

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Varuby 90 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 90 mg rolapitant (als hydrochloride-monohydraat).

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 230 mg lactose (als monohydraat) per dosis (twee tabletten).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet).

Tabletten zijn blauw, met aan één kant de aanduiding 'T0101' en aan de andere kant '100' in reliëfopdruk.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Preventie van vertraagde nausea en braken in verband met sterk en matig emetogene chemotherapie tegen kanker bij volwassenen.

Varuby wordt gegeven als onderdeel van een combinatietherapie (zie rubriek 4.2).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### *Volwassenen*

Varuby wordt gegeven als onderdeel van een regime met dexamethason en een 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist.

Binnen 2 uur voorafgaand aan het instellen van elke chemotherapiecycle dient er 180 mg (twee tabletten) te worden toegediend, maar de intervallen mogen niet korter zijn dan 2 weken.

Er zijn geen geneesmiddeleninteracties tussen rolapitant en dexamethason, dus er is geen dosisaanpassing voor dexamethason nodig.

De volgende regimes worden aanbevolen voor de preventie van nausea en braken in verband met emetogene kankertherapie:

#### Sterk emetogeen chemotherapie-regime

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Varuby	180 mg oraal; binnen 2 uur vóór chemotherapie	Geen		
Dexamethason	20 mg oraal; 30 min vóór chemotherapie	8 mg oraal, tweemaal daags	8 mg oraal, tweemaal daags	8 mg oraal, tweemaal daags
5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist	Standaard dosis van een 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist. Zie de Samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist voor de juiste doseringsinformatie.	Geen		

#### Matig emetogeen chemotherapie-regime

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Varuby	180 mg oraal; binnen 2 uur vóór chemotherapie	Geen		
Dexamethason	20 mg oraal; 30 min vóór chemotherapie	Geen		
5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist	Standaard dosis van een 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist. Zie de Samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist voor de juiste doseringsinformatie.	Zie de Samenvatting van de productkenmerken van de gelijktijdig toegediende 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist voor de juiste doseringsinformatie.		

#### Bijzondere populaties

##### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder. Varuby dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en geen gegevens bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse ondergaan. Varuby dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Varuby dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van rolapitant bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

De tabletten moet in hun geheel met wat water worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

In combinatie met sint-janskruid (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Varuby dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Als het gebruik niet vermeden kan worden, dienen patiënten te worden gemonitord ter controle op bijwerkingen van Varuby (zie rubriek 4.8).

#### Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens van patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Varuby dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Als het gebruik niet vermeden kan worden, dienen patiënten te worden gemonitord ter controle op bijwerkingen van Varuby (zie rubriek 4.8).

#### Interacties

Varuby wordt niet aanbevolen bij patiënten die chronische toediening nodig hebben van sterke (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, enzalutamide, fenytoïne) of matige (bijv. efavirenz, rifabutine) enzyminductoren (zie rubriek 4.5).

De werkzaamheid en veiligheid van rolapitant bij gelijktijdig gebruik van een andere NK<sub>1</sub>-receptorantagonist (bijv. aprepitant en een combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride) zijn niet vastgesteld en een dergelijke combinatie wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Lactose

Varuby bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

#### Effecten van Varuby op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

##### *CYP2D6-substraten*

Rolapitant is een matige CYP2D6-remmer. Verhoogde plasmaconcentraties van CYP2D6-substraten kunnen leiden tot potentiële bijwerkingen. Een drievoudige stijging van de blootstelling van dextromethorfan, een CYP2D6-substraat, werd zeven dagen na een enkelvoudige orale dosis waargenomen en kan langer aanhouden.

Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer rolapitant gecombineerd wordt met een geneesmiddel dat door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, vooral met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte (bijv. propafenon, tamoxifen, metoprolol dat wordt gebruikt bij hartfalen, thioridazine, pimozide).

##### *UGT1A1- en UGT2B7-substraten (bijv. respectievelijk irinotecan en morfine)*

Rolapitant had *in vitro* een matig remmende werking op UGT1A1 en UGT2B7. De potentiële interacties die geassocieerd zijn met de remming van deze UGT-enzymen in de darmen kunnen daarom niet worden uitgesloten.

### *BCRP-substraten*

Rolapitant is een remmer van BCRP (*Breast-Cancer-Resistance Protein*). Verhoogde plasmaconcentraties van BCRP-substraten (bijv. methotrexaat, irinotecan, topotecan, mitoxantron, rosuvastatine, sulfasalazine, doxorubicine, bendamustine) kunnen leiden tot potentiële bijwerkingen. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant en sulfasalazine, een BCRP-substraat, leidde tot een ongeveer tweevoudige stijging van de  $C_{max}$  en AUC van sulfasalazine. Als de combinatie niet vermeden kan worden, moet klinisch en biologisch worden gemonitord ter controle op bijwerkingen gerelateerd aan het gelijktijdig gegeven geneesmiddel. De laagste dosis rosuvastatine die effectief is, moet worden gebruikt.

### *P-gp-substraten*

Rolapitant is een remmer van P-glycoproteïne (P-gp). Een stijging van de  $C_{max}$  van digoxine, een P-gp-substraat, met 70 % en een stijging van de AUC van digoxine met 30 % werden waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis rolapitant van 180 mg. Daarom wordt klinische monitoring van bijwerkingen en, indien mogelijk, biologische monitoring aanbevolen wanneer rolapitant gecombineerd wordt met digoxine of met andere P-gp-substraten (bijv. dabigatran of colchicine), en in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

### *OATP1B1- en 1B3-substraten*

*In vitro*-onderzoeken wijzen erop dat rolapitant naar verwachting OATP1B1 niet remt bij klinisch relevante concentraties en rolapitant is geen remmer van OATP1B3 bij de geteste concentraties tot 20  $\mu$ M.

### *OCT1-substraten*

Rolapitant is *in vitro* geen remmer van OCT1 bij de geteste concentraties tot 20  $\mu$ M.

### *CYP3A4-substraten*

*In vivo* heeft rolapitant naar verwachting geen remmend of inducerend effect op CYP3A4. Een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant had geen significante effecten op de farmacokinetiek van midazolam, in vergelijking met alleen 3 mg oraal midazolam op dag 1, dag 8 en dag 11.

### *Ondansetron*

Rolapitant had geen significante effecten op de farmacokinetiek van intraveneus ondansetron wanneer dit gelijktijdig werd toegediend met een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant op dezelfde dag.

### *Dexamethason*

Rolapitant had geen significante effecten op de farmacokinetiek van dexamethason wanneer oraal dexamethason werd toegediend op dag 1 tot dag 3, nadat op dag 1 gelijktijdig een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant was toegediend.

### *Andere CYP's*

Er zijn geen klinisch significante interacties te verwachten met de volgende geneesmiddelen, wanneer deze worden toegediend met een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant op dag 1 en zonder rolapitant op dag 8: repaglinide 0,25 mg (een CYP2C8-substraat), efavirenz 600 mg (een CYP2B6-substraat), tolbutamide 500 mg (een CYP2C9-substraat) of omeprazol 40 mg (een CYP2C19-substraat).

Rolapitant had geen effecten op de farmacokinetiek van cafeïne (een CYP1A2-substraat) wanneer oraal een dosis van 200 mg cafeïne werd toegediend, op dag 1 samen met een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant en op dag 8 en dag 15 zonder rolapitant.

### Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van Varuby

#### *Enzyminductoren*

Gelijktijdige toediening van rifampicine, een sterke enzyminductor, verlaagde de systemische blootstelling aan rolapitant en aan zijn actieve metaboliet significant. Wanneer 600 mg rifampicine eenmaal daags werd toegediend gedurende 7 dagen vóór en 7 dagen na toediening van een

enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant, werd de gemiddelde AUC verlaagd met 87 % en zijn actieve metabooliet met 89 % vergeleken met toediening van alleen rolapitant. Varuby wordt niet aanbevolen bij patiënten die chronische toediening nodig hebben van sterke inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, enzalutamide, fenytoïne) (zie rubriek 4.4).

Het effect van matige inductoren (bijv. efavirenz, rifabutine) is niet vastgesteld; daarom wordt het gebruik van rolapitant bij patiënten die al een matige inductor krijgen, niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Vanwege zijn sterk inducerende effect is sint-janskruid gecontra-indiceerd bij rolapitant (zie rubriek 4.3).

#### *CYP3A4-remmers*

Er werd geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van rolapitant gezien wanneer ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, samen met rolapitant werd toegediend. Gelijktijdige toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags gedurende 21 dagen, na een enkelvoudige dosis van 90 mg rolapitant, had geen significante invloed op de  $C_{max}$  van rolapitant, terwijl de AUC met 21 % steeg. Dit is naar verwachting niet klinisch relevant.

#### Andere interacties

De werkzaamheid en veiligheid van rolapitant bij gelijktijdig gebruik van een andere NK<sub>1</sub>-receptorantagonist (bijv. aprepitant en een combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride) zijn niet vastgesteld en een dergelijke combinatie wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van rolapitant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene of embryo-foetale effecten gebleken. In het pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoek, bij een dosis die equivalent was aan de helft van de aanbevolen dosis voor mensen, was er een afname van het geheugen bij vrouwtjespups in een doolhoftest en een afname van het lichaamsgewicht van de pups (zie rubriek 5.3). Varuby mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met rolapitant noodzakelijk maakt.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of rolapitant in de moedermelk wordt uitgescheiden. Rolapitant dat oraal werd toegediend aan zogende vrouwtjesratten, was aanwezig in melk. Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met Varuby.

### Vruchtbaarheid

Rolapitant had geen invloed op de vruchtbaarheid of de algemene reproductieve functies van mannetjesratten. Er werden in het onderzoek naar de vruchtbaarheid van vrouwtjesratten en de vroege embryonale ontwikkeling afnames waargenomen in de aantallen corpora lutea en innestelingsplaatsen (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Varuby heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden na toediening van rolapitant (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Meer dan 4.375 patiënten zijn behandeld met Varuby of een comparator in klinische fase 1-, 2- en 3-onderzoeken. In totaal hebben 2.798 proefpersonen oraal rolapitant in enige dosis gekregen, inclusief 1.567 proefpersonen in de CINV-onderzoeken (CINV: *chemotherapy-induced nausea and vomiting*).

De vaakst voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid (1,9 %) en hoofdpijn (1,5 %). Het veiligheidsprofiel in de uitbreidingen met meerdere cycli van onderzoeken naar sterk tot matig emetogene chemotherapie tot maximaal zes cycli chemotherapie is vergelijkbaar met het profiel dat wordt waargenomen in cyclus 1.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in de gepoolde analyse van de onderzoeken naar sterk emetogene chemotherapie (SEC) en matig emetogene chemotherapie (MEC).

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

<b>Bijwerkingen per systeem/orgaanklasse</b>			
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Orale schimmelinfectie	Candidiasis Orale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie	Internationale genormaliseerde ratio verhoogd Leukopenie Neutrofielentelling verlaagd Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Dehydratie Hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen		Insomnia	Angst Bruxisme
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Stoornis van aandacht Dysgeusie Somnolentie	Evenwichtsstoornis Bewegingsstoornis Syncope
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypoacusis Tinnitus
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen wazig
Hartaandoeningen			Hartfrequentie verhoogd
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie	Diarree Dyspepsie Nausea Abdominale distensie Abdominale pijn Stomatitis	Abdominaal ongemak Wijziging in defecatiepatroon Droge mond Gastro-oesofageale refluxziekte Braakneiging
Bloedvataandoeningen			Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hik	Dyspneu

<b>Bijwerkingen per systeem/orgaanklasse</b>			
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Huid- en onderhuidaandoeningen			Alopecia Angio-oedeem Acneiforme dermatitis Droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	Artralgie Rugpijn Spierzwakte Rabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Asthenie	Loopstoornis

#### Melding van vermoedelijk bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Doses rolapitant tot maximaal 720 mg zijn in klinische onderzoeken gebruikt zonder enige veiligheidsproblemen. In geval van overdosering dient te worden gestopt met het geneesmiddel en dient de patiënt algemene ondersteunende behandeling te krijgen en te worden gemonitord. Vanwege de anti-emetische werking van rolapitant is het induceren van emesis door een geneesmiddel mogelijk niet effectief. Er zijn geen onderzoeken naar dialyse uitgevoerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: preparaten tegen misselijkheid/braken, overige preparaten tegen misselijkheid/braken, ATC-code: A04AD14

#### Werkingsmechanisme

Rolapitant is een selectieve antagonist van humane substantie P- /neurokinine 1- (NK<sub>1</sub>-) receptoren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Op cisplatine gebaseerde sterk emetogene chemotherapie (SEC)*

#### Onderzoek 1 en Onderzoek 2 (SEC)

In twee multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoeken met parallelle groepen (Onderzoek 1 en Onderzoek 2) werd het regime van rolapitant (180 mg rolapitant, 10 mcg/kg intraveneus granisetron en 20 mg oraal dexamethason) vergeleken met controlebehandeling (placebo, 10 mcg/kg intraveneus granisetron en 20 mg oraal dexamethason) op Dag 1 bij patiënten die een chemotherapieregime kregen met cisplatine  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>. Op Dag 2 tot 4 kregen patiënten tweemaal daags 8 mg oraal dexamethason. Onderzoeksgeneesmiddelen werden vóór chemotherapie toegediend op Dag 1, met de volgende intervallen: rolapitant (1 tot 2 uur tevoren); granisetron en dexamethason (30 minuten tevoren).

In totaal werden 1.087 patiënten gerandomiseerd naar ofwel het regime met rolapitant (N = 544), of controlebehandeling (N = 543) over Onderzoek 1 en Onderzoek 2; 1.070 patiënten werden opgenomen



in de evaluatie van de werkzaamheid; 37 % was vrouw en 63 % was man. Van de 1.070 patiënten was 26 % ouder dan 65 jaar en 3 % ouder dan 75 jaar.

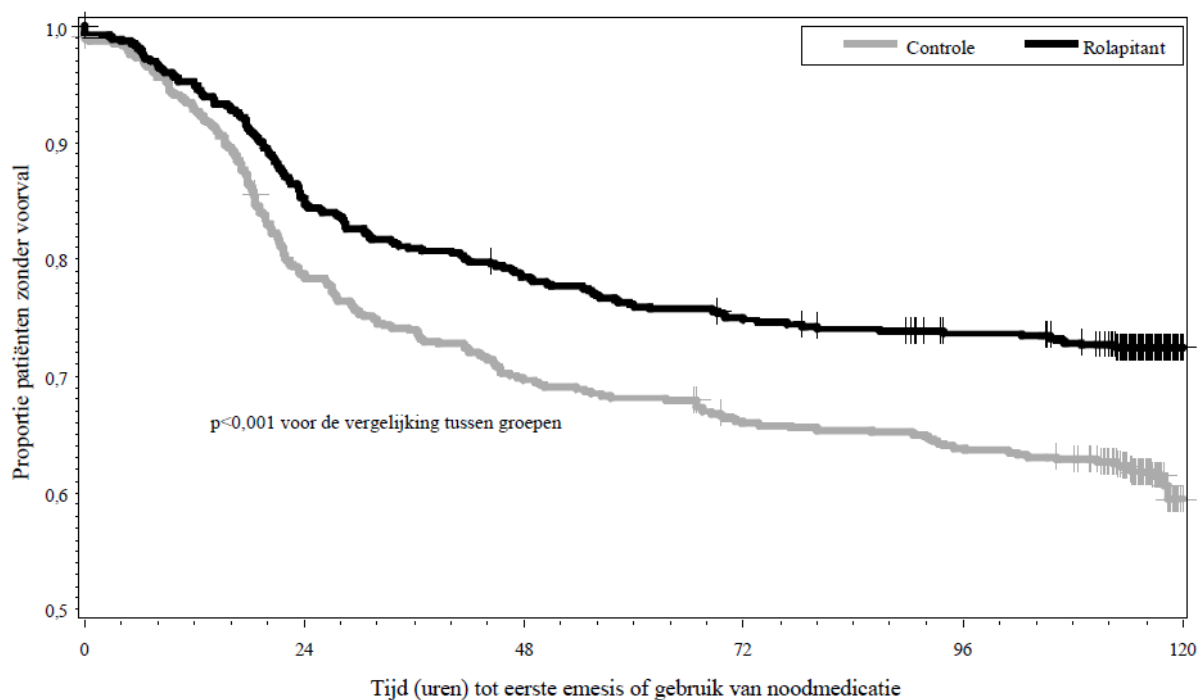
Het primaire eindpunt was in beide onderzoeken volledige respons (gedefinieerd als geen emetische episodes en geen noodgeneesmiddel) in de vertraagde fase (> 24 tot 120 uur) van door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken. De volgende vooraf gespecificeerde, aanvullende eindpunten werden ook geëvalueerd: volledige respons in de acute fase (0 tot 24 uur) en in de totale fase (0 tot 120 uur); geen emesis in elke CINV-fase, geen significante nausea in elke CINV-fase, en tijd tot eerste emesis of gebruik van noodgeneesmiddel.

De resultaten werden voor elk onderzoek afzonderlijk en voor beide onderzoeken gecombineerd geëvalueerd. Afzonderlijke resultaten voor onderzoeken 1 en 2 en een samenvatting van de belangrijkste resultaten van de gecombineerde analyse worden weergegeven in tabel 1 hieronder.

<b>Tabel 1: Percentage patiënten die chemotherapie met cisplatine krijgen en reageren, per behandelingsgroep en fase (Onderzoeken 1 en 2 – Afzonderlijke resultaten SEC)</b>									
<b>Werkzaamheidseindpunten<sup>a</sup></b>	<b>SEC-Onderzoek 1</b>			<b>SEC-Onderzoek 2</b>			<b>Onderzoek 1 en 2 gecombineerd</b>		
	<b>Rolapitant (N = 264) percentage (%)</b>	<b>Control (N = 262) percentage (%)</b>	<b>P-waarde<sup>b</sup></b>	<b>Rolapitant (N = 271) percentage (%)</b>	<b>Control (N = 273) percentage (%)</b>	<b>P-waarde<sup>b</sup></b>	<b>Rolapitant (N = 535) percentage (%)</b>	<b>Rolapitant (N = 535) percentage (%)</b>	<b>P-waarde<sup>c</sup></b>
<b>Volledige respons</b>									
Vertraagd	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Acuut	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	N.S.	83,6	76,6	0,004
Totaal	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	N.S.	68,8	58,5	< 0,001
<b>Geen emesis</b>									
Acuut	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	N.S.	86,0	78,9	0,002
Vertraagd	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Totaal	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	N.S.	73,1	61,7	< 0,001
<b>Geen significante nausea</b>									
Acuut	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	N.S.	88,2	82,6	0,009
Vertraagd	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	N.S.	74,0	66,9	0,011
Totaal	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	N.S.	72,1	65,4	0,017
<sup>a</sup> Primair eindpunt was volledige respons in de vertraagde fase. Vertraagde fase: > 24 tot 120 uur na behandeling met cisplatine; Acute fase: 0 tot 24 uur na behandeling met cisplatine; Totale fase: 0 tot 120 uur na behandeling met cisplatine <sup>b</sup> Niet-gecorrigeerde p-waarden werden verkregen met de Cochran-Mantel-Haenszel-toets, gestratificeerd voor geslacht. <sup>c</sup> Niet-gecorrigeerde p-waarden werden verkregen met de Cochran-Mantel-Haenszel-toets, gestratificeerd voor onderzoek en geslacht. N.S. = niet significant (p > 0,05) *Niet significant na toepassing van vooraf gespecificeerde multipliciteitscorrectie.									

De geschatte tijd tot eerste emesis is in de gecombineerde analyse beschreven door de Kaplan-Meier-curve in afbeelding 1.

**Afbeelding 1:** Kaplan-Meier-curve van proporties patiënten zonder emesis of gebruik van noodmedicatie (Onderzoek 1 en Onderzoek 2 gecombineerd – SEC)



### *Matig emetogene chemotherapie en chemotherapie met combinaties van antracycline en cyclofosfamide*

#### Onderzoek 3 (MEC)

In Onderzoek 3, een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd klinisch onderzoek met parallelle groepen naar matig emetogene chemotherapie, werd het regime van rolapitant (180 mg rolapitant, 2 mg oraal granisetron en 20 mg oraal dexamethason) vergeleken met controlebehandeling (placebo, 2 mg oraal granisetron en 20 mg oraal dexamethason) op Dag 1 bij patiënten die een matig emetogeen chemotherapieregime kregen, waarbij 53 % van de patiënten een combinatie van antracycline en cyclofosfamide (AC) kreeg. Op Dag 2 tot 3 kregen patiënten eenmaal daags 2 mg oraal granisetron. Onderzoeksgeneesmiddelen werden vóór chemotherapie toegediend op Dag 1, met de volgende intervallen: rolapitant (1 tot 2 uur tevoren); granisetron en dexamethason (30 minuten tevoren). In de tijd dat het onderzoek werd opgezet, werden chemotherapieregimes met AC als matig emetogeen beschouwd. In recente richtlijnen zijn deze regimes gewijzigd in sterk emetogeen. Het percentage patiënten dat in cyclus 1 carboplatine kreeg was 30 %.

In totaal werden 1.369 patiënten gerandomiseerd naar ofwel het regime met rolapitant (N = 684), of controlebehandeling (N = 685). Er werden in totaal 1.332 patiënten opgenomen in de evaluatie van de werkzaamheid, van wie 80 % vrouw en 20 % man was. Van deze 1.332 patiënten was 28 % ouder dan 65 jaar en 6 % ouder dan 75 jaar. Van deze 1.332 patiënten kregen er 629 niet-AC-chemotherapie.

Het primaire eindpunt was volledige respons (gedefinieerd als geen emetische episodes en geen noodgeneesmiddel) in de vertraagde fase (> 24 tot 120 uur) van door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken. De volgende vooraf gespecificeerde, aanvullende eindpunten werden ook geëvalueerd: volledige respons in de acute fase (0 tot 24 uur) en in de totale fase (0 tot 120 uur); geen emesis in elke CINV-fase, geen significante nausea in elke CINV-fase, en tijd tot eerste emesis of gebruik van noodgeneesmiddel.

Een samenvatting van de onderzoeksresultaten van het MEC-onderzoek (Onderzoek 3) wordt hieronder weergegeven in tabel 2. Een samenvatting van de resultaten van de niet-AC- en AC-subgroepen wordt gegeven in tabel 3.

**Tabel 2: Percentage patiënten die matig emetogene chemotherapie krijgen en reageren, per behandelingsgroep en fase**

	Onderzoek 3 – MEC		
	Rolapitant (N = 666) percentage (%)	Controle (N = 666) percentage (%)	P-waarde <sup>b</sup>
<b>Werkzaamheidseindpunten<sup>a</sup></b>			
<b>Volledige respons</b>			
Vertraagd	71,3	61,6	< 0,001
Acuut	83,5	80,3	N.S.
Totaal	68,6	57,8	< 0,001*
<b>Geen emesis</b>			
Acuut	87,8	84,5	N.S.
Vertraagd	80,5	69,8	< 0,001*
Totaal	78,7	65,3	< 0,001*
<b>Geen significante nausea (maximale VAS-score &lt; 25 op een schaal van 0 tot 100)</b>			
Acuut	82,1	84,7	N.S.
Vertraagd	72,7	69,4	N.S.
Totaal	70,6	66,5	N.S.

<sup>a</sup> Primair eindpunt was volledige respons in de vertraagde fase. Acute fase: 0 tot 24 uur na AC- of niet-AC-regime; Vertraagde fase: > 24 tot 120 uur na AC- of niet-AC-regime; Totale fase: 0 tot 120 uur na AC- of niet-AC-regime;

<sup>b</sup> Niet-gecorrigeerde p-waarden werden verkregen met de Cochran-Mantel-Haenszel-toets, gestratificeerd voor geslacht.

N.S. = niet significant (p > 0,05)

\*N.S. na vooraf gespecificeerde multipliciteitscorrectie.

**Tabel 3: Percentage patiënten dat AC- of niet-AC-chemotherapie krijgt en volledige respons bereikt**

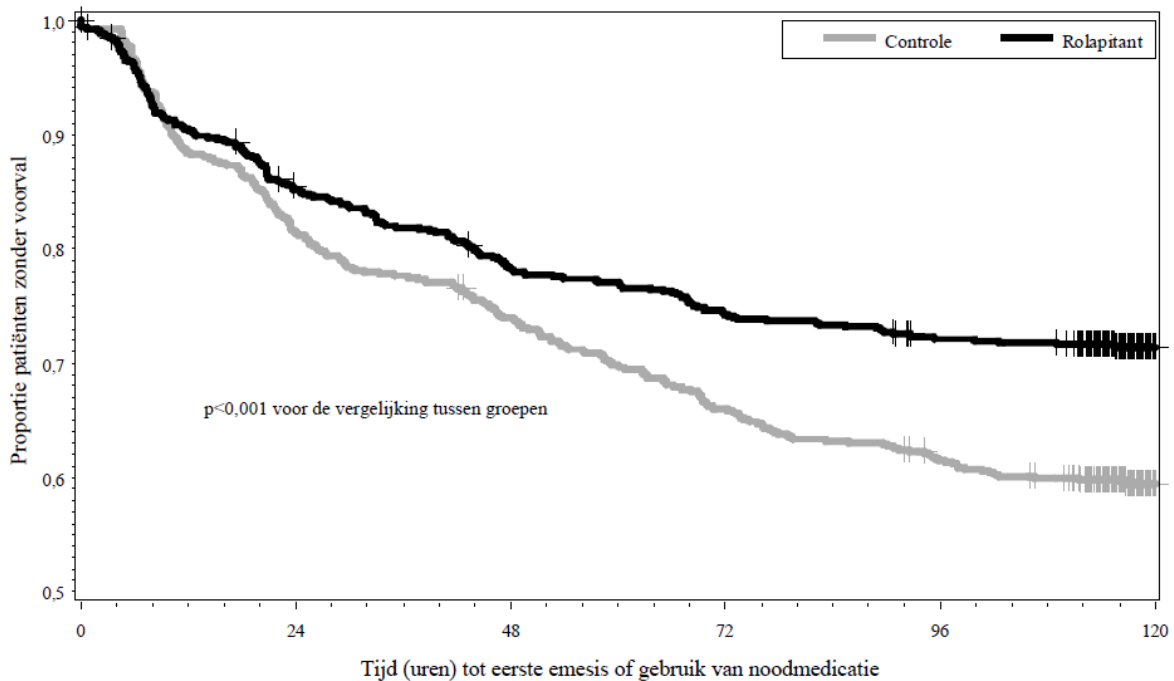
Volledige respons	Rolapitant	Controle	P-waarde <sup>a</sup>
<b>Niet-AC</b>	<b>N = 322</b>	<b>N = 307</b>	
Vertraagd	76,1	63,8	< 0,001
Acuut	90,7	84,4	0,016
Totaal	74,8	61,2	< 0,001
<b>AC</b>	<b>N = 344</b>	<b>N = 359</b>	
Vertraagd	66,9	59,6	0,047
Acuut	76,7	76,9	N.S.
Totaal	62,8	54,9	0,033

<sup>a</sup> Niet-gecorrigeerde p-waarden werden verkregen met de Cochran-Mantel-Haenszel-toets.

N.S. = niet significant (p > 0,05)

De geschatte tijd tot eerste emesis of gebruik van noodgeneesmiddel bij patiënten die een MEC-regime kregen, wordt beschreven door de Kaplan-Meier-curve in afbeelding 2.

**Afbeelding 2:** Kaplan-Meier-curve van proporties patiënten zonder emesis of gebruik van noodmedicatie (Onderzoek 3--MEC)



De invloed van nausea en braken op het dagelijkse leven van patiënten werd beoordeeld met gebruik van de FLIE-score (FLIE, *Functional Living Index-Emesis*) De proportie patiënten dat in het dagelijkse leven geen invloed ondervond, was in de Varuby-groep hoger dan in de controlegroep (MEC: 73,2 % vs. 67,4 %;  $p = 0,027$ ).

*Uitbreiding met meerdere cycli:* In elk onderzoek hadden patiënten de keuze om de behandeling met meerdere cycli voort te zetten, tot maximaal 5 extra cycli chemotherapie, waarbij ze dezelfde behandeling kregen als in cyclus 1. Op dag 6 tot 8 na het instellen van chemotherapie werd aan de patiënten gevraagd te bedenken of ze episodes van braken, braakneigingen of misselijkheid hadden gehad die hun normale dagelijkse leven verstoorden. Anti-emetische werking van rolapitant hield gedurende alle herhaalde cycli aan bij de patiënten die de behandeling met meerdere cycli voortzetten.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met rolapitant in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de preventie van acute en vertraagde nausea en braken in verband met eerste en herhaalde kuren van sterk emetogene kankerbehandelingen op basis van cisplatine en matig emetogene kankerbehandelingen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Rolapitant vertoont een lineaire farmacokinetiek met dosisevenredige stijgingen van de blootstelling. Rolapitant wordt langzaam geëlimineerd met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 7 dagen. Rolapitant wordt hoofdzakelijk via de lever en gal uitgescheiden, met geringe bijdragen van renale uitscheiding. Rolapitant wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd, waarbij een belangrijke actieve metaboliet, M19, wordt gevormd. *In-vitro*-onderzoek wijst erop dat rolapitant geen remmer van CYP2E1 is.

## Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant aan gezonde proefpersonen, onder nuchtere condities, was rolapitant in plasma meetbaar vanaf 30 minuten tot de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) voor rolapitant, die in ongeveer 4 uur werd bereikt. De gemiddelde  $C_{max}$  bedroeg 968 ng/ml (% VC: 28 %). Na meerdere eenmaaldaagse orale doses van 9 tot 45 mg rolapitant was er een ongeveer vijfvoudige accumulatie van rolapitant.

De systemische blootstellingen ( $C_{max}$  en AUC) aan rolapitant stegen dosisevenredig wanneer de dosis rolapitant werd verhoogd van 4,5 mg tot 180 mg. Bij een verhoging van de dosis tot viermaal de aanbevolen klinische dosis van 180 mg, stegen de  $C_{max}$  en AUC van rolapitant met respectievelijk een factor 3,1 en 3,7.

De absolute biologische beschikbaarheid van rolapitant is ongeveer 100 %, hetgeen wijst op een minimaal 'first pass'-effect.

Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd had geen significante invloed op de farmacokinetiek van rolapitant, na toediening van 180 mg rolapitant.

## Distributie

Rolapitant was voor een zeer groot deel gebonden aan humaan plasma-eiwit (99,8 %). Het schijnbare distributievolume ( $V_d/F$ ) bedroeg bij gezonde proefpersonen 460 l, hetgeen wijst op een extensieve verdeling van rolapitant over de weefsels. In een farmacokinetische populatieanalyse van rolapitant bedroeg de  $V_d/F$  bij kankerpatiënten 387 l.

## Biotransformatie

Rolapitant wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd, waarbij een belangrijke actieve metaboliet, M19 (C4-pyrrolidine-gehydroxyleerd rolapitant), wordt gevormd. In een onderzoek naar de massabalans was de metaboliet M19 de belangrijkste circulerende metaboliet. De vorming van M19 was significant vertraagd met een mediane  $t_{max}$  van 120 uur (spreiding: 24-168 uur) en de gemiddelde halfwaardetijd van M19 bedroeg 158 uur. De blootstellingsratio van M19 tot rolapitant was in plasma ongeveer 50 %.

## Eliminatie

Na enkelvoudige, orale doses rolapitant (4,5 tot 180 mg) varieerde de gemiddelde terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van rolapitant van 169 tot 183 uur (ongeveer 7 dagen) en deze tijd was onafhankelijk van de dosis. In een farmacokinetische populatieanalyse was de schijnbare totale klaring ( $CL/F$ ) van rolapitant bij kankerpatiënten 0,96 l/uur.

Rolapitant wordt vooral via de lever en gal uitgescheiden. Na toediening van een enkelvoudige, orale dosis van 180 mg [ $^{14}C$ ]-rolapitant werden gemiddeld over een periode van zes weken 14,2 % (spreiding 9 % tot 20 %) en 73 % (spreiding 52 % tot 89 %) van de dosis teruggevonden in respectievelijk de urine en de feces. In gepoolde monsters die over een periode van 2 weken waren verzameld, werd 8,3 % van de dosis voornamelijk als metabolieten teruggevonden in de urine, en 37,8 % van de dosis werd voornamelijk als onveranderd rolapitant teruggevonden in de feces. Onveranderd rolapitant of M19 werd niet in gepoolde urinemonsters teruggevonden. Andere enzymen dan CYP3A4 die geneesmiddelen metaboliseren (en geneesmiddeltransporteiwitten) die betrokken zijn bij de eliminatie van rolapitant via de lever en gal zijn nog niet gekarakteriseerd.

## Farmacokinetiek in speciale populaties

### *Leeftijd, geslacht en ras/ethniciteit*

Farmacokinetische populatieanalyses wezen erop dat leeftijd, geslacht en ras geen significante invloed hadden op de farmacokinetiek van Varuby. Er zijn beperkte gegevens over patiënten in de leeftijd van 75 jaar en ouder.

### *Leverfunctiestoornis*

Na toediening van een enkelvoudige dosis van 180 mg rolapitant aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A), was de farmacokinetiek van rolapitant vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B), was de gemiddelde  $C_{\max}$  25 % lager, terwijl de gemiddelde AUC van rolapitant vergelijkbaar was met die bij gezonde proefpersonen. De mediane  $t_{\max}$  voor M19 was vertraagd tot 204 uur bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis, vergeleken met 168 uur bij gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van Varuby is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

### *Nierfunctiestoornis*

In farmacokinetische populatieanalyses vertoonde de creatinineklaring (CLcr) bij baseline geen significant effect op de farmacokinetiek van rolapitant bij kankerpatiënten met een lichte (CLcr: 60 tot 90 ml/min) of matige (CLcr: 30 tot 60 ml/min) nierfunctiestoornis, vergeleken met kankerpatiënten met een normale nierfunctie. Voor het effect van een ernstige nierfunctiestoornis is er onvoldoende informatie. De farmacokinetiek van Varuby is niet onderzocht bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse nodig hebben.

### Verband tussen concentratie en effect

#### *Bezetting van NK<sub>1</sub>-receptoren*

In een PET-onderzoek met rolapitant bij mensen (PET, positron-emissietomografie) is aangetoond dat rolapitant de bloed-hersenbarrière passeert en NK<sub>1</sub>-receptoren in de hersenen bezet. Er werd in het dosisbereik van 4,5 mg tot 180 mg rolapitant een dosisafhankelijke stijging van de gemiddelde bezetting van NK<sub>1</sub>-receptoren waargenomen. Bij plasmaconcentraties rolapitant van > 15 ng/ml en 348 ng/ml was de bezetting van NK<sub>1</sub>-receptoren in de corticale gebieden respectievelijk ongeveer > 50 % en 90 %. Bij de dosis van 180 mg rolapitant was de gemiddelde bezetting van NK<sub>1</sub>-receptoren in de corticale gebieden gedurende ten minste 120 uur hoger dan 90 %.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, teratogeen potentieel en carcinogeen potentieel.

Het mechanisme van het significante verschil in halfwaardetijden dat is waargenomen tussen ratten en apen enerzijds (6-8 uur) en mensen anderzijds (7 dagen) is niet opgehelderd.

Bij knaagdieren werd rolapitant getest in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering die tot 26 weken duurden. De lever, schildklier, nieren, epididymis en uterus werden als doelorganen geïdentificeerd. In een drie maanden durend onderzoek bij ratten werden bij één dier klonische convulsies waargenomen bij een dosering van 125 mg/kg/dag (ongeveer 6 maal de aanbevolen dosis voor mensen, op basis van het lichaamsoppervlak). In een één maand durend onderzoek bij apen werden convulsies waargenomen bij een dosering van 60 mg/kg/dag (ongeveer 5,8 maal de aanbevolen dosis voor mensen, op basis van het lichaamsoppervlak). De relevantie van deze convulsies voor mensen is niet bekend.

In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij vrouwtjesratten veroorzaakte rolapitanthydrochloride, in een orale dosis equivalent aan 9 mg/kg vrije base per dag (ongeveer 0,5 maal de aanbevolen dosis voor mensen, op basis van het lichaamsoppervlak), een tijdelijke daling van de toename van het maternale lichaamsgewicht, en stijgingen van de incidentie van pre- en post-innestelingsverlies. Bij een dosis equivalent aan 4,5 mg/kg vrije base per dag (ongeveer 0,2 maal de aanbevolen dosis voor mensen, op basis van het lichaamsoppervlak) waren er dalingen van de aantallen corpora lutea en innestelingsplaatsen.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten was maternale toxiciteit duidelijk, op basis van mortaliteits-/moribund-condities, afgenomen lichaamsgewicht en voedselinname, totaal verlies van worpen, langer durende bevallingen, kortere duur van de dracht en een verhoogd aantal onverklaarde innestelingsplaatsen bij een dosis equivalent aan 22,5 mg/kg vrije base per dag (ongeveer 1,2 maal de aanbevolen dosis voor mensen, op basis van het lichaamsoppervlak). Effecten op de nakomelingen waren bij deze dosis verlaagde postnatale overleving, en afgenomen lichaamsgewichten en toenames van het lichaamsgewicht. Deze effecten kunnen verband houden met de waargenomen maternale toxiciteit. Bij een maternale dosis equivalent aan 9 mg/kg vrije base rolapitant per dag (ongeveer 0,5 maal de aanbevolen dosis voor mensen, op basis van het lichaamsoppervlak) was er bij vrouwtjespups een afname van het geheugen in een doolhoftest en een afname van het lichaamsgewicht van de pups.

Op basis van de milieurisicobeoordeling wordt rolapitant beschouwd als zeer persistent, bioaccumulerend en niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletinhoud

Lactose-monohydraat  
Voorverstijfseld zetmeel  
Microkristallijne cellulose (E 460)  
Povidon (K-30)  
Croscarmellose-natrium  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol  
Talk  
Indigokarmijn (E 132)  
Polysorbaat 80

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking van polyvinylchloride/polychlorotrifluoro-ethyleen/aluminiumfolie met in elke uitsparing twee tabletten.

Verpakkingsgrootte van 2 tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1180/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**Mapje, in elk mapje 2 filmomhulde tabletten – MET BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Varuby 90 mg filmomhulde tabletten  
Rolapitant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 90 mg rolapitant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook lactose. **Zie de bijsluiter voor meer informatie.**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Enkelvoudige dosis = 2 tabletten

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

**EXP**

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1180/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

VARUBY

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Varuby 90 mg tabletten  
Rolapitant

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

TESARO Bio Netherlands B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Varuby 90 mg filmomhulde tabletten** Rolapitant

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Varuby en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Varuby en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

#### **Wat is Varuby?**

Varuby bevat de werkzame stof rolapitant.

#### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Varuby wordt gebruikt om te helpen voorkomen dat volwassenen met kanker zich misselijk voelen of moeten braken terwijl zij chemotherapie krijgen als behandeling tegen kanker.

#### **Hoe werkt dit middel?**

Chemotherapie kan ervoor zorgen dat het lichaam 'substantie P' afgeeft.

Substantie P bindt aan zenuwcellen in het braakcentrum van de hersenen en maakt dat u zich misselijk voelt of moet braken. Rolapitant, de werkzame stof in Varuby, zorgt ervoor dat substantie P niet meer aan deze zenuwcellen kan binden en dit helpt om misselijkheid en braken te voorkomen.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt een kruidengeneesmiddel dat sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) wordt genoemd (wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en slaapproblemen) (zie rubriek 2 onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Twijfelt u? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel inneemt.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem in de volgende situaties contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- u heeft ernstige lever- of nierproblemen
- u moet bepaalde geneesmiddelen gebruiken die de werkzaamheid van Varuby kunnen verminderen, zoals:
  - rifampicine, om tuberculose en andere infecties te behandelen
  - carbamazepine, om epilepsie en zenuwpijn te behandelen
  - fenobarbital, om epilepsie te behandelen
  - enzalutamide, om prostaatkanker te behandelen
  - fenytoïne, om epilepsie te behandelen
  - efavirenz, om infectie met humaan immunodeficiëntievirus [HIV] te behandelen
  - rifabutine, om tuberculose en andere infecties te behandelen
  - andere geneesmiddelen die een NK<sub>1</sub>-antagonist bevatten, zoals aprepitant en een combinatie van netupitant en palonosetronhydrochloride (om misselijkheid en braken bij chemotherapie voor kanker te voorkomen) (zie rubriek 2 onder 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Varuby mag niet worden ingenomen door kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het in deze groep niet is onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Varuby nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Varuby kan invloed hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Hieronder vallen:

- propafenon (wordt gebruikt om onregelmatige of afwijkende hartslag te behandelen)
- tamoxifen (wordt gebruikt om borstkanker te behandelen)
- metoprolol (wordt gebruikt om hoge bloeddruk en hartaandoeningen te behandelen)
- thioridazine (wordt gebruikt om psychische aandoeningen zoals schizofrenie te behandelen)
- pimozide (wordt gebruikt om psychische aandoeningen zoals schizofrenie te behandelen)
- morfine (wordt gebruikt om matige tot ernstige pijn te behandelen)
- methotrexaat (wordt gebruikt om kanker, psoriasis en reumatoïde artritis te behandelen)
- irinotecan (wordt gebruikt om kanker te behandelen)
- topotecan (wordt gebruikt om kanker te behandelen)
- mitoxantron (wordt gebruikt om kanker te behandelen)
- sulfasalazine (wordt gebruikt om darmziekte en reumatoïde artritis te behandelen)
- doxorubicine (wordt gebruikt bij chemotherapie voor kanker)
- bendamustine (wordt gebruikt bij de behandeling van leukemie)
- digoxine (wordt gebruikt om hartaandoeningen te behandelen)
- dabigatran (wordt gebruikt om bloedpropjes te voorkomen)
- colchicine (wordt gebruikt om jicht te behandelen)
- geneesmiddelen die 'statines' worden genoemd, zoals atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine en simvastatine. Deze middelen worden gebruikt bij de behandeling van te veel vetten (zoals cholesterol) in het bloed
- bosentan (wordt gebruikt om hoge bloeddruk in de longslagader te behandelen)
- fexofenadine (wordt gebruikt om symptomen van allergie te behandelen).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Er is geen informatie over de effecten van dit geneesmiddel als het tijdens de zwangerschap wordt ingenomen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Varuby in de moedermelk aanwezig is, daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Het is belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u borstvoeding geeft, of van plan bent om borstvoeding te geven, voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Varuby heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. U kunt zich duizelig of vermoeid voelen nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen. Als dit gebeurt, mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschappen gebruiken of machines bedienen.

### **Varuby bevat lactose**

Elke dosis (twee tabletten) bevat 230 mg lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Hoeveel moet u innemen?**

- De aanbevolen dosering is 180 mg (twee tabletten van 90 mg). Slik de tabletten in hun geheel door met wat water.
- Neem de tabletten in binnen 2 uur voordat u begint met uw chemotherapiecyclus.
- U kunt Varuby met of zonder voedsel innemen.

Het innemen van Varuby vóór chemotherapie voorkomt dat u misselijk wordt of moet braken. Neem dit geneesmiddel niet in op de dagen na uw chemotherapie - behalve wanneer u weer met een andere chemotherapiecyclus moet beginnen. Neem Varuby niet vaker dan eenmaal per twee weken in.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

De gebruikelijke dosis is twee tabletten. Als u denkt dat u misschien te veel heeft ingenomen, vertel dat dan direct aan uw arts.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u bent vergeten om uw dosis in te nemen, vertel dat dan direct aan uw arts.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Varuby helpt voorkomen dat u zich misselijk voelt en moet braken wanneer u chemotherapie heeft. Als u dit geneesmiddel niet wilt innemen, bespreek dit dan met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

### **Ernstige bijwerkingen:**

Zelden: komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

Als u verschijnselen heeft van een allergische reactie, zoals plotselinge kortademigheid, gezwollen lippen of tong of verandering in smaak, zwelling van de huid of weefsels of plotselinge huiduitslag of koorts, of een snellere hartslag, **vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige**. Zij zullen u een gepaste behandeling geven.

### **Andere bijwerkingen:**

Vaak: komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers

- hoofdpijn
- verstopping (obstipatie)
- zich vermoeid voelen

Soms: komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers

- pijnlijke spieren
- zich duizelig voelen, moeite om zich te concentreren, gebrek aan energie, zich slaperig voelen (sommolentie) of slaapproblemen (slapeloosheid)
- maagproblemen, waaronder vervelend gevoel in de maag, opgeblazen gevoel, misselijkheid, pijn, verstoorde spijsvertering (indigestie) en diarree
- lage aantallen witte bloedcellen die infecties bestrijden (aangetoond door bloedonderzoek)
- infectie in de mond
- pijnlijke plekken in de mond
- verminderde eetlust
- hik
- zwakheid

Zelden: komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers

- spruw in de mond of gistinfectie van de huid
- een verlaagd aantal bloedplaatjes (aangetoond door bloedonderzoek)
- verhoogde kans op bloeding
- verminderd aantal witte bloedcellen die infecties bestrijden (aangetoond door bloedonderzoek)
- uitdroging (dehydratie)
- lage gehalten magnesium in het bloed (aangetoond door bloedonderzoek)
- gevoel van zorgen of angst, rusteloosheid
- knarsetanden
- uw evenwicht verliezen
- moeite met bewegen
- flauwvallen of een gevoel van bijna flauwvallen
- gedeeltelijk gehoorverlies
- oorsuizen
- wazig zien
- versnelde hartslag
- vervelend gevoel in de maag
- verandering in het ontlastingspatroon
- droge mond
- brandend maagzuur (gastro-oesofageale reflux)
- kokhalzen, of een gevoel van overgeven
- hoge bloeddruk
- haaruitval
- huiduitslag, vergelijkbaar met acne
- droge huid
- gewrichtspijn
- rugpijn
- spierzwakte
- zwakte, gevoeligheid of pijn in de spieren, en met name als dit tegelijkertijd optreedt met zich niet lekker voelen, temperatuurverhoging of donkere urine. Deze klachten kunnen worden veroorzaakt door ongewone afbraak van spieren (een aandoening die rhabdomyolyse wordt genoemd).
- problemen met lopen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook

rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is rolapitant. Elke tablet bevat 90 mg rolapitant.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: lactose-monohydraat (zie rubriek 2 onder 'Varuby bevat lactose'), voorverstijfseld zetmeel, microkristallijne cellulose (E460), povidon (K-30), croscarmellose-natrium, colloïdaal siliciumdioxide en magnesiumstearaat.
- Filmomhulling: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol, talk, indigokarmijn (E132) en polysorbaat 80.

### Hoe ziet Varuby eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De tabletten zijn blauw, met aan één kant de aanduiding 'T0101' en aan de andere kant '100' in reliëfopdruk.

Verpakkingsgrootte van twee tabletten in een blisterverpakking van polyvinylchloride/polychlorotrifluoro-ethyleen/aluminiumfolie met in elke uitsparing twee tabletten.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901

1114 AB Amsterdam-Duivendrecht

Nederland

### Fabrikanten

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Appelhof 13

8465 RX Oudehaske

Nederland

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12

8448 CN Heerenveen

Nederland

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901

1114 AB Amsterdam-Duivendrecht

## **Nederland**

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

### **Italia**

TESARO Bio Italy S.r.l.  
☎ +39 068 7501295

### **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

### **Suomi/Finland**


TESARO Bio Netherlands B.V.  
☎ +358 974 790114

**Κύπρος**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Sverige**


TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678**Latvija**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**United Kingdom**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.