítanti samhliða súlfasalazíni, sem er hvarfefni BCRP, leiddi til um það bil 2-faldrar aukningar á C_{max} og AUC súlfasalazíns. Ef ekki er hægt að komast hjá því að gefa þessi lyf saman verður að fylgjast með aukaverkunum lyfsins sem gefið er samhliða, bæði með klínísku eftirliti og sýnatökueftirliti. Gefa þarf lægsta virkan skammt af rósúvastatíni.

P-gp hvarfefni

Rólapítant er hemill fyrir P-glykóprótein (P-gp). 70% aukning á C_{max} og 30% aukning á AUC dígoxíns, sem er hvarfefni P-gp, kom í ljós þegar það var gefið með stökum 180 mg skammti af rólapítanti. Því er mælt með klínísku eftirliti með aukaverkunum og, ef hægt er sýnatökueftirliti, þegar rólapítant er gefið samhliða dígoxíni eða öðrum hvarfefnum P-gp (t.d. dabíгатran eða kolsísín) og sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

OATP1B1- og 1B3-hvarfefni

Rannsóknir *in vitro* benda ekki til þess að rólapítant í klínískt marktækri þéttni hamli OATP1B1 og rólapítant er ekki hemill OATP1B3 við prófaða þéttni allt að 20 μ M.

OCT1-hvarfefni

Rólapítant er ekki hemill OCT1 *in vitro* við prófaða þéttni allt að 20 μ M.

CYP3A4-hvarfefni

Rannsóknir *in vivo* benda ekki til að rólapítant hafi hamlandi eða örvandi áhrif á CYP3A4. Stakur 180 mg skammtur af rólapítanti hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf mídazolams á degi 1, degi 8 og degi 11 samanborið við stakan 3 mg skammt af mídazolami til inntöku.

Ondansetrón

Rólapítant hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf ondansetróns sem gefið var í bláæð samhliða stökum 180 mg skammti af rólapítanti sem gefinn var sama dag.

Dexametasón

Rólapítant hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf dexametasóns þegar dexametasón var gefið til inntöku á degi 1 til 3 samhliða stökum 180 mg skammti af rólapítanti sem gefinn var á degi 1.

Önnur CYP-ensím

Ekki er búist við klínískt marktækum milliverkunum þegar eftirfarandi lyf eru gefin ásamt stökum 180 mg skammti af rólapítanti á degi 1 og án rólapítants á degi 8: repaglíníð 0,25 mg (CYP2C8-hvarfefni), efavírenz 600 mg (CYP2B6-hvarfefni), tolbútamíð 500 mg (CYP2C9-hvarfefni) eða ómeprazol 40 mg (CYP2C19-hvarfefni).

Rólapítant hafði engin áhrif á lyfjahvörf koffíns (CYP1A2-hvarfefni) þegar 200 mg skammtur af koffíni til inntöku var gefinn ásamt 180 mg stökum skammti af rólapítanti á degi 1 og án rólapítants á degi 8 og degi 15.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf Varuby

Ensímörvar

Samhliða notkun rífampisíns, sem er kröftugur ensímörvi, dró marktækt úr altækri útsetningu fyrir rólapítanti og virku umbrotsefni þess. Þegar 600 mg af rífampisíni var gefið einu sinni á dag í 7 daga fyrir og 7 daga eftir gjöf á stökum 180 mg skammti af rólapítanti minnkaði meðal-AUC um 87% og virka umbrotsefnið um 89% samanborið við gjöf rólapítants eingöngu. Ekki er mælt með notkun Varuby hjá sjúklingum sem þurfa á langtíma meðferð með öflugum ensímörvum (t.d. rífampisín, karbamazepín, enzalútamíð, fenýtóín) að halda (sjá kafla 4.4).

Áhrif meðalöflugra ensímörva (t.d. efavírenz, rífabútín) eru ekki þekkt; því er ekki mælt með notkun rólapítants hjá sjúklingum sem þegar fá meðalöflugan ensímörva (sjá kafla 4.4).

Ekki má nota Jóhannesarjurt með rólapítanti vegna kröftugra örvandi áhrifa (sjá kafla 4.3).

CYP3A4-hemlar

Þegar ketókónazól, sem er kröftugur CYP3A4-hemill, var gefið ásamt rólapítanti komu ekki í ljós nein klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf rólapítants. Þegar ketókónazól 400 mg var gefið samtímis einu sinni á dag í 21 dag í kjölfar staks 90 mg skammts af rólapítanti hafði það engin marktæk áhrif á C_{max} rólapítants en AUC jókst um 21%. Ekki er talið að þetta hafi klíníska þýðingu.

Aðrar milliverkanir

Verkun og öryggi rólapítants við samhliða notkun með öðrum NK₁-viðtakablokka er ekki þekkt (t.d. aprepítant og samsetning netupítants og palónósetrón hýdróklóríðs) og því er ekki mælt með slíkri samhliða notkun (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun rólapítants á meðgöngu. Í dýrarannsóknnum hafa ekki komið fram vansköpunaráhrif eða önnur áhrif á fósturvísa eða fóstur. Í rannsókn á þroska rottunga fyrir og eftir got mátti sjá slakara minni hjá kvenkyns ungum í völuðarhússprófi og minni líkamsþyngd unganna þegar skammtur sem samsvarar helmingi af ráðlögðum skammti fyrir menn hafði verið gefinn (sjá kafla 5.3). Ekki ætti að nota Varuby á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort rólapítant finnist í brjóstamjólk kvenna. Rólapítant sem mjólkandi rottur fengu til inntöku fannst í mjólk þeirra. Ekki er mælt með brjóstgjöf á meðan á meðferð með Varuby stendur.

Frjósemi

Rólapítant hafði ekki áhrif á frjósemi eða almenna æxlunargetu hjá karlkyns rottum. Í rannsóknnum á frjósemi hjá kvenkyns rottum og rannsóknnum á þroska fósturvísa í upphafi mátti sjá fækkun á fjölda gulbúa og hreiðrunarstaða (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Varuby hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Svimi og þreyta getur komið fram í kjölfar gjafar rólapítants (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfs

Í 1., 2. og 3. stigs klínískum rannsóknnum hafa yfir 4.375 sjúklingar fengið meðferð með Varuby eða samanburðarlyfi. Alls fengu 2.798 þátttakendur rólapítant til inntöku í mismunandi skömmtum, en þar af voru 1.567 þátttakendur í CINV-rannsóknunum (ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar (chemotherapy-induced nausea and vomiting)).

Algengustu aukaverkanirnar voru þreyta (1,9%) og höfuðverkur (1,5%). Öryggi sem metið var í framlengingarfösum með mörgum lotum í rannsóknnum á krabbameinslyfjum sem valda mikilli eða meðalmikilli ógleði/uppköstum, sem voru gefin í allt að 6 krabbameinslyfjalotum, er svipað og öryggi sem fram kom í lotu 1.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í heildargreiningu á rannsóknum vegna krabbameinslyfja sem valda mikilli ógleði/uppköstum (Highly Emetogenic Chemotherapy) og meðalmikilli ógleði/uppköstum (Moderately Emetogenic Chemotherapy).

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Flokkun aukaverkana eftir líffærum			
Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Sveppasýking í munni	Þruskusýking Þruskusýking í munni
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð	Hækkun á INR (e. International Normalised Ratio) Hvítkornafæð Fækkun daufkyrninga Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð Blóðmagnesiúmlækkun
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Kvíði Tannagnístran
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Athyglisskortur Breytingar á bragðskyni Svefnhöfgi	Jafnvægistruflun Hreyfitruflun Yfirlið
Eyru og völundarhús			Væg heyrnarskerðing Eyrnasuð
Augu			Þokusýn
Hjarta			Aukin hjartsláttartíðni
Meltingarfæri	Hægðatregða	Niðurgangur Meltingartruflanir Ógleði Þaninn kviður Kviðverkir Munnbólga	Óþægindi í kviðarholi Breytingar á hægðavenjum Munnþurrkur Vélindabakflæði Tilhneiging til að kúgast
Æðar			Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hiksti	Mæði
Húð og undirhúð			Skalli Ofnæmisbjúgur Húðbólga sem líkist þrymlabólum Húðþurrkur
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir	Liðverkir Bakverkur Vöðvaslappleiki Rákvöðvalýsa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Þróttleysi	Truflun á göngulagi

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir rólapítant-skammtar allt að 720 mg án þess að neitt bendi til að slíkt skapi hættu. Ef um ofskömmtnun er að ræða ætti að hætta notkun lyfsins og veita almenna stuðningsmeðferð og eftirlit. Vegna ógleðistillandi áhrifa rólapítants getur verkun uppsölulyfja verið takmörkuð. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, önnur lyf við uppköstum, ATC-flokkur: A04AD14

Verkunarháttur

Rólapítant er sértækur blokki á substance P-/neurókínín 1 (NK₁)-viðtaka manna.

Verkun og öryggi

Krabbameinslyfjameðferð með císplatíni sem veldur mikilli ógleði/uppköstum (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC)

Rannsókn 1 og rannsókn 2 (HEC)

Í tveimur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, samhliða samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsókn 1 og rannsókn 2) var meðferð með rólapítanti (180 mg rólapítant, 10 µg/kg af granísetróni í bláæð og 20 mg af dexametasóni til inntöku) metin í samanburði við samanburðarlyf (lyfleysa, 10 µg/kg af granísetróni í bláæð og 20 mg af dexametasóni til inntöku) á degi 1 hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt císplatín ≥ 60 mg/m². Á dögum 2 til 4 fengu sjúklingarnir 8 mg af dexametasóni til inntöku tvisvar á dag. Rannsóknarlyfin voru gefin á undan krabbameinslyfjunum á degi 1 með eftirfarandi millibili: rólapítant (1 til 2 klukkustundum á undan), granísetrón og dexametasón (30 mínútum á undan).

Alls var 1.087 sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort meðferð með rólapítanti (N = 544) eða samanburðarmeðferð (N = 543) í rannsókn 1 og rannsókn 2; 1.070 sjúklingar tóku þátt í mati á verkun; 37 % voru konur og 63 % karlmenn. Af þessum 1.070 sjúklingum voru 26 % eldri en 65 ára og 3 % voru eldri en 75 ára.

Aðal endapunkturinn í báðum rannsóknunum var full svörun (skilgreind sem engin ógleði/uppköst og engin björgunarlyf) í seinkuðum fasa ógleði og uppkasta af völdum krabbameinslyfjameðferðar (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) (> 24 til 120 klukkustundir). Að auki voru eftirfarandi forskilgreindir aukalegir endapunktur metnir: full svörun í bráðafasa (0 til 24 klukkustundir) og á öllu tímabilinu (0 til 120 klukkustundir); engin ógleði/uppköst í hverjum CINV-fasa fyrir sig, lítil ógleði í hverjum CINV-fasa fyrir sig og tímalengd þar til fyrst varð vart við ógleði/uppköst eða tímalengd fram að fyrstu notkun björgunarlyfja.

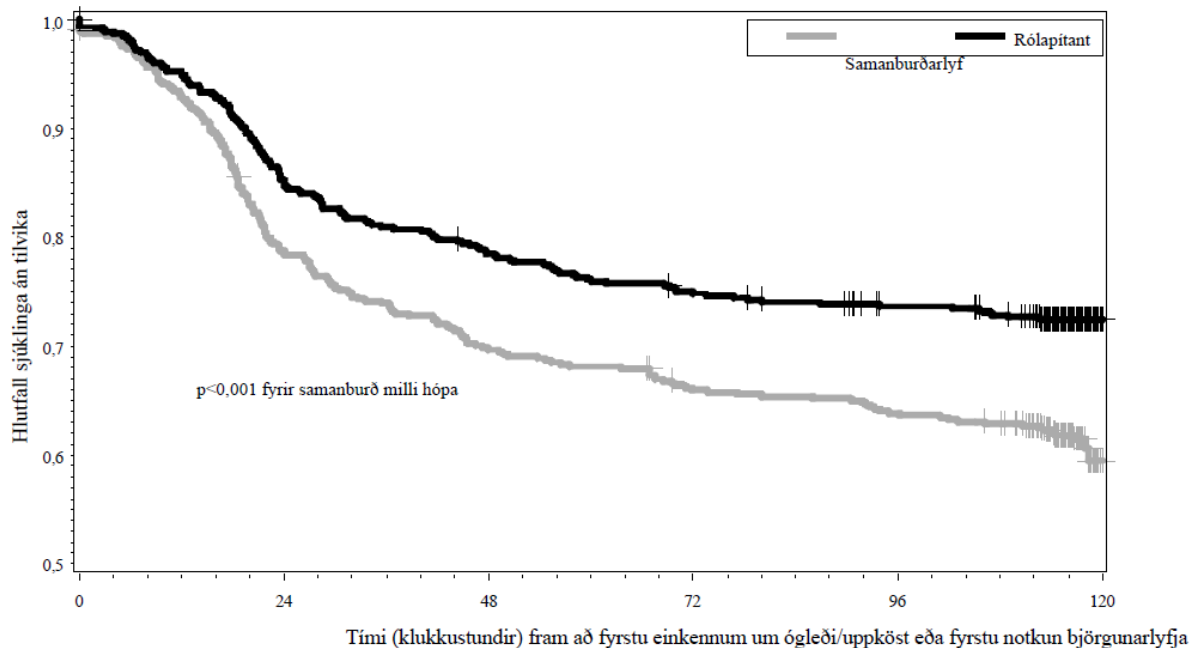
Niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig voru metnar og einnig fyrir báðar rannsóknirnar samanlagt. Í töflu 1 má sjá niðurstöður úr rannsóknum 1 og 2 hvorri fyrir sig ásamt yfirliti yfir meginniðurstöður úr sameinaðri greiningu.

Tafla 1: Hlutfall sjúklinga sem fengu svörun í císplatín-krabbameinslyfjameðferð, flokkað eftir meðferðarhóp og fasa (HEC-rannsókn 1 og 2 - aðgreindar niðurstöður)									
Endapunktur verkunar ^a	HEC-rannsókn 1			HEC-rannsókn 2			Sameinaðar niðurstöður úr rannsóknum 1 og 2		
	Rólapítant (N = 264) Hlutfall (%)	Samanburðarlýf (N = 262) Hlutfall (%)	P-gildi ^b	Rólapítant (N = 271) Hlutfall (%)	Samanburðarlýf (N = 273) Hlutfall (%)	P-gildi ^b	Rólapítant (N = 535) Hlutfall (%)	Samanburðarlýf (N = 535) Hlutfall (%)	P-gildi ^b
Full svörun									
Seinkaður fasi	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Bráðafasi	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	Ekki marktækt	83,6	76,6	0,004
Heildarsvörun	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	Ekki marktækt	68,8	58,5	< 0,001
Engin ógleði/uppköst									
Bráðafasi	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	Ekki marktækt	86,0	78,9	0,002
Seinkaður fasi	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Heildarsvörun	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	Ekki marktækt	73,1	61,7	< 0,001
Engin ógleði að ráði									
Bráðafasi	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	Ekki marktækt	88,2	82,6	0,009
Seinkaður fasi	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	Ekki marktækt	74,0	66,9	0,011
Heildarsvörun	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	Ekki marktækt	72,1	65,4	0,017
Aðal endapunktur var full svörun í seinkuðum fasa. Seinkaður fasi: > 24 til 120 klukkustundir eftir meðferð með císplatíni; bráðafasi: 0 til 24 klukkustundir eftir meðferð með císplatíni; allt tímabilið: 0 til 120 klukkustundir eftir meðferð með císplatíni									
^b P-gildi sem ekki eru aðlöguð eru fengin með Cochran-Mantel-Haenzel prófi, lagskiptu eftir kyni.									
^c P-gildi sem ekki eru aðlöguð eru fengin með Cochran-Mantel-Haenzel prófi, lagskiptu eftir rannsókn og kyni.									
Ekki marktækt (p> 0,05)									
*Ekki marktækt eftir að búið var að beita forskilgreindri margföldunaraðlögun.									

Sjá má áætlaðan tíma fram að fyrstu ógleði/uppköstum í sameinaðri greiningu á Kaplan-Meier grafinu á

Mynd 1.

Mynd 1: Kaplan-Meier graf um hlutfall sjúklinga sem fann ekki fyrir ógleði/uppköstum og þurfti ekki á björgunarlyfjum að halda (HEC-rannsókn 1 og HEC-rannsókn 2 sameinaðar)



Krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmikilli ógleði/uppköstum og samsetning antracyklíns og cýclófosfamíðs í krabbameinslyfjameðferð

Rannsókn 3 (MEC)

Í rannsókn 3, sem var fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samhliða samanburðarrannsókn á krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmikilli ógleði/uppköstum var meðferð með rólapítanti (180 mg rólapítant, 2 mg af granísetróni til inntöku og 20 mg af dexametasóni til inntöku) metin í samanburði við samanburðarlyf (lyfleysa, 2 mg af granísetróni til inntöku og 20 mg af dexametasóni til inntöku) á degi 1 hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmikilli ógleði, þar af fengu 53 % sjúklinganna lyfjasamsetningu með antracyklíni og cýclófosfamíði (AC). Á degi 2 til 3 fengu sjúklingarnir 2 mg af granísetróni til inntöku einu sinni á dag. Rannsóknarlyfin voru gefin á undan krabbameinslyfjunum á degi 1 með eftirfarandi millibili: rólapítant (1 til 2 klukkustundum á undan), granísetrón og dexametasón (30 mínútum á undan). Þegar rannsóknin var hönnuð var krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur antracyklín og cýclófosfamíð flokkuð sem lyfjameðferð sem veldur meðalmikilli ógleði/uppköstum. Í nýlegum leiðbeiningum er þessi meðferð flokkuð sem krabbameinslyfjameðferð sem veldur mikilli ógleði/uppköstum. Hlutfall sjúklinga sem fékk karbóplatín í lotu 1 var 30 %.

Alls var 1.369 sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort meðferð með rólapítanti (N = 684) eða samanburðarmeðferð (N = 685). Alls tóku 1.332 sjúklingar þátt í mati á verkun, en 80 % voru konur og 20 % karlmenn. Af þessum 1.332 sjúklingum voru 28 % eldri en 65 ára og 6 % voru eldri en 75 ára. Af þessum 1.332 sjúklingum fengu 629 krabbameinslyfjameðferð án antracyklíns og cýclófosfamíðs.

Aðal endapunkturinn var full svörun (skilgreind sem engin ógleði/uppköst og engin björgunarlyf) í seinkuðum fasa (> 24 til 120 klukkustundir) ógleði og uppkasta af völdum krabbameinslyfjameðferðar. Að auki voru eftirfarandi forskilgreindir endapunktur metnir: full svörun í bráðafasa (0 til 24 klukkustundir) og á öllu tímabilinu (0 til 120 klukkustundir); engin ógleði/uppköst í hverjum CINV-fasa fyrir sig, lítil ógleði í hverjum CINV-fasa fyrir sig og tímalengd þar til fyrst verður vart við ógleði/uppköst eða tímalengd fram að fyrstu notkun björgunarlyfja.

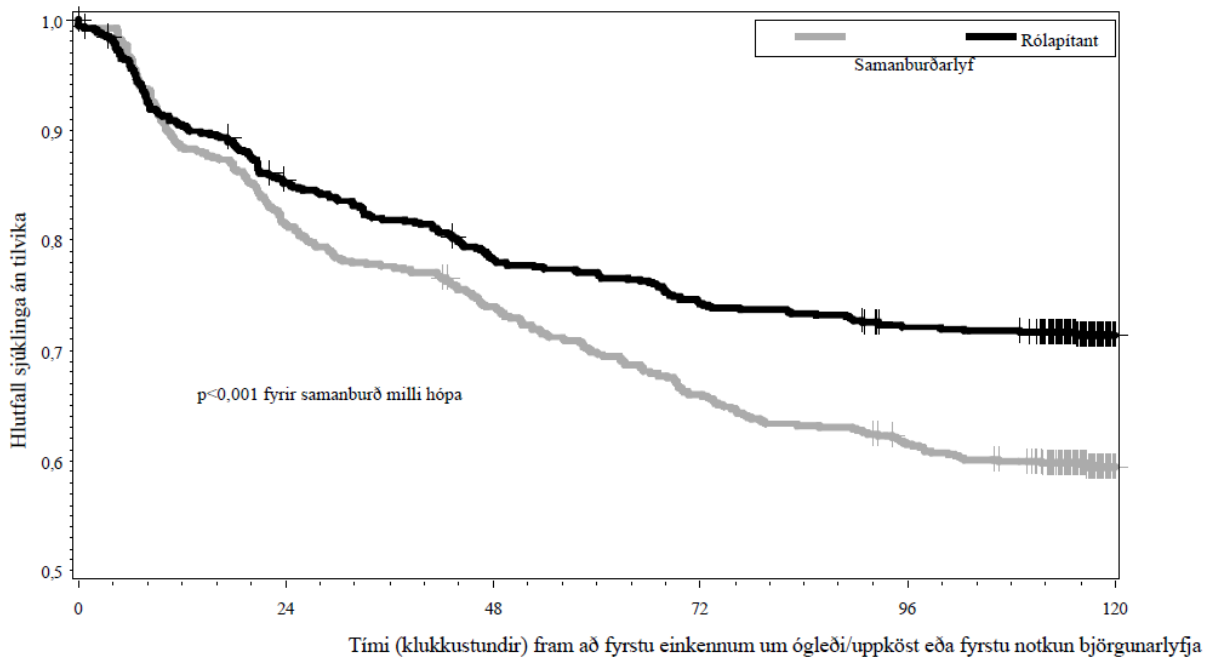
Í töflu 2 má sjá yfirlit yfir niðurstöður úr MEC-rannsókninni (rannsókn 3). Í töflu 3 má sjá yfirlit yfir niðurstöður hjá undirhópum sem fengu annaðhvort AC eða ekki.

Tafla 2: Hlutfall sjúklinga sem fékk svörun í krabbameinslyfjameðferð sem veldur meðalmikilli ógleði/uppköstum, flokkað eftir meðferðarhóp og fasa			
	Rannsókn 3 - MEC		
	Rólapítant (N = 666) Hlutfall (%)	Samanburðarl yf (N = 666) Hlutfall (%)	P-gildi^b
Endapunktur verkunar^a			
Full svörun			
Seinkaður fasi	71,3	61,6	< 0,001
Bráðafasi	83,5	80,3	Ekki marktækt
Heildarsvörun	68,6	57,8	< 0,001*
Engin ógleði/uppköst			
Bráðafasi	87,8	84,5	Ekki marktækt
Seinkaður fasi	80,5	69,8	< 0,001*
Heildarsvörun	78,7	65,3	< 0,001*
Engin ógleði að ráði (að hámarki < 25 mælt með sjónrænu mati á kvarðanum 0-100)			
Bráðafasi	82,1	84,7	Ekki marktækt
Seinkaður fasi	72,7	69,4	Ekki marktækt
Heildarsvörun	70,6	66,5	Ekki marktækt
^a Aðal endapunktur var full svörun í seinkuðum fasa. Bráðafasi: 0 til 24 klukkustundir eftir meðferð með AC eða aðra meðferð en AC); seinkaður fasi: > 24 til 120 klukkustundir eftir meðferð með AC eða aðra meðferð en AC); allt tímabilið: 0 til 120 klukkustundir eftir meðferð með AC eða aðra meðferð en) ^b P-gildi sem ekki eru aðlöguð eru fengin með Cochran-Mantel-Haenzel prófi, lagskiptu eftir kyni. Ekki marktækt (p> 0,05) *Ekki marktækt eftir að búið var að beita forskilgreindri margföldunaraðlögun.			

Tafla 3: Hlutfall sjúklinga sem fékk krabbameinslyfjameðferð, með eða án AC og náðu fullri svörun			
Full svörun	Rólapítant	Samanburðarlýf	P-gildi^a
Annað lyf en AC	N = 322	N = 307	
Seinkaður fasi	76,1	63,8	< 0,001
Bráðafasi	90,7	84,4	0,016
Heildarsvörun	74,8	61,2	< 0,001
AC	N = 344	N = 359	
Seinkaður fasi	66,9	59,6	0,047
Bráðafasi	76,7	76,9	Ekki marktækt
Heildarsvörun	62,8	54,9	0,033
^a P-gildi sem ekki eru aðlöguð eru fengin með Cochran-Mantel-Haenzel prófi. Ekki marktækt (p> 0,05)			

Sjá má áætlaðan tíma fram að fyrstu ógleði/uppköst eða fyrstu björgunarlyf hjá sjúklingum sem fá MEC-lyf á Kaplan-Meier grafinu á mynd 2.

Mynd 2: Kaplan-Meier graf um hlutfall sjúklinga sem fann ekki fyrir ógleði/uppköstum og þurfti ekki á björgunarlyfjum að halda (rannsókn 3-MEC)



Áhrif ógleði/uppkasta á daglegt líf sjúklinganna voru metin með FLIE-stuðlinum (Functional Living Index-Emesis). Hlutfall sjúklinga þar sem engin áhrif komu fram á daglegt líf var hærra hjá hópnum sem fékk Varuby heldur en í samanburðarhópnum (MEC: 73,2 % samanborið við 67,4 %; $p = 0,027$).

Framlengd meðferð með mörgum lotum: Í hverri rannsókn fyrir sig höfðu sjúklingarnir val um að halda áfram í framlengdri meðferð með mörgum lotum með allt að 5 lotum af krabbameinslyfjameðferð í viðbót og fá sömu meðferð og í lotu 1. Á 6. til 8. degi eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar voru sjúklingarnir beðnir um að rifja upp hvort þeir hefðu fundið fyrir ógleði, kúgast eða kastað upp að því marki að það hefði haft áhrif á daglegt líf. Hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram í gegnum fleiri lotur var ógleðistillandi áhrifum rólapítants viðhaldið í gegnum endurtekna lyfjameðferðarlotur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á rólapítanti hjá öllum undirhópnum barna við fyrirbyggingu bráðrar og seinkaðrar ógleði og uppkasta sem tengjast fyrsta skammti og endurteknum skömmtum krabbameinslyfjameðferðar sem byggð er upp á císpatíni og veldur mikilli ógleði og krabbameinslyfjameðferðar sem veldur meðalmikilli ógleði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf rólapítants eru línuleg, þar sem útsetning eykst í réttu hlutfalli við skammtastærð. Brotthvarf rólapítants fer hægt fram, með helmingunartíma sem er að meðaltali um það bil 7 dagar. Brotthvarf rólapítants fer aðallega fram í gegnum lifrar-gallkerfið, en að litlu leyti í gegnum nýru. Rólapítant er að mestu umbrotið af hálfu CYP3A4 og myndar við það virkt umbrotsefni, M19. *In vitro*-rannsóknir benda til þess að rólapítant sé ekki hemill á CYP2E1.

Frásög

Þegar heilbrigðir einstaklingar fengu stakan 180 mg skammt af rólapítanti á fastandi maga var lyfið mælanlegt í blóðvökva 30 mínútum eftir gjöf og fram að hámarksþéttni í blóðvökva (C_{max}) sem var náð á um það bil 4 klukkustundum og meðal C_{max} var 968 ng/ml (%CV [frávíksstuðull]:28%). Eftir

marga skammta af rólapítanti til inntöku á bilinu 9 til 45 mg einu sinni á dag var uppsöfnun lyfsins um það bil 5-föld.

Altæk útsetning (C_{max} og AUC) rólapítants jókst í réttu hlutfalli við skammtastærð þegar skammtur rólapítants var aukinn úr 4,5 mg í 180 mg. Þegar skammturinn var hækkaður í fjórfaldan ráðlagðan klínískan skammt, sem er 180 mg, varð hækkun C_{max} annars vegar og AUC hins vegar 3,1-föld og 3,7-föld fyrir rólapítant.

Nýting rólapítants er um það bil 100%, sem gefur til kynna lágmarksumbrot í fyrstu umferð um lifur.

Þegar rólapítant 180 mg var tekið samhliða fituríkri máltíð hafði það ekki marktæk áhrif á lyfjahlvörf rólapítants.

Dreifing

Rólapítant var að mestu leyti bundið við prótín í blóðvökva manna (99,8%). Dreifingarrúmmál (Vd/F) hjá heilbrigðum einstaklingum var 460 l, sem bendir til mikillar dreifingar rólapítants í líkamsvefi. Í lyfjahlvorfagreiðingu á þýði var dreifingarrúmmál rólapítants hjá krabbameinssjúklingum 387 l.

Umbrot

Rólapítant er umbrotið af hálfu CYP3A4 og myndar við það virkt aðalumbrotsefni, M19 (C4-pyrrolídín-hýdroxýlerað rólapítant). Í rannsókn á massajafnvægi var umbrotsefnið M19 aðalumbrotsefnið í blóðrásinni. Myndun M19 tók talsverðan tíma, en miðgildi t_{max} var 120 klukkustundir (bil: 24-168 klukkustundir) og meðalhelmingunartími M19 var 158 klukkustundir. Útsetningarhlutfall M19 í blóðvökva samanborið við rólapítant var um það bil 50%.

Brotthvarf

Eftir inntöku stakra skammta (4,5 til 180 mg) af rólapítanti var meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) á bilinu 169 til 183 klukkustundir (um það bil 7 dagar), og var óháður skammtastærð. Í lyfjahlvorfagreiðingu á þýði var heildarúthreinsun (CL/F) rólapítants hjá krabbameinssjúklingum 0,96 l/klst.

Brotthvarf rólapítants fer aðallega fram í gegnum lifrar-gallkerfið. Eftir inntöku á stökum 180 mg skammti af [^{14}C]-rólapítanti voru að meðaltali 14,2% skilin út með þvagi (bil 9% til 20%) og 73% með hægðum (bil 52% til 89%) næstu 6 vikurnar. Í safnsýnum sem fengin voru yfir 2 vikna tímabil fannst 8,3% lyfjaskammtsins í þvagi aðallega sem umbrotsefni og 37,8% fannst í hægðum, aðallega á óbreyttu formi. Í safnsýnum fannst hvorki rólapítant á óbreyttu formi né M19 í þvagi. Ekki hefur verið varpað ljósi á önnur ensím (og flutningsferjur lyfja) sem valda umbroti lyfja en CYP3A4 og hafa áhrif á brotthvarf rólapítants um lifur/gall.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kyn og kynþáttur/þjóðerni

Lyfjahlvorfagreiðingar á þýði gáfu til kynna að aldur, kyn og kynþáttur hefðu engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf Varuby. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Skert lifrarstarfsemi

Þegar sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) var gefinn stakur 180 mg skammtur af rólapítanti voru lyfjahlvörf lyfsins sambærileg við þau sem sjá mátti hjá heilbrigðum þátttakendum. Meðaltal C_{max} hjá sjúklingum með meðalmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) var 25% lægra samanborið við heilbrigða einstaklinga en meðal AUC var sambærilegt. Miðgildi t_{max} fyrir M19 var 204 klukkustundir hjá sjúklingum með væga eða meðalmikla skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við 168 klukkustundir hjá heilbrigðum einstaklingum. Lyfjahlvörf Varuby voru ekki rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Skert nýrnastarfsemi

Í lyfjahvarfagreinungum á þýði hafði kreatínínúthreinsun (CLcr) við grunnildi ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf rólapítants hjá krabbameinssjúklingum með væga (CLcr: 60 til 90 ml/mín.) eða meðalmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr: 30 til 60 ml/klst.) samanborið við krabbameinssjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ónægar upplýsingar liggja fyrir um áhrif alvarlegrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf Varuby voru ekki rannsökuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma á lokastigi sem þurftu á blóðskilun að halda.

Samband þéttni og verkunar

Setning NK₁-viðtaka

Rannsókn með jáeindaskanna hjá mönnum (PET) leiddi í ljós að rólapítant fer yfir blóð-heila þröskuldinn og sest á NK₁-viðtaka í heila. Í ljós kom skammtaháð aukning á meðalsetningu NK₁-viðtaka á skammtabilinu 4,5 mg til 180 mg af rólapítanti. Þegar þéttni rólapítants í blóðvökva var annars vegar > 15 ng/ml og hins vegar 348 ng/ml var setning NK₁-viðtaka í heilaberki um það bil > 50 % annars vegar og 90 % hins vegar. Við 180 mg skammt af rólapítanti var meðalsetning NK₁-viðtaka í heilaberki meiri en 90 % í að minnsta kosti 120 klukkustundir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðafni, vansköpunaráhrifum og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Ekki hefur verið varpað ljósi á verkunarháttinn sem veldur þessum greinilega mun á helmingunartíma hjá rottum og öpum (6-8 klst.) annars vegar og mönnum (7 dagar) hins vegar.

Rólapítant var prófað hjá nagdýrum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku sem stóðu í allt að 26 vikur og marklíffærin reyndust vera lifur, skjaldkirtill, nýru, eistalyppur og leg. Í þriggja mánaða rannsókn á rottum kom fram rykkjakrampi (clonic convulsions) hjá einu dýri sem fékk 125 mg/kg/dag (um það bil 6 sinnum ráðlagður skammtur fyrir menn byggt á líkamsyfirborði). Í rannsókn á öpum sem stóð yfir í einn mánuð komu fram krampakippir við skammtinn 60 mg/kg/dag (um það bil 5,8 sinnum ráðlagður skammtur fyrir menn byggt á líkamsyfirborði). Tengsl við krampa hjá mönnum eru ekki þekkt.

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísa hjá kvenkyns rottum sem fengu rólapítant hýdróklóríð til inntöku í skammti sem samsvaraði 9 mg/kg/dag af rólapítanti á hreinu formi (um það bil 0,5 sinnum ráðlagður skammtur fyrir menn byggt á líkamsyfirborði) mátti sjá skammvinna minnkun á þyngdaraukningu móður og aukningu á fangláti fyrir og eftir hreiðrun. Við skammt sem samsvaraði 4,5 mg/kg/dag af rólapítanti á hreinu formi (um það bil 0,2 sinnum ráðlagður skammtur fyrir menn byggt á líkamsyfirborði) mátti sjá fækkun gulbúa og hreiðrunarstaða.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum voru greinileg merki um eiturverkun á móður, eins og sjá mátti á dauðum/deyjandi rottum, minnkaðri líkamsþyngd og fæðuinntöku, heildargotmissi, lengdumgottíma, styttri meðgöngutíma og auknum fjölda óvenjulegra hreiðrunarstaða við skammt sem samsvaraði 22,5 mg/kg/dag af rólapítanti á hreinu formi (um það bil 1,2 sinnum ráðlagður skammtur fyrir menn byggt á líkamsyfirborði). Áhrif þessa skammts á afkvæmi voru meðal annars verri lifun eftir got, minni líkamsþyngd og minnkuð þyngdaraukning. Þetta getur tengst eiturverkunum á móður sem áður hefur verið lýst. Þegar móðir fékk 9 mg/kg/dag af rólapítanti á hreinu formi (um það bil 0,5 sinnum ráðlagður skammtur fyrir menn byggt á líkamsyfirborði) mátti sjá slakara minni hjá kvenkyns ungum í völuarhússprófi og minni líkamsþyngd unganna.

Byggt á mati á áhættu fyrir lífríkið er rólapítant metið sem mjög þrávirkt efni sem safnast upp í lífríkinu og brotnar ekki auðveldlega niður í náttúrunni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu

Laktósamónóhýdrat
Forhleypt sterkja
Örkristallaður sellulósi (E 460)
Póvídón (K-30)
Natríumkroskarmellósi
Kísilkvoðutvíoxíð
Magnesíumsterat

Filmuhúðun

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm
Indígókarmín (E 132)
Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólývínýlklóríð-/pólýklórótríflúóróetýlen-/álþynna, tvær töflur í hverri þynnu.
Pakkingastærð með tveimur töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1180/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. apríl 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskyt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

Veskisspjald, sem hvert inniheldur 2 filmuhúðaðar töflur – MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Varuby 90 mg filmuhúðaðar töflur
Rólapítant

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 90 mg af rólapítanti.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Stakur skammtur = 2 töflur

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1180/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

VARUBY

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Varuby 90 mg töflur
Rólapítant

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

TESARO Bio Netherlands B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Varuby 90 mg filmuhúðaðar töflur Rólapítant

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Varuby og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Varuby
3. Hvernig nota á Varuby
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Varuby
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Varuby og við hverju það er notað

Upplýsingar um Varuby

Varuby inniheldur virka efnið rólapítant.

Við hverju Varuby er notað

Varuby er notað til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst hjá fullorðnum krabbameinssjúklingum sem eru í krabbameinslyfjameðferð.

Verkun Varuby

Krabbameinslyfjameðferð getur valdið því að líkaminn losar efnið „substance P“.

Efnið „substance P“ binst taugafrumum í ógleðistöð heilans og veldur ógleði eða uppköstum.

Rólapítant, virka efnið í Varuby, blokkar bindingu „substance P“ við þessar taugafrumur og hjálpar til við að koma í veg fyrir ógleði og uppköst.

2. Áður en byrjað er að nota Varuby

Ekki má nota Varuby:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rólapítanti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur jurtalyf sem kallast Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) notað til að meðhöndla þunglyndi og svefnerfiðleika (sjá kafla 2 undir „Notkun annarra lyfja samhliða Varuby“).

Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað ef:

- þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm

- þú þarft að taka ákveðin lyf sem geta dregið úr verkun Varuby, svo sem:
 - rífampícín, til að meðhöndla berkla og aðrar sýkingar
 - karbamazepín, til að meðhöndla flogaveiki og taugaverki
 - fenóbarbital, til að meðhöndla flogaveiki
 - enzalútamíð, til að meðhöndla krabbamein í blóðruhálskirtli
 - fenýtóín, til að meðhöndla flogaveiki
 - efavírenz, til að meðhöndla alnæmisveirusýkingu [HIV] hjá mönnum
 - rífabútín, til að meðhöndla berkla og aðrar sýkingar
 - önnur lyf sem innihalda NK₁-blokka, svo sem (aprepítant og samsetningu netupítants og palónósetrón hýdróklóríðs (til að fyrirbyggja ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar) (sjá kafla 2 undir „Notkun annarra lyfja samhliða Varuby“)

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki nota Varuby þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þeim hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Varuby

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Varuby getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Meðal þeirra má nefna:

- própafenón (notað til að meðhöndla óreglulegan eða óeðlilegan hjartslátt)
- tamoxifen (til að meðhöndla brjóstakrabbamein)
- metóprólól (til að meðhöndla háan blóðþrýsting og hjartasjúkdóma)
- tíórídasín (notað til að meðhöndla geðsjúkdóma á borð við geðklofa)
- pímásíð (notað til að meðhöndla geðsjúkdóma á borð við geðklofa)
- morfín (notað til að meðhöndla í meðallagi mikla eða mikla verki)
- metótrexat (notað til að meðhöndla krabbamein, psoriasis og iktsýki)
- írínótekan (notað til að meðhöndla krabbamein)
- tópotékan (notað til að meðhöndla krabbamein)
- mítoxantrón (notað til að meðhöndla krabbamein)
- súlfasalazín (notað til að meðhöndla sjúkdóm í þörmum og iktsýki)
- doxórúbísín (notað í krabbameinslyfjameðferð)
- bendamústín (notað í meðferð við hvítblæði)
- dígoxín (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma)
- dabígatran (notað til að koma í veg fyrir blóðtappa)
- kolsísín (notað til að meðhöndla þvagsýrugigt)
- lyf sem kallast „statín“, svo sem atorvastatín, flúvastatín, rósúvastatín og símvastatín, sem eru notuð til að meðhöndla hækkaðar blóðfitur (svo sem kólesteról)
- bósentan (notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting í lungnaslagæð)
- fexófenadín (notað til að meðhöndla ofnæmiseinkenni)

Meðganga og brjóstgjöf

Engar upplýsingar eru til um áhrif lyfsins ef það er tekið á meðgöngu. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er þekkt hvort Varuby er að finna í brjóstamjólk, því er ekki mælt með brjóstgjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur. Áður en þú tekur lyfið er mikilvægt að þú látir lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð.

Akstur og notkun véla

Varuby hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú getur fundið fyrir sundli eða þreytu þegar þú hefur tekið lyfið. Ef það gerist skaltu ekki aka og ekki nota nein tæki eða vélar.

Varuby inniheldur laktósa

Hver skammtur (tvær töflur) inniheldur 230 mg af laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Varuby

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Skammtastærð

- Ráðlagður skammtur er 180 mg (tvær 90 mg töflur). Gleypa skal töflurnar í heilu lagi með vatnssopa.
- Takið töflurnar ekki meira en 2 klukkustundum áður en lota með krabbameinslyfjum hefst.
- Varuby má taka með eða án matar.

Taka Varuby áður en krabbameinslyfjameðferð hefst fyrirbyggir ógleði og uppköst. Ekki skal taka lyfið dagana eftir krabbameinslyfjameðferð, nema þú sért alveg við það að fá aðra lotu af krabbameinslyfjameðferð. Ekki má taka Varuby oftari en einu sinni á tveggja vikna fresti.

Ef tekinn er stærri skammtur Varuby en mælt er fyrir um

Venjulegur skammtur er tvær töflur. Ef þú heldur að þú hafir tekið stærri skammt en mælt er fyrir um skaltu strax hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Varuby

Ef að þú hafir gleymt að taka skammtinn skaltu strax hafa samband við lækinn.

Ef hætt er að nota Varuby

Varuby kemur í veg fyrir ógleði og uppköst vegna krabbameinslyfjameðferðar. Ef þú vilt ekki taka lyfið skaltu ræða það við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Alvarlegar aukaverkanir:

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum
Ef þú finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum, svo sem skyndilegri mæði, bólgu í vörum eða tungu eða breytingu á bragðskyni, bjúgmyndun í húð eða líkamsvefjum, skyndilegum útbrotum eða hita eða hraðari hjartslætti **skaltu strax láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita**. Þau munu veita viðeigandi meðferð.

Aðrar aukaverkanir:

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur
- hægðatregða
- þreytutilfinning

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- eymsli eða sársauki í vöðvum
- sundl, erfiðleikar við einbeitingu, orkuleysi, syfja (svefnhöfgi) eða erfiðleikar við svefn (svefnleysi)

- vandamál í maga, þar með talin óþægindi í maga, uppþemba, ógleði, verkur, meltingartruflanir og niðurgangur
- lág gildi hvíttra blóðkorna sem vinna gegn sýkingum (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- sýking í munni
- sár í munni
- minnkuð matarlyst
- hiksti
- slappleiki

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- þruska í munni eða húð
- fækkun blóðflagna (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- aukin hætta á blæðingu
- lág gildi hvíttra blóðkorna sem vinna gegn sýkingum (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- vökvatap
- lág gildi af magnesíum í blóði (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- áhyggju- eða hræðslutilfinning, eirðarleysi
- tannagnístur
- jafnvægistruflun
- erfiðleikar við hreyfingu
- yfirlið eða yfirliðstilfinning
- heyrnartap að hluta til
- suð fyrir eyrum
- þokusýn
- aukin hjartsláttartíðni
- óþægindi í maga
- breytingar á hægðamynstri
- munnþurrkur
- véhindabakflæði eða brjóstsviði
- tilhneiging til að kúgast eða þörf á að kasta upp
- hár blóðþrýstingur
- hármisur
- útbrot í húð sem líkjast þrymlabólum
- húðþurrkur
- verkir í liðum
- bakverkur
- vöðvaslappleiki
- vöðvaslappleiki, eymsli eða verkir, einkum ef því fylgir vanlíðan, hár hiti eða dökkt þvag. Þetta getur stafað af óeðlilegu vöðvaniðurbroti (sjúkdómi sem nefnist rákvöðvalýsa).
- erfiðleikar við göngu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Varuby

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Varuby inniheldur

Virka innihaldsefnið er rólapítant. Hver tafla inniheldur 90 mg af rólapítanti.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: laktósamónóhýdrat (sjá kafla 2 undir „Varuby inniheldur laktósa“), forhleypt sterkja, örkrystallaður sellulósi (E460), pónívíðón (K-30), natríumkroskarmellósi, kísilkvoðutvíoxíð og magnesíumsterat.
- Filmuhúð: pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), makrógól, talkúm, indígókarmín (E 132) og pólýsorbát 80.

Lýsing á útliti Varuby og pakkningastærðir

Töflurnar eru bláar, greypar með „T0101“ á annarri hliðinni og „100“ á hinn hliðinni.

Pakkningastærð með tveimur töflum í pólývínýlklóríð-/pólýklórótríflúóróetýlen-/álþynnu, tvær töflur í hverri þynnu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България


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

Luxembourg/Luxemburg


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

Česká republika


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**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**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**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**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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.