

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Varuby 90 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 90 mg rolapitant (som hydrokloridmonohydrat).

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 230 mg laktose (som monohydrat) per dose (to tabletter).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Tablettene er blå og merket med T0101 på den ene siden og med 100 på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Forebygging av forsinket kvalme og oppkast i forbindelse med høyemetogen og moderat emetogen kjemoterapi hos voksne

Varuby gis som en del av en kombinasjonsterapi (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Voksne*

Varuby gis som en del av et regime som omfatter deksametason og en 5-HT<sub>3</sub>-reseptorantagonist.

180 mg (to tabletter) bør administreres i løpet av 2 timer før oppstart av hver syklus med kjemoterapi, men med minst 2 ukers intervall.

Det er ingen interaksjon mellom rolapitant og deksametason, og ingen dosejustering er påkrevd for deksametason.

Følgende regimer er anbefalt for å forebygge kvalme og oppkast i forbindelse med emetogen kjemoterapi:

#### Regime med høyemetogen kjemoterapi

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

Varuby	180 mg oralt I løpet av 2 timer før kjemoterapi	Ingen dose		
Deksametason	20 mg oralt 30 min før kjemoterapi	8 mg oralt to ganger i døgnet	8 mg oralt to ganger i døgnet	8 mg oralt to ganger i døgnet
5-HT <sub>3</sub> -reseptor-antagonist	Standarddose av 5-HT <sub>3</sub> -reseptorantagonist. Se preparatomtalen for 5-HT <sub>3</sub> -reseptorantagonisten som administreres samtidig, for informasjon om riktig dosering.	Ingen dose		

#### Regime med moderat emetogen kjemoterapi

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Varuby	180 mg oralt Innen 2 timer før kjemoterapi	Ingen dose		
Deksametason	20 mg oralt 30 min. før kjemoterapi	Ingen dose		
5-HT <sub>3</sub> -reseptor-antagonist	Standarddose av 5-HT <sub>3</sub> -reseptorantagonist. Se preparatomtalen for 5-HT <sub>3</sub> -reseptorantagonisten som administreres samtidig, for informasjon om riktig dosering.	Se preparatomtalen for 5-HT <sub>3</sub> -reseptorantagonisten som administreres samtidig, for informasjon om riktig dosering.		

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre (≥ 65 år)*

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre. Det foreligger begrensede data på pasienter fra 75 år. Varuby bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er begrensede data hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon, og ingen data hos pasienter som har terminal nyresykdom og behandles med dialyse. Varuby bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ingen data hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon. Varuby bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av rolapitant hos barn og unge under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges hele, med litt vann, og kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

I kombinasjon med johannesurt (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon

Det er ingen data hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Varuby bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Dersom bruk ikke kan unngås, bør pasientene overvåkes for bivirkninger på Varuby (se pkt. 4.8).

### Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon

Det er begrensede data hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Varuby bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Dersom bruk ikke kan unngås, bør pasientene overvåkes for bivirkninger på Varuby (se pkt. 4.8).

### Interaksjoner

Varuby er ikke anbefalt hos pasienter som trenger kronisk administrering av sterke (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, enzalutamid, fenytoin) eller moderate (f.eks. efavirenz, rifabutin) enzyminduktorer (se pkt. 4.5).

Effekten og sikkerheten av rolapitant ved samtidig bruk av en annen NK<sub>1</sub>-reseptorantagonist (f.eks. aprepitant og en kombinasjon av netupitant og palonosetronhydroklorid) har ikke blitt fastslått og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Laktose

Varuby inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekter av Varuby på farmakokinetikken til andre virkestoffer

#### *CYP2D6-substrater*

Rolapitant er en moderat CYP2D6-hemmer. Økt konsentrasjon i plasma av CYP2D6-substrater kan føre til mulige bivirkninger. En tredobling i eksponering for deksametofan, et CYP2D6-substrat, ble observert 7 døgn etter en oral enkeltdose av rolapitant og kan vare lenger.

Det bør derfor utvises forsiktighet når rolapitant kombineres med et legemiddel som metaboliseres av CYP2D6, særlig de med smal terapeutisk indeks (f.eks. propafenon, tamoksifen, metoprolol brukt ved hjertesvikt, tiordazin, pimozid).

#### *UGT1A1- og UGT2B7-substrater (henholdsvis for eksempel irinotekan og morfin)*

Rolapitant hemmer UGT1A1 og UGT2B7 moderat *in vitro*. Potensielle interaksjoner i tarmen assosiert med hemming av disse UGT enzymene kan derfor ikke utelukkes.

#### *BCRP-substrater*

Rolapitant er en hemmer av brystkrefresistensprotein (BCRP). Økte konsentrasjoner i plasma av BCRP-substrater (f.eks. metotreksat, irinotekan, topotekan, mitoksantron, rosuvastatin, sulfasalazin, doksorubicin, bendamustin) kan føre til mulige bivirkninger. Samtidig administrering av en enkeltdose på 180 mg rolapitant og sulfasalazin, et BCRP-substrat, førte til en tilnærmet dobling i C<sub>max</sub> og AUC for sulfasalazin. Dersom kombinasjonen ikke kan unngås, bør det utføres klinisk og biologisk overvåking av bivirkninger for det medvirkende legemidlet. Den laveste effektive dosen av rosuvastatin skal brukes.

#### *P-gp-substrater*

Rolapitant er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp). En økning på 70 % i  $C_{max}$  og en økning på 30 % i AUC for digoksin, et P-gp-substrat, ble observert ved administrering sammen med en enkeltdose av 180 mg rolapitant. Klinisk overvåking av bivirkninger og, når det er mulig, biologisk overvåking er derfor anbefalt når rolapitant kombineres med digoksin eller med andre P-gp-substrater (f.eks. dabigatran eller kolkisin), og særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

#### *OATP1B1- og 1B3-substrater*

*In vitro*-studier antyder at rolapitant ikke forventes å hemme OATP1B1 ved klinisk signifikante konsentrasjoner. Rolapitant er ikke en hemmer av OATP1B3 ved de testede konsentrasjonene opptil 20 mikromol.

#### *OCT1-substrater*

*In vitro* er rolapitant ikke en hemmer av OCT1 ved de testede konsentrasjonene opptil 20 mikromol.

#### *CYP3A4-substrater*

*In vivo* forventes ikke rolapitant å ha noen hemmende eller induktiv effekt på CYP3A4. En enkeltdose av 180 mg rolapitant hadde ingen vesentlige effekter på farmakokinetikken til midazolam sammenlignet med oral midazolam 3 mg alene på dag 1, dag 8 og dag 11.

#### *Ondansetron*

Rolapitant hadde ingen vesentlige effekter på farmakokinetikken til intravenøs ondansetron ved samtidig administrering av en enkeltdose av 180 mg rolapitant samme dag.

#### *Deksametason*

Rolapitant hadde ingen vesentlige effekter på farmakokinetikken til deksametason når oral deksametason ble administrert på dag 1 til 3 etter at en enkeltdose av 180 mg rolapitant ble samtidig administrert på dag 1.

#### *Andre CYP-er*

Ingen klinisk signifikant interaksjon er forventet med følgende legemidler når de administreres sammen med en enkeltdose av 180 mg rolapitant på dag 1 og uten rolapitant på dag 8: repaglinid 0,25 mg (et CYP2C8-substrat), efavirenz 600 mg (et CYP2B6-substrat), tolbutamid 500 mg (et CYP2C9-substrat) eller omeprazol 40 mg (et CYP2C19-substrat).

Rolapitant hadde ingen effekter på farmakokinetikken til koffein (et CYP1A2-substrat) når 200 mg koffein ble administrert oralt sammen med en enkeltdose av 180 mg rolapitant på dag 1 og uten rolapitant på dag 8 og dag 15.

#### Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til Varuby

##### *Enzyminduktorer*

Samtidig administrering av rifampicin, en sterk enzyminduktor, førte til en betydelig reduksjon i den systemiske eksponeringen for rolapitant og dens aktive metabolitt. Ved administrering av 600 mg rifampicin én gang i døgnet i 7 dager før og 7 dager etter administrering av en enkeltdose av 180 mg rolapitant, ble gjennomsnittlig AUC redusert med 87 % og dens aktive metabolitt med 89 % sammenlignet med administrering av rolapitant alene. Varuby hos pasienter som trenger kronisk administrering av sterke induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, fenytoin), er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Effekten av moderate induktorer (f.eks. efavirenz, rifabutin) har ikke blitt fastslått, og bruk av rolapitant hos pasienter som allerede gis en moderat induktor, er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

På grunn av den sterke induserende effekten er johannesurt kontraindisert med rolapitant (se pkt. 4.3).

##### *CYP3A4-hemmere*

Ingen klinisk signifikant effekt ble observert i farmakokinetikken til rolapitant når ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, ble administrert med rolapitant. Samtidig administrering av 400 mg

ketokonazol én gang i døgnet i 21 dager etter en enkeltdose av 90 mg rolapitant hadde ingen signifikant effekt på  $C_{max}$  for rolapitant, mens AUC økte med 21 %. Dette forventes ikke å ha noen klinisk relevans.

#### Andre interaksjoner

Effekt og sikkerhet av rolapitant ved samtidig bruk av en annen  $NK_1$ -reseptorantagonist (f.eks. aprepitant og en kombinasjon av netupitant og palonosetronhydroklorid) har ikke blitt fastslått og er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen data på bruk av rolapitant hos gravide kvinner. Studier på dyr har ikke vist teratogene eller embryoføtale effekter. I den pre- og postnatale utviklingsstudien, ved en dose som tilsvarer halvparten av anbefalt dose for mennesker, var det en reduksjon i hukommelse hos hunnavkom i en labyrinttest og en reduksjon i avkommets kroppsvekt (se pkt. 5.3). Varuby skal ikke brukes under graviditet hvis det ikke er helt nødvendig.

#### Amming

Det er ingen data på utskillelse av rolapitant i morsmelk. Rolapitant som ble administrert oralt til diegivende hunnrotter, ble skilt ut i melk. Amming anbefales ikke under behandling med Varuby.

#### Fertilitet

Rolapitant påvirket ikke fertiliteten eller den generelle reproduksjonsevnen til hannrotter. Reduksjoner i antall gule legemer og implantasjonssteder ble observert i studien av fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos hunnrotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Varuby har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan inntreffe etter administrering av rolapitant (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Over 4375 pasienter har blitt behandlet med Varuby eller en komparator i kliniske studier av type fase 1, fase 2 og fase 3. Til sammen 2798 forsøkspersoner fikk en dose av rolapitant oralt, inkludert 1567 forsøkspersoner i CINV-studiene (kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast).

De vanligste bivirkningene var tretthet (1,9 %) og hodepine (1,5 %). Sikkerhetsprofilen i forlengelser med flere sykluser i studier av høyemetogen og moderat emetogen kjemoterapi i opptil 6 sykluser med kjemoterapi, er lignende som for profilen observert i syklus 1.

#### Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger ble observert i en samleanalyse av studiene av høyemetogen kjemoterapi (HEC) og moderat emetogen kjemoterapi (MEC).

Frekvenser er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

<b>Bivirkninger per organklassesystem</b>			
<b>Organklassesystem</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Soppinfeksjon i munnen	Candidiasis Oral candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni	Økt INR Leukopeni Redusert nøytrofiltall Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Dehydrering Hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser		Insomni	Angst Bruksisme
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Oppmerksomhetsforstyrrelse Dysgeusi Søvnighet	Balanseforstyrrelse Bevegelsesforstyrrelse Synkope
Sykdommer i øre og labrynt			Hypakusis Tinnitus
Øyesykdommer			Tåkesyn
Hjertesykdommer			Økt hjerterytme
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Diaré Dyspepsi Kvalme Abdominal distensjon Abdominal smerter Stomatitt	Abdominalt ubehag Endrede avføringsvaner Munntørret Gastroøsofageal reflukssykdom Brekninger
Karsykdommer			Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hikke	Dyspné
Hud- og underhudssykdommer			Alopesi Angioødem Dermatitis acneiform Tørr hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	Artralgi Ryggsmerter Muskelsvakhet Rabdomyolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Asteni	Gangforstyrrelse

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Rolapitant-doser på opptil 720 mg har blitt brukt i kliniske studier uten sikkerhetsproblemer. Ved overdosering bør legemidlet seponeres og generell støttebehandling og overvåking iverksettes. På

grunn av den antiemetiske virkningen av rolapitant vil legemiddelindusert emese kanskje ikke være effektiv. Det er ikke utført dialysestudier.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, andre antiemetika, ATC-kode: A04AD14

#### Virkningsmekanisme

Rolapitant er en selektiv antagonist til human substans P/nevrokinin-1-(NK<sub>1</sub>)-reseptorer.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Cisplatinbasert høyemetogen kjemoterapi (HEC)*

##### Studie 1 og studie 2 (HEC)

I to multisenter, randomiserte, parallellgruppe, dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier (studie 1 og studie 2) ble rolapitantregimet (180 mg rolapitant, 10 mikrog/kg intravenøs granisetron og 20 mg oral deksametason) sammenlignet med kontrollterapi (placebo, 10 mikrog/kg intravenøs granisetron og 20 mg oral deksametason) på dag 1 hos pasienter som fikk et kjemoterapiregime som inneholdt cisplatin  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>. På dag 2 til 4 fikk pasientene 8 mg oral deksametason to ganger i døgnet. Studielegemidler ble administrert før kjemoterapi på dag 1 ved følgende intervaller: rolapitant (1 til 2 timer før), granisetron og deksametason (30 minutter før).

Totalt 1087 pasienter ble randomisert til enten rolapitantregimet (N = 544) eller kontrollterapi (N = 543) på tvers av studie 1 og studie 2. 1070 pasienter var inkludert i evalueringen av effekt, hvorav 37 % var kvinner og 63 % var menn. Av de 1070 pasientene var 26 % mer enn 65 år gamle, og 3 % var mer enn 75 år gamle.

Det primære endepunktet i begge studiene var fullstendig respons (definert som ingen emeseepisoder og ingen nødmedisin) i den forsinkede fasen (> 24 til 120 timer) av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast. Følgende ytterligere forhåndsspesifiserte endepunkter ble også evaluert: fullstendig respons i den akutte fasen (0 til 24 timer) og i hele perioden (0 til 120 timer), ingen emese i hver CINV-fase, ingen signifikant kvalme i hver CINV-fase, og tid til første emese eller bruk av nødmedisin.

Resultatene ble evaluert for hver enkeltstående studie og for de to studiene under ett. Individuelle resultater fra studie 1 og 2 samt et sammendrag av de viktigste resultatene fra den kombinerte analysen vises i tabell 1 nedenfor.

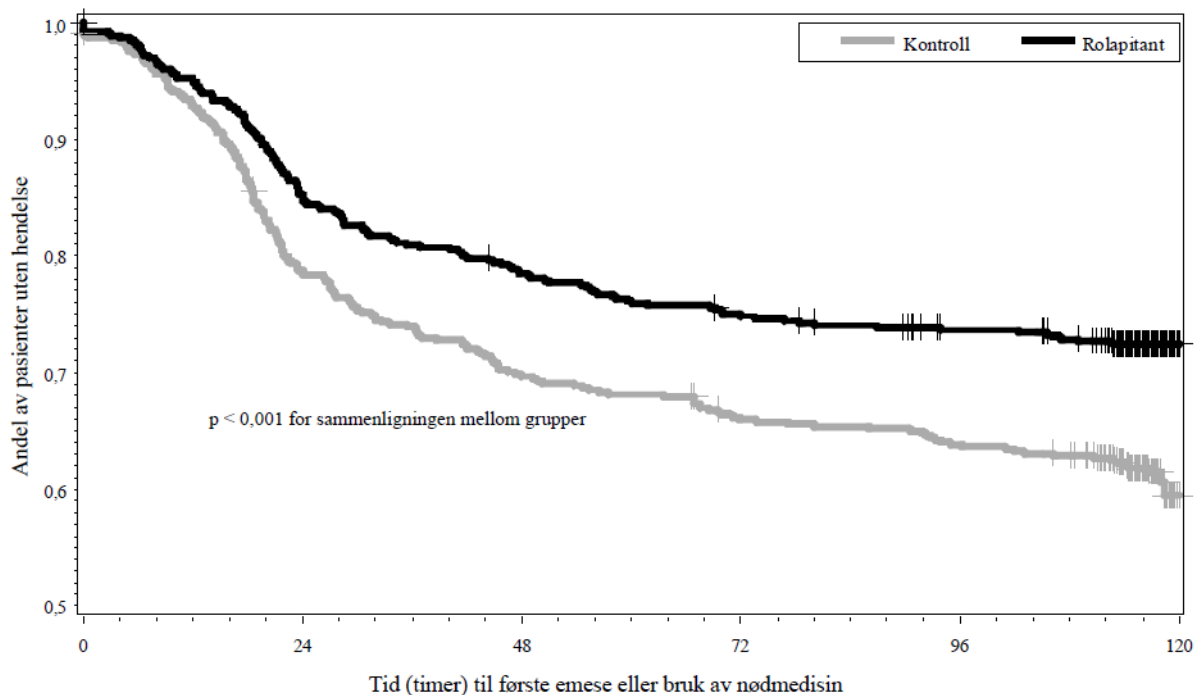
<b>Tabell 1: Andel av pasienter som fikk cisplatinbasert kjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase (studie 1 og 2 – individuelle resultater for HEC)</b>									
Endepunkter for effekt <sup>a</sup>	HEC-studie 1			HEC-studie 2			Studie 1 og 2 kombinert		
	Rolapitant (N = 264) Andel (%)	Kontroll (N = 262) Andel (%)	P-verdi <sup>b</sup>	Rolapitant (N = 271) Andel (%)	Kontroll (N = 273) Andel (%)	P-verdi <sup>b</sup>	Rolapitant (N = 535) Andel (%)	Kontroll (N = 535) Andel (%)	P-verdi <sup>c</sup>
<b>Fullstendig respons</b>									
Forsinket	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akutt	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	I.S.	83,6	76,6	0,004
Hele perioden	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	I.S.	68,8	58,5	< 0,001
<b>Ingen emese</b>									
Akutt	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	I.S.	86,0	78,9	0,002
Forsinket	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001



Tabell 1: Andel av pasienter som fikk cisplatinbasert kjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase (studie 1 og 2 – individuelle resultater for HEC)									
	HEC-studie 1			HEC-studie 2			Studie 1 og 2 kombinert		
Hele perioden	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	I.S.	73,1	61,7	< 0,001
<b>Ingen signifikant kvalme</b>									
Akutt	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	I.S.	88,2	82,6	0,009
Forsinket	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	I.S.	74,0	66,9	0,011
Hele perioden	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	I.S.	72,1	65,4	0,017
<sup>a</sup> Primært endepunkt var fullstendig respons i den forsinkede fasen. Forsinket fase: > 24 til 120 timer etter behandling med cisplatin. Akutt fase: 0 til 24 timer etter behandling med cisplatin. Hele perioden: 0 til 120 timer etter behandling med cisplatin. <sup>b</sup> Ujusterte P-verdier er hentet fra Cochran-Mantel Haenszel-testen, stratifisert etter kjønn. <sup>c</sup> Ujusterte P-verdier er hentet fra Cochran-Mantel-Haenszel-testen, stratifisert etter studie og kjønn. I.S. = Ikke signifikant (p > 0,05) *Ikke signifikant etter bruk av forhåndsspesifisert justering for multiplisitet.									

Estimert tid til første emese i den kombinerte analysen er vist i et Kaplan-Meier-diagram i Figur 1.

**Figur 1:** Kaplan-Meier-diagram over andel pasienter uten emese eller bruk av nødmedisin (studie 1 og studie 2 kombinert – HEC)



### Moderat emetogen kjemoterapi og kombinasjoner av antracyklin- og cyklofosamid-kjemoterapi

#### Studie 3 (MEC)

I studie 3, en multisenter, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppe, kontrollert klinisk studie av moderat emetogen kjemoterapi, ble rolapitantregimet (180 mg rolapitant, 2 mg oral granisetron og 20 mg oral deksametason) sammenlignet med kontrollterapi (placebo, 2 mg oral granisetron og 20 mg oral deksametason) på dag 1 hos pasienter som fikk et moderat emetogent kjemoterapiregime og der 53 % av pasientene fikk en kombinasjon av antracyklin og cyklofosamid (AC). På dag 2 til 3 fikk pasientene 2 mg oral granisetron én gang i døgnet. Studielegemidler ble administrert før kjemoterapi

på dag 1 ved følgende intervaller: rolapitant (1 til 2 timer før), granisetron og deksametason (30 minutter før). Da studien ble utformet, var kjemoterapieregimer med AC ansett som moderat emetogene. Senere tids anbefalinger har oppdatert disse regimene til høyemetogene. Prosentandelen av pasienter som fikk karboplatin i syklus 1, var 30 %.

Totalt 1369 pasienter ble randomisert til enten rolapitantregimet (N = 684) eller kontrollterapi (N = 685). Totalt 1332 pasienter var inkludert i evalueringen av effekt, hvorav 80 % var kvinner og 20 % var menn. Av disse 1332 pasientene var 28 % mer enn 65 år gamle, og 6 % var mer enn 75 år gamle. Av disse 1332 pasientene fikk 629 ikke-AC-kjemoterapi.

Det primære endepunktet var fullstendig respons (definert som ingen emeseepisoder og ingen nødmedisin) i den forsinkede fasen (> 24 til 120 timer) av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast. Følgende ytterligere forhåndsspesifiserte endepunkter ble også evaluert: fullstendig respons i den akutte fasen (0 til 24 timer) og i hele perioden (0 til 120 timer), ingen emese i hver CINV-fase, ingen signifikant kvalme i hver CINV-fase, og tid til første emese eller bruk av nødmedisin.

Et sammendrag av studieresultatene fra MEC-studien (studie 3) er vist i tabell 2 nedenfor. Et sammendrag av resultatene fra subgruppene ikke-AC og AC gis i tabell 3.

<b>Tabell 2: Andel av pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi og responderte, etter behandlingsgruppe og fase</b>			
	<b>Studie 3 – MEC</b>		
	<b>Rolapitant (N = 666) Andel (%)</b>	<b>Kontroll (N = 666) Andel (%)</b>	<b>P-verdi<sup>b</sup></b>
<b>Endepunkter for effekt<sup>a</sup></b>			
<b>Fullstendig respons</b>			
Forsinket	71,3	61,6	< 0,001
Akutt	83,5	80,3	I.S.
Hele perioden	68,6	57,8	< 0,001*
<b>Ingen emese</b>			
Akutt	87,8	84,5	I.S.
Forsinket	80,5	69,8	< 0,001*
Hele perioden	78,7	65,3	< 0,001*
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimal VAS &lt; 25 på en 0–100-skala)</b>			
Akutt	82,1	84,7	I.S.
Forsinket	72,7	69,4	I.S.
Hele perioden	70,6	66,5	I.S.
<sup>a</sup> Primært endepunkt var fullstendig respons i den forsinkede fasen. Akutt fase: 0 til 24 timer etter AC- eller ikke-AC-regime. Forsinket fase: > 24 til 120 timer etter AC- eller ikke-AC-regime. Hele perioden: 0 til 120 timer etter AC- eller ikke-AC-regime <sup>b</sup> Ujusterte P-verdier er hentet fra Cochran-Mantel-Haenszel-testen, stratifisert etter kjønn. I.S. = Ikke signifikant (p > 0,05) * I.S. etter forhåndsspesifisert justering for multiplisitet.			

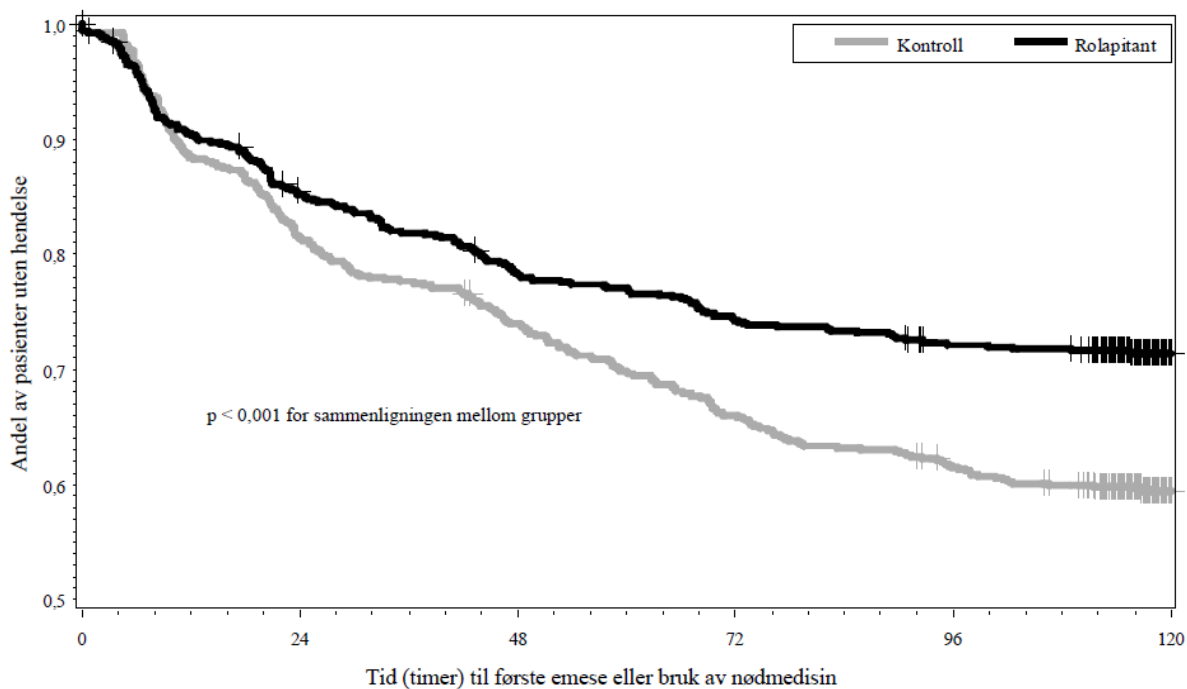
<b>Tabell 3: Andel av pasienter som fikk AC- eller ikke-AC-kjemoterapi og oppnådde fullstendig respons</b>			
<b>Fullstendig respons</b>	<b>Rolapitant</b>	<b>Kontroll</b>	<b>P-verdi<sup>a</sup></b>
<b>Ikke-AC</b>	<b>N = 322</b>	<b>N = 307</b>	
Forsinket	76,1	63,8	< 0,001
Akutt	90,7	84,4	0,016
Hele perioden	74,8	61,2	< 0,001
<b>AC</b>	<b>N = 344</b>	<b>N = 359</b>	
Forsinket	66,9	59,6	0,047

Akutt	76,7	76,9	I.S.
Hele perioden	62,8	54,9	0,033

<sup>a</sup> Ujusterte P-verdier er hentet fra Cochran-Mantel-Haenszel-testen.  
I.S. = Ikke signifikant ( $p > 0,05$ )

Estimert tid til første emese eller bruk av nødmedisin hos pasienter som mottok et MEC-regime, er vist i Kaplan-Meier-diagrammet i figur 2.

**Figur 2:** Kaplan-Meier-diagram over andel pasienter uten emese eller bruk av nødmedisin (studie 3 - MEC)



Påvirkningen av kvalme og oppkast på pasienters dagligliv ble vurdert ved hjelp av "Functional Living Index-Emesis" (FLIE). Andelen av pasienter med ingen påvirkning på dagligliv var høyere i Varubylgruppen enn i kontrollgruppen (MEC: 73,2 % vs. 67,4 %;  $p = 0,027$ ).

*Forlengelse med flere sykluser:* I hver studie fikk pasientene mulighet til å fortsette i en forlengelse med flere sykluser i opptil 5 tilleggssykluser med kjemoterapi hvor de fikk samme behandling som i syklus 1. På dag 6 til 8 etter initialisering av kjemoterapi ble pasientene bedt om å huske om de hadde opplevd episoder med oppkast eller brekninger eller kvalme som påvirket dagliglivet. Den antiemetiske virkningen av rolapitant ble opprettholdt i gjentatte sykluser for de av pasientene som fortsatte med flere sykluser.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rolapitant i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast forbundet med høyemetogen cisplatinbasert og moderat emetogen kjemoterapi mot kreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Rolapitant viser lineær PK med eksponeringer som øker på en doseproporsjonal måte. Rolapitant elimineres langsomt med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 7 døgn. Rolapitant elimineres hovedsakelig via lever/galle-veiene, med mindre bidrag fra eliminering via nyrene. Rolapitant metaboliseres i hovedsak via CYP3A4 til den aktive metabolitten, M19. *In vitro*-studier antyder at rolapitant ikke er en hemmer av CYP2E1.

## Absorpsjon

Etter administrering av en enkeltdose av 180 mg rolapitant til friske fastende forsøkspersoner var rolapitant målbart i plasma fra 30 minutter og til den maksimale plasmakonsentrasjonen ( $C_{\max}$ ) for rolapitant som ble nådd etter ca. 4 timer, og gjennomsnittlig  $C_{\max}$  var 968 ng/ml (%CV: 28 %). Etter flere orale doser av 9 til 45 mg rolapitant én gang i døgnet var akkumulering av rolapitant omtrent femdoblet.

Den systemiske eksponeringen ( $C_{\max}$  og AUC) for rolapitant økte på en doseproporsjonal måte når dosen med rolapitant økte fra 4,5 mg til 180 mg. Når dosen ble økt til 4 ganger så stor som den anbefalte kliniske dosen på 180 mg, økte  $C_{\max}$  og AUC for rolapitant henholdsvis 3,1 ganger og 3,7 ganger.

Absolutt biotilgjengelighet av rolapitant er ca. 100 %, noe som tyder på minimal førstepassasje-effekt.

Samtidig inntak av et fettrikt måltid hadde ingen vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til rolapitant etter administrering av 180 mg rolapitant.

## Distribusjon

Rolapitant var sterkt proteinbundet til human plasma (99,8 %). Tilsynelatende distribusjonsvolum ( $V_d/F$ ) var 460 l hos friske forsøkspersoner, et tegn på omfattende vevsdistribusjon av rolapitant. I en populasjonsfarmakokinetisk studie av rolapitant var  $V_d/F$  387 l hos kreftpasienter.

## Biotransformasjon

Rolapitant metaboliseres i hovedsak via CYP3A4 til en aktiv metabolitt, M19 (C4-pyrrolidinhydroksylert rolapitant). I en massebalansestudie var M19 hovedmetabolitten i sirkulasjonen. Dannelsen av M19 var betydelig forsinket med median  $t_{\max}$  på 120 timer (område: 24–168 timer), og gjennomsnittlig halveringstid for M19 var 158 timer. Eksponeringsforholdet mellom M19 og rolapitant var omtrent 50 % i plasma.

## Eliminasjon

Etter orale enkeltdoser (4,5 til 180 mg) av rolapitant varierte den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) til rolapitant fra 169 til 183 timer (omtrent 7 døgn) og var doseuavhengig. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse var tilsynelatende total clearance ( $CL/F$ ) for rolapitant 0,96 l/time hos kreftpasienter.

Rolapitant elimineres primært via lever/galleveiene. Etter administrering av en oral enkeltdose av 180-mg [ $^{14}\text{C}$ ]-rolapitant ble i gjennomsnitt 14,2 % (område 9 % til 20 %) og 73 % (område 52 % til 89 %) av dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og feces i en 6-ukersperiode. I samleprøver tatt i løpet av en 2-ukersperiode, ble 8,3 % av dosen gjenfunnet i urin primært som metabolitter, og 37,8 % av dosen ble gjenfunnet i feces primært som uendret rolapitant. Uendret rolapitant eller M19 ble ikke funnet i samleprøver av urin. Andre legemiddelmetaboliserende enzymer (og legemiddeltransportører) enn CYP3A4 som inngår i eliminering av rolapitant via leveren/gallen, er hittil ikke klarlagt.

## Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

### *Alder, kjønn og rase/etnisitet*

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at alder, kjønn og rase ikke har noen vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til Varuby. Det er begrensede data hos pasienter som er 75 år og eldre.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Etter administrering av en enkeltdose av 180 mg rolapitant til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A) var farmakokinetikken til rolapitant sammenlignbar med den hos friske forsøkspersoner. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B) var gjennomsnittlig  $C_{max}$  25 % lavere, mens gjennomsnittlig AUC for rolapitant var tilsvarende som for friske forsøkspersoner. Median  $t_{max}$  for M19 var forsinket til 204 timer hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med 168 timer hos friske forsøkspersoner. Farmakokinetikken til Varuby ble ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

I populasjonsfarmakokinetiske studier viste kreatininclearance (CLcr) ved baselinje ingen vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til rolapitant hos kreftpasienter med lett (CLcr: 60 til 90 ml/min) eller moderat (CLcr: 30 til 60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med kreftpasienter med normal nyrefunksjon. Det foreligger utilstrekkelig informasjon om effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til Varuby ble ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom som krever dialyse.

#### Sammenheng mellom konsentrasjon og effekt

#### *NK<sub>1</sub>-reseptorbinding*

En human positronemisjonstomografi (PET)-studie med rolapitant viste at rolapitant krysser blod-hjerne-barrieren og binder seg til NK<sub>1</sub>-reseptorer i hjernen. En doseavhengig økning i gjennomsnittlig NK<sub>1</sub>-reseptorbinding ble observert i doseområdet fra 4,5 mg til 180 mg rolapitant. Ved konsentrasjoner av rolapitant i plasma på > 15 ng/ml og 348 ng/ml var NK<sub>1</sub>-reseptorbindingen i de kortikale områdene henholdsvis > 50 % og 90 %. Ved dosen på 180 mg rolapitant var gjennomsnittlig NK<sub>1</sub>-reseptorbinding i de kortikale områdene større enn 90 % i minst 120 timer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet, teratogent potensial og karsinogent potensial.

Mekanismen for den signifikante forskjellen på halveringstid mellom rotte og ape (6–8 timer) og mennesker (7 dager) er hittil ikke klarlagt.

Hos gnagere ble rolapitant testet i opptil 26 uker lange studier av oral toksisitet ved gjentatt dosering, og lever, skjoldbruskkjertel, nyre, epididymis og livmor ble identifisert som målorganer. I en tremåneders rottestudie ble det observert kloniske kramper hos ett dyr ved 125 mg/kg/døgn (omtrent 6 ganger anbefalt dose for mennesker basert på kroppsoverflate). I apestudien på én måned ble det observert kramper ved 60 mg/kg/døgn (omtrent 5,8 ganger anbefalt dose for mennesker basert på kroppsoverflate). Relevansen av disse krampene for mennesker er ukjent.

I en studie av fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos hunnrotter forårsaket rolapitanthydroklorid ved en oral dose tilsvarende 9 mg/kg per døgn fribase (omtrent 0,5 ganger anbefalt dose for mennesker basert på kroppsoverflate) en forbigående reduksjon i mors vektøkning og økt forekomst av pre- og postimplantasjonstap. Ved en dose tilsvarende 4,5 mg/kg per døgn fribase (omtrent 0,2 ganger anbefalt dose for mennesker basert på kroppsoverflate) var det en reduksjon i antall gule legemer og implantasjonssteder.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter var maternal toksisitet tydelig ut fra dødelighet / moribund tilstand, nedsatt kroppsvekt og næringsinntak, tap av hele kull, langvarig fødsel, kortere drektighetstid og et økt antall uforklarte implantasjonssteder ved en dose tilsvarende 22,5 mg/kg per døgn fribase (omtrent 1,2 ganger anbefalt dose for mennesker basert på kroppsoverflate). Effekter på avkom ved denne dosen inkluderte redusert postnatal overlevelse samt redusert kroppsvekt og vektøkning, og kan være forbundet med den observerte maternale toksisiteten. Ved en maternal dose tilsvarende 9 mg/kg per døgn rolapitant fribase (omtrent 0,5 ganger anbefalt human dose basert på

kroppsoverflate) var det en reduksjon i hukommelse hos hunnavkom i en labyrinttest og en reduksjon i avkommets kroppsvekt.

Basert på den miljømessige risikoevalueringen anses rolapitant å være svært persistent, bioakkumulerende og ikke lett biologisk nedbrytbart.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Innhold i tablett

Laktosemonohydrat  
Stivelse, pregelatinisert  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)  
Povidon (K-30)  
Krysskarmellosenatrium  
Silika, kolloidal  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogol  
Talkum  
Indigokarmin (E 132)  
Polysorbat 80

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning av polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen/aluminiumsfolie med dobbel lomme.  
Pakninger med to tabletter.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1180/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 april 2017

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE**

**Lommepakning, hver med 2 filmdrasjerte tabletter – MED BLUE BOX**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Varuby 90 mg filmdrasjerte tabletter  
rolapitant

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 90 mg rolapitant.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Enkeltdose = 2 tabletter

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1180/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

VARUBY

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTERPAKNING)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Varuby 90 mg tabletter  
rolapitant

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

TESARO Bio Netherlands B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Varuby 90 mg filmdrasjerte tabletter rolapitant

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Varuby er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Varuby
3. Hvordan du bruker Varuby
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Varuby
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Varuby er og hva det brukes mot

##### Hva Varuby er

Varuby inneholder virkestoffet rolapitant.

##### Hva Varuby brukes mot

Varuby brukes til å forhindre at voksne med kreft blir kvalme eller kaster opp når de mottar kreftbehandling i form av kjemoterapi.

##### Hvordan Varuby virker

Kjemoterapi kan få kroppen til å frigjøre "substans P".

Substans P festes til nerveceller i et område i hjernen som kontrollerer kvalme og oppkast. Dette får deg til å bli kvalm eller kaste opp. Rolapitant, virkestoffet i Varuby, hindrer substans P i å festes til disse nervecellene, og bidrar til å forhindre kvalme og oppkast.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Varuby

##### Bruk ikke Varuby:

- dersom du er allergisk overfor rolapitant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du tar en urtemedisin som kalles johannesurt (*Hypericum perforatum*) (brukes for å behandle depresjon og søvnvansker) (se avsnitt 2 under Andre legemidler og Varuby)

Dersom du er usikker, må du snakke med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

##### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom:

- du har alvorlige lever- eller nyreproblemer
- du må ta visse legemidler som kan redusere effekten av Varuby, for eksempel:



- rifampicin, for å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
- karbamazepin, for å behandle epilepsi og nervesmerter
- fenobarbital, for å behandle epilepsi
- enzalutamid, for å behandle prostatakreft
- fenytoin, for å behandle epilepsi
- efavirenz, for å behandle humant immunsviktvirus (HIV)
- rifabutin, for å behandle tuberkulose og andre infeksjoner
- andre legemidler som inneholder en NK<sub>1</sub>-antagonist, f.eks. aprepitant og en kombinasjon av netupitant og palonosetronhydroklorid (til forebygging av kvalme og oppkast forbundet med kjemoterapi mot kreft) (se avsnitt 2 under Andre legemidler og Varuby)

### **Barn og ungdom**

Varuby bør ikke brukes av barn og ungdom under 18 år fordi det ikke er blitt undersøkt i denne gruppen.

### **Andre legemidler og Varuby**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Varuby kan påvirke effekten av enkelte andre legemidler. Disse inkluderer:

- propafenon (brukes for å behandle uregelmessige eller unormale hjerteslag)
- tamoksifen (brukes for å behandle brystkreft)
- metoprolol (brukes for å behandle høyt blodtrykk og hjertetilstander)
- tioridazin (brukes for å behandle psykiatriske lidelser, for eksempel schizofreni)
- pimozid (brukes for å behandle psykiatriske lidelser, for eksempel schizofreni)
- morfin (brukes for å behandle moderate til sterke smerter)
- metotreksat (brukes for å behandle kreft, psoriasis og revmatoid artritt)
- irinotekan (brukes for å behandle kreft)
- topotekan (brukes for å behandle kreft)
- mitoksantron (brukes for å behandle kreft)
- sulfasalazin (brukes for å behandle tarmsykdom og revmatoid artritt)
- doksorubicin (brukes i kjemoterapi mot kreft)
- bendamustin (brukes i behandling av leukemi)
- digoksin (brukes for å behandle hjertelidelser)
- dabigatran (brukes for å forebygge blodpropp)
- kolkisin (brukes for å behandle urinsyregikt)
- legemidler som kalles "statiner", som atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin og simvastatin, som brukes i behandling av høye nivåer av fettsyrer (f.eks. kolesterol) i blodet
- bosentan (brukes for å behandle høyt blodtrykk i lungearterien)
- feksofenadin (brukes for å behandle allergisymptomer)

### **Graviditet og amming**

Det er ingen data på effekten av dette legemidlet dersom det brukes under graviditet. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om Varuby blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Amming er derfor ikke anbefalt når du behandles med dette legemidlet. Før du bruker dette legemidlet, er det viktig at du forteller legen om du ammer eller planlegger å amme.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Varuby har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan hende at du føler deg svimmel eller trett etter at du har brukt dette legemidlet. Hvis det skjer, må du la være å kjøre, og ikke bruke verktøy eller maskiner.

### **Varuby inneholder laktose**

Hver dose (to tabletter) inneholder 230 mg laktose. Hvis legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper, må du rådføre deg med lege før du tar dette legemidlet.

### 3. Hvordan du bruker Varuby

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

#### Hvor mye du skal bruke

- Den anbefalte dosen er 180 mg (to tabletter à 90 mg). Svelg tablettene hele med litt vann.
- Ta tablettene i løpet av 2 timer før du starter syklusen med kjemoterapi.
- Du kan ta Varuby med eller uten mat.

Bruk av Varuby før kjemoterapi forhindrer oppkast og kvalmefornemmelser. Ikke bruk dette legemidlet i dagene etter at du har fått kjemoterapi – med mindre du skal gjennomgå en ny syklus med kjemoterapi. Ikke bruk Varuby oftere enn én gang annenhver uke.

#### Dersom du tar for mye av Varuby

Den vanlige dosen er to tabletter. Dersom du tror at du kan ha tatt for mye, må du umiddelbart fortelle legen om det.

#### Dersom du har glemt å ta Varuby

Dersom du har glemt å ta dosen, må du umiddelbart fortelle legen om det.

#### Dersom du avbryter behandling med Varuby

Varuby bidrar til å forebygge at du blir kvalm og kaster opp når du behandles med kjemoterapi. Snakk med legen dersom du ikke ønsker å bruke dette legemidlet.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

#### Alvorlige bivirkninger:

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

Dersom du får symptomer på en allergisk reaksjon, f.eks. plutselig åndenød, hevelser i leppene eller tungen eller endret smakssans, hevelser i hud eller vev eller plutselig utslett eller feber, eller økt hjerterytme, **må du umiddelbart kontakte lege eller sykepleier**. De vil sørge for riktig behandling.

#### Andre bivirkninger:

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- hodepine
- forstoppelse
- tretthetsfølelse (fatigue)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- ømme eller vonde muskler
- svimmelhetsfølelse, konsentrasjonsproblemer, mangel på energi, søvnighet (somnolens) eller vanskeligheter med å sovne (insomni)
- mageproblemer, inkludert ubehag i magen, oppblåsthet, kvalme, smerter, fordøyelsesproblemer og diaré
- lave nivåer av hvite blodceller som bekjemper infeksjoner (vises på blodprøver)
- infeksjon i munnen
- munnsår

- nedsatt appetitt
- hikke
- slapphet

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

- gjærsoppinfeksjon (trøske) i munnen eller huden
- reduksjon i antall blodplater (vises på blodprøver)
- økt blødningsrisiko
- nedgang i hvite blodceller som bekjemper infeksjoner (vises på blodprøver)
- dehydrering
- lave magnesiumnivåer i blodet (vises på blodprøver)
- følelse av uro eller angst, rastløshet
- gnissing av tenner
- balansetap
- bevegelsesvansker
- besvimelse eller følelse av nesten å besvime
- delvis hørselstap
- øresus
- tåkesyn
- økt hjerterytme
- ubehag i magen
- endrede avføringsvaner
- munntørrhet
- sure oppstøt eller halsbrann
- brekningsfølelse eller følelse av å kaste opp
- høyt blodtrykk
- hårtap
- akneliknende utslett i huden
- tørr hud
- leddsmerter
- ryggsmarter
- muskelsvakhet
- muskelsvakhet, ømhet eller smerter, spesielt hvis du samtidig føler deg uvel, har feber eller mørk urin. Dette kan forårsakes av unormal nedbrytning av muskler (en tilstand kalt rhabdomyolyse).
- problemer med å gå

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Varuby**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

## Sammensetningen av Varuby

Virkestoffet er rolapitant. Hver tablett inneholder 90 mg rolapitant.

Andre innholdstoffer er:

- Tablettkjerne: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 under "Varuby inneholder laktose"), pregelatinisert stivelse, mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon (K-30), krysskarmellosenatrium, kolloidalt silika og magnesiumstearat.
- Filmdrasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol, talkum, indigokarmin (E 132) og polysorbat 80.

## Hvordan Varuby ser ut og innholdet i pakningen

Tablettene er blå og merket med T0101 på den ene siden og med 100 på den andre siden.

Pakningsstørrelse med to tabletter i en dobbel blisterlomme av polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen/aluminiumsfolie.

## Innehaver av markedsføringstillatelsen

TESARO Bio Netherlands B.V.

Joop Geesinkweg 901

1114 AB Amsterdam-Duivendrecht

Nederland

### Tilvirkere

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### België/Belgique/Belgien

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +32 240 12501

### Lietuva

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

### България

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

### Luxembourg/Luxemburg

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +352 278 62096

### Česká republika

TESARO Bio Netherlands B.V.

☎ +44 330 3328100

### Magyarország

TESARO Bio Netherlands B.V.


☎ +44 330 3328100

### Danmark

TESARO Bio Netherlands B.V.


### Malta

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +45 787 74077


#### **Deutschland**

TESARO Bio GERMANY GmbH

 +49 308 8789661


#### **Eesti**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **Ελλάδα**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **España**

TESARO Bio Spain S.L.U

 +34 911 147439


#### **France**

TESARO Bio France SAS

 +33 176 728915


#### **Hrvatska**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **Ireland**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **Ísland**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **Italia**

TESARO Bio Italy S.r.l.

 +39 068 7501295


#### **Κύπρος**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

#### **Latvija**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

 +44 330 3328100


#### **Nederland**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +31 207 091042


#### **Norge**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +47 219 39680


#### **Österreich**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +43 192 86528

#### **Polska**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

#### **Portugal**


TESARO BIO SPAIN S.L.U.,

SUCURSAL EM PORTUGAL

 +351 211 143976


#### **România**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **Slovenija**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **Slovenská republika**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100


#### **Suomi/Finland**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +358 974 790114


#### **Sverige**

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678

#### **United Kingdom**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.**

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu>