

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Varuby 90 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 90 mg rolapitant (som hydrokloridmonohydrat).

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 230 mg laktos (som monohydrat) per dos (två tabletter).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Tabletterna är blåa och märkta med T0101 på ena sidan och 100 på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar i samband med starkt eller måttligt emetogen cytostatikabehandling hos vuxna.

Varuby ges som del av en kombinationsbehandling (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Varuby administreras som del av en behandling tillsammans med dexametason och en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist.

180 mg (två tabletter) administreras inom 2 timmar före varje cytostatikabehandling, men högst varannan vecka.

Det finns inga läkemedelsinteraktioner mellan rolapitant och dexametason, så ingen dosjustering är nödvändig för dexametason.

Följande behandlingar rekommenderas för att förebygga illamående och kräkningar i samband med emetogen cancerbehandling:

### Starkt emetogen cytostatikabehandling

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Varuby	180 mg oralt; inom 2 timmar före cytostatikabehandling	Inget		
Dexametason	20 mg oralt; 30 min före cytostatikabehandling	8 mg oralt två gånger dagligen	8 mg oralt två gånger dagligen	8 mg oralt två gånger dagligen
5-HT <sub>3</sub> -receptor- antagonist	Vanlig dos av 5-HT <sub>3</sub> -receptor- antagonist. Se produktresumén för den 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist som administreras samtidigt för information om korrekt dosering.	Inget		

### Måttligt emetogen cytostatikabehandling

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Varuby	180 mg oralt; inom 2 timmar före cytostatikabehandling	Inget		
Dexametason	20 mg oralt; 30 min före cytostatikabehandling	Inget		
5-HT <sub>3</sub> - receptorantagonist	Vanlig dos av 5-HT <sub>3</sub> -receptor- antagonist. Se produktresumén för den 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonist som administreras samtidigt för information om korrekt dosering.	Se produktresumén för den 5-HT <sub>3</sub> - receptorantagonist som administreras samtidigt för information om korrekt dosering.		

### Särskilda populationer

#### *Äldre (≥ 65 år)*

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter. Begränsade data är tillgängliga för patienter 75 år och äldre. Varuby ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns begränsade data för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och inga data för patienter med njursjukdom i terminalfas som genomgår hemodialys. Varuby bör användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Varuby bör användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för rolapitant för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med lite vatten, och kan tas i samband med måltid men det är inte nödvändigt.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

I kombination med johannesört (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion

Det finns inga data för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Varuby bör användas med försiktighet till dessa patienter. Om användning av Varuby inte kan undvikas bör patienter övervakas med avseende på biverkningar (se avsnitt 4.8).

#### Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion

Det finns begränsade data för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Varuby bör användas med försiktighet till dessa patienter. Om användning av Varuby inte kan undvikas bör patienter övervakas med avseende på biverkningar (se avsnitt 4.8).

#### Interaktioner

Varuby rekommenderas inte till patienter som behöver kontinuerlig administrering av starka (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, enzalutamid, fenytoin) eller måttligt starka enzyminducerare (t.ex. efavirenz, rifabutin) (se avsnitt 4.5).

Säkerhet och effekt för samtidig användning av rolapitant och en annan NK<sub>1</sub>-receptorantagonist (t.ex. aprepitant och en kombination av netupitant och palonosetronhydroklorid) har inte fastställts och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

#### Laktos

Varuby innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

#### Effekter av Varuby på farmakokinetiken för andra aktiva substanser

##### *CYP2D6-substrat*

Rolapitant är en måttlig CYP2D6-hämmare. Ökad plasmakoncentration av CYP2D6-substrat kan leda till biverkningar. En tredubbel ökning av exponeringen för dextrometorfan, ett CYP2D6-substrat, observerades 7 dagar efter en oral engångsdos av rolapitant och kan vara ännu längre.

Därför ska försiktighet iakttas när rolapitant administreras tillsammans med läkemedel som metaboliseras av CYP2D6, i synnerhet de med liten terapeutisk bredd (t.ex. propafenon, tamoxifen, metoprolol som används vid hjärtsvikt, tioridazin, pimozid).

##### *UGT1A1- och UGT2B7-substrat (t.ex. irinotekan respektive morfin)*

Rolapitant inhiberade UGT1A1 och UGT2B7 måttligt in vitro. Möjliga interaktioner i samband med inhibering av dessa UGT-enzymerna i tarmen kan därför inte uteslutas.

##### *BCRP-substrat*

Rolapitant är en hämmare av BCRP (bröstcancerresistensprotein). Ökad plasmakoncentration av BCRP-substrat (t.ex. metotrexat, irinotekan, topotekan, mitoxantron, rosuvastatin, sulfasalazin, doxorubicin, bendamustin) kan leda till biverkningar. Samtidig administrering av en engångsdos av

180 mg rolapitant och sulfasalazin, ett BCRP-substrat, gav upphov till ungefär en dubbel ökning av  $C_{\max}$  och AUC för sulfasalazin. Om läkemedelskombinationen inte kan undvikas måste patienten övervakas kliniskt och biologiskt avseende biverkningar av det läkemedel som administreras tillsammans med rolapitant. Lägsta effektiva dos av rosuvastatin ska användas.

#### *P-gp-substrat*

Rolapitant är en hämmare av P-glykoprotein (P-gp). En 70-procentig ökning av  $C_{\max}$  och en 30-procentig ökning av AUC för digoxin, ett P-gp-substrat, observerades vid administrering med en engångsdos av 180 mg rolapitant. Därför rekommenderas klinisk övervakning avseende biverkningar och, om så är möjligt, biologisk övervakning när rolapitant administreras med digoxin eller andra P-gp-substrat (t.ex. dabigatran eller kolkicin) – i synnerhet för patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *OATP1B1- och 1B3-substrat*

*In vitro*-studier tyder på att rolapitant inte förväntas hämma OATP1B1 vid kliniskt relevanta koncentrationer och rolapitant hämmar inte OATP1B3 vid testade koncentrationer upp till 20  $\mu\text{M}$ .

#### *OCT1-substrat*

Rolapitant hämmar inte OCT1 *in vitro* vid testade koncentrationer upp till 20  $\mu\text{M}$ .

#### *CYP3A4-substrat*

Rolapitant förväntas inte ha någon hämmande effekt eller verka inducerande på CYP3A4 *in vivo*. En engångsdos av 180 mg rolapitant hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för midazolam jämfört med endast midazolam 3 mg oralt på dag 1, dag 8 och dag 11.

#### *Ondansetron*

Rolapitant hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för intravenös ondansetron vid samtidig administrering av en engångsdos av 180 mg rolapitant på samma dag.

#### *Dexametason*

Rolapitant hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för dexametason när dexametason administrerades oralt på dag 1–3 efter att en engångsdos av 180 mg rolapitant administrerades samtidigt på dag 1.

#### *Andra CYP-substrat*

Ingen kliniskt signifikant interaktion är att förvänta mellan följande läkemedel vid administrering tillsammans med en engångsdos av 180 mg rolapitant på dag 1 och utan rolapitant på dag 8: repaglinid 0,25 mg (ett CYP2C8-substrat), efavirenz 600 mg (ett CYP2B6-substrat), tolbutamid 500 mg (ett CYP2C9-substrat) eller omeprazol 40 mg (ett CYP2C19-substrat).

Rolapitant hade ingen effekt på farmakokinetiken för koffein (ett CYP1A2-substrat) när en dos på 200 mg koffein administrerades peroralt tillsammans med en enkeldos på 180 mg rolapitant under dag 1, och utan rolapitant under dag 8 och dag 15.

### Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för Varuby

#### *Enzyminducerare*

Samtidig administrering av rifampicin, en stark enzyminducerare, minskade den systemiska exponeringen för rolapitant och dess aktiva metabolit signifikant. När 600 mg rifampicin administrerades en gång dagligen i 7 dagar före och 7 dagar efter administrering av en engångsdos av 180 mg rolapitant, minskade genomsnittligt AUC med 87 % och dess aktiva metabolit med 89 % jämfört med administrering av enbart rolapitant. Varuby rekommenderas inte för patienter som behöver kronisk administrering av starka inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, enzalutamid, fenytoin) (se avsnitt 4.4).

Effekten av måttliga inducerare (t.ex. efavirenz, rifabutin) har inte fastställts, och därför rekommenderas inte användning av rolapitant till patienter som redan får en måttlig inducerare (se avsnitt 4.4).

Johannesört är kontraindicerat för rolapitant på grund av sin starkt inducerande verkan (se avsnitt 4.3).

#### *CYP3A4-hämmare*

Ingen kliniskt signifikant effekt observerades på farmakokinetiken för rolapitant då ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, administrerades tillsammans med rolapitant. Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol en gång dagligen i 21 dagar efter en engångsdos av 90 mg rolapitant hade ingen signifikant påverkan på  $C_{max}$  för rolapitant, men AUC ökade med 21 %. Detta förväntas inte ha någon klinisk relevans.

#### Övriga interaktioner

Säkerhet och effekt för samtidig användning av rolapitant och en annan  $NK_1$ -receptorantagonist (t.ex. aprepitant och en kombination av netupitant och palonosetronhydroklorid) har inte fastställts och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från användningen av rolapitant i gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några missbildningsframkallande skador eller effekter på embryo/foster. I en utvecklingsstudie av foster och nyfödda observerades försämrat minne hos ungar av honkön i ett labyrinttest och minskad kroppsvikt hos ungarna vid en dos motsvarande halva den rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Varuby skall inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

#### Amning

Det finns inga data om förekomst av rolapitant i bröstmjölk. Rolapitant som gavs oralt till diande honråttor återfanns i mjölken. Amning rekommenderas inte under behandling med Varuby.

#### Fertilitet

Rolapitant påverkade inte fertiliteten eller den allmänna fortplantningsförmågan hos hanråttor. Ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen observerades i studien av fertilitet och tidig fosterutveckling hos honråttor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Varuby har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter användning av rolapitant (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattad säkerhetsprofil

Fler än 4 375 patienter har behandlats med Varuby eller något jämförande läkemedel i kliniska fas 1-, 2- och 3-studier. Totalt 2 798 patienter fick rolapitant oralt i någon dos, inklusive 1 567 patienter i CINV-studier (cytostatikautlöst illamående och kräkningar).

De vanligaste biverkningarna var trötthet (1,9 %) och huvudvärk (1,5 %). Säkerhetsprofilen i förlängningsstudierna med flera cykler (upp till 6) med cytostatikabehandling som utfördes som tillägg till studier av starkt till måttligt emetogen cytostatikabehandling, motsvarar den profil som observerades i cykel 1.

#### Tabell med biverkningar

Nedanstående biverkningar observerades i en poolad analys av studier av starkt emetogen cytotostatikabehandling (HEC) och måttligt emetogen cytotostatikabehandling (MEC).

Biverkningarna delas in utifrån frekvens enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Biverkningar per organsystem</b>			
<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
Infektioner och infestationer		Oral svampinfektion	Kandidainfektion Oral kandidainfektion
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni	Förhöjt INR-värde (International Normalized Ratio) Leukopeni Minskat neutrofilantal Trombocytopeni
Immunsystemet			Överkänslighet
Metabolism och nutrition		Nedsatt aptit	Uttorkning Hypomagnesemi
Psykiska störningar		Sömlöshet	Oro Tandgnissling
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Koncentrationssvårigheter Förändrat smaksinne Dåsighet	Balansstörningar Rörelserubbningar Svimning
Öron och balansorgan			Hörselnedsättning Tinnitus
Ögon			Dimsyn
Hjärtat			Ökad hjärtfrekvens
Magtarmkanalen	Förstoppning	Diarré Dyspepsi Illamående Utspänd buk Buksmärta Muninflammation	Bukobehag Förändrade avföringsvanor Muntorrhet Gastroesofageal refluxsjukdom Kväljningar
Blodkärl			Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hicka	Dyspné
Hud och subkutan vävnad			Alopeci Angioödem Akneliknande dermatit Torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	Artralgi Ryggont Muskelsvaghet Rabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Asteni	Gångsvårigheter

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Rolapitant har använts i doser på upp till 720 mg i kliniska studier utan några säkerhetsproblem. I händelse av överdosering ska läkemedlet sättas ut och allmän stödjande behandling och övervakning ges. Eftersom rolapitant motverkar kräkningar ger kräkningsframkallande läkemedel eventuellt inte önskad effekt. Inga dialysstudier har utförts.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, övriga antiemetika, ATC-kod: A04AD14

#### Verkningsmekanism

Rolapitant är en selektiv antagonist för humana substans P-/neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-receptorer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*Cisplatinbaserad starkt emetogen cytostatikabehandling (HEC)*

#### Studie 1 och Studie 2 (HEC)

I två randomiserade, dubbelblindade, kontrollerade kliniska multicenterstudier med parallellgrupper (Studie 1 och Studie 2) jämförde man rolapitantbehandlingen (180 mg rolapitant, 10 µg/kg intravenös granisetron och 20 mg oral dexametason) med kontrollbehandlingen (placebo, 10 µg/kg intravenös granisetron och 20 mg oral dexametason) på dag 1 hos patienter som genomgick cytostatikabehandling med cisplatin  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup>. På dag 2 och 4 fick patienterna 8 mg oral dexametason två gånger dagligen. Studieläkemedlen administrerades före cytostatikabehandling på dag 1 med följande intervall: rolapitant (1–2 timmar före); granisetron och dexametason (30 minuter före).

Totalt randomiserades 1 087 patienter till antingen rolapitantbehandling (N = 544) eller kontrollbehandling (N = 543) i Studie 1 och Studie 2; 1 070 patienter inkluderades i effektutvärderingen; 37 % var kvinnor och 63 % var män. Av de 1 070 patienterna var 26 % över 65 år och 3 % var över 75 år.

Det primära effektmåttet i båda studierna var fullständigt svar (definierat som inga kräkningar och ingen vidbehovsmedicinering) i den fördröjda fasen (> 24 till 120 timmar) av cytostatikautlöst illamående och kräkning. Följande ytterligare fördefinierade effektmått utvärderades också: fullständigt svar i den akuta fasen (0 till 24 timmar) och hela fasen (0 till 120 timmar); inga kräkningar under någondera CINV-fasen, inget signifikant illamående under någondera CINV-fasen, och tid till första kräkning eller användning av vidbehovsmedicinering.

Resultaten utvärderades för studierna var för sig samt för de båda studierna tillsammans. Enskilda resultat från Studie 1 och Studie 2 samt en sammanfattning av de viktigaste resultaten från den gemensamma analysen presenteras i tabell 1 nedan.



**Tabell 1: Andel patienter på cisplatinbaserad cytostatikabehandling som svarade på behandlingen, efter behandlingsgrupp och fas (enskilda resultat för Studie 1 och Studie 2 – HEC)**

Effektmått <sup>a</sup>	Studie 1 – HEC			Studie 2 – HEC			Studie 1 och 2 tillsammans		
	Rolapitant (N = 264) Andel (%)	Kontroll (N = 262) Andel (%)	P-värde <sup>b</sup>	Rolapitant (N = 271) Andel (%)	Kontroll (N = 273) Andel (%)	P-värde <sup>b</sup>	Rolapitant (N = 535) Andel (%)	Kontroll (N = 535) Andel (%)	P-värde <sup>c</sup>
<b>Fullständigt svar</b>									
Fördröjd fas	72,7	58,4	< 0,001	70,1	61,9	0,043	71,4	60,2	< 0,001
Akut fas	83,7	73,7	0,005	83,4	79,5	Ej sign.	83,6	76,6	0,004
Hela fasen	70,1	56,5	0,001	67,5	60,4	Ej sign.	68,8	58,5	< 0,001
<b>Inga kräkningar</b>									
Akut fas	86,4	76,0	0,002	85,6	81,7	Ej sign.	86,0	78,9	0,002
Fördröjd fas	78,0	61,8	< 0,001	73,1	65,2	0,046*	75,5	63,6	< 0,001
Hela fasen	75,4	59,2	< 0,001	70,8	64,1	Ej sign.	73,1	61,7	< 0,001
<b>Inget signifikant illamående</b>									
Akut fas	86,4	79,4	0,035	90,0	85,7	Ej sign.	88,2	82,6	0,009
Fördröjd fas	73,5	64,9	0,034	74,5	68,9	Ej sign.	74,0	66,9	0,011
Hela fasen	71,6	63,0	0,037	72,7	67,8	Ej sign.	72,1	65,4	0,017

<sup>a</sup> Det primära effektmåttet var fullständigt svar i den fördröjda fasen. Fördröjd fas: > 24 till 120 timmar efter behandling med cisplatin. Akut fas: 0 till 24 timmar efter behandling med cisplatin. Hela fasen: 0 till 120 timmar efter behandling med cisplatin.

<sup>b</sup> Ojusterade P-värden kommer från Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifierat efter kön.

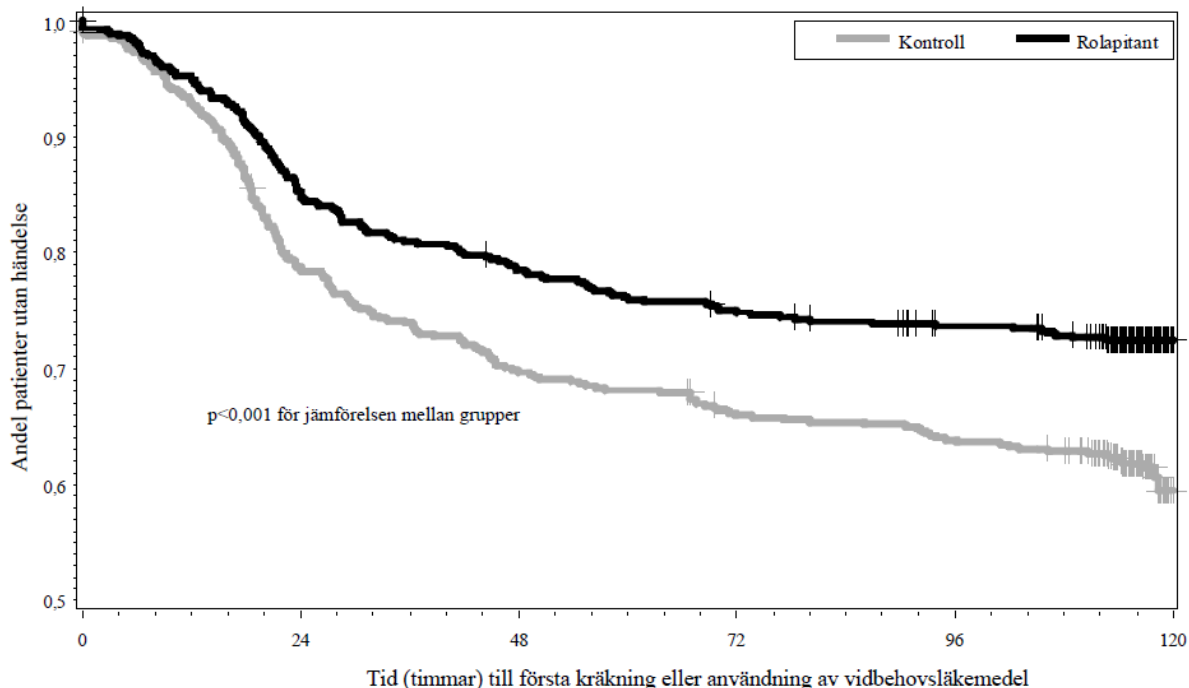
<sup>c</sup> Ojusterade P-värden kommer från Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifierat efter studie och kön.

Ej sign. = Ej signifikant (p > 0,05)

\* Ej signifikant efter tillämpning av fördefinierad multiplicitetsjustering.

Uppskattad tid till första kräkning i den gemensamma analysen visas i Kaplan-Meier-kurvan i figur 1.

**Figur 1:** Kaplan-Meier-kurva för andel patienter utan kräkningar eller användning av vidbehovsmedicinering (Studie 1 och Studie 2 tillsammans – HEC)



*Måttligt emetogen cytostatikabehandling och kombinationer med antracyklin- och cyklofosfamidbaserad cytostatikabehandling*

### Studie 3 (MEC)

I Studie 3 – en randomiserad, dubbelblindad, kontrollerad klinisk multicenterstudie med parallellgrupper av måttligt emetogen cytostatikabehandling – jämförde man rolapitantbehandlingen (180 mg rolapitant, 2 mg oral granisetron och 20 mg oral dexametason) med kontrollbehandlingen (placebo, 2 mg oral granisetron och 20 mg oral dexametason) på dag 1 hos patienter som genomgick en måttligt emetogen cytostatikabehandling och där 53 % av patienterna fick en kombination av antracyclin och cyklofosfamid (AC). På dag 2 och 3 fick patienterna 2 mg oral granisetron en gång dagligen. Studieläkemedlen administrerades före cytostatikabehandling på dag 1 med följande intervall: rolapitant (1–2 timmar före); granisetron och dexametason (30 minuter före). När studien utformades ansågs AC-baserade cytostatikabehandlingar vara måttligt emetogena. Enligt senare riktlinjer betraktas dock dessa behandlingar som starkt emetogena. Procentandelen patienter som fick karboplatin i cykel 1 var 30 %.

Totalt 1 369 patienter randomiserades till antingen behandling med rolapitant (N = 684) eller kontrollbehandling (N = 685). Totalt ingick 1 332 patienter i effektutvärderingen, av vilka 80 % var kvinnor och 20 % var män. Av de 1 332 patienterna var 28 % över 65 år och 6 % var över 75 år. Av dessa 1 332 patienter fick 629 icke AC-baserad cytostatikabehandling.

Det primära effektmåttet var fullständigt svar (definierat som inga kräkningar och ingen vidbehovsmedicinering) i den fördröjda fasen (> 24 till 120 timmar) av cytostatikautlöst illamående och kräkning. Följande ytterligare fördefinierade effektmått utvärderades också: fullständigt svar i den akuta fasen (0 till 24 timmar) och hela fasen (0 till 120 timmar); inga kräkningar under någondera CINV-fasen, inget signifikant illamående under någondera CINV-fasen, och tid till första kräkning eller användning av vidbehovsmedicinering.

En sammanfattning av resultaten från MEC-studien (Studie 3) presenteras i tabell 2 nedan. En sammanfattning av resultaten från delgrupperna icke-AC och AC finns i tabell 3.

<b>Tabell 2: Andel patienter på måttligt emetogen cytostatikabehandling som svarade på behandlingen, efter behandlingsgrupp och fas</b>			
<b>Effektmått<sup>a</sup></b>	<b>Studie 3 – MEC</b>		
	<b>Rolapitant (N = 666) Andel (%)</b>	<b>Kontroll (N = 666) Andel (%)</b>	<b>P-värde<sup>b</sup></b>
<b>Fullständigt svar</b>			
Fördröjd fas	71,3	61,6	< 0,001
Akut fas	83,5	80,3	Ej sign.
Hela fasen	68,6	57,8	< 0,001*
<b>Inga kräkningar</b>			
Akut fas	87,8	84,5	Ej sign.
Fördröjd fas	80,5	69,8	< 0,001*
Hela fasen	78,7	65,3	< 0,001*
<b>Inget signifikant illamående (max. VAS &lt; 25 på en skala från 0 till 100)</b>			
Akut fas	82,1	84,7	Ej sign.
Fördröjd fas	72,7	69,4	Ej sign.
Hela fasen	70,6	66,5	Ej sign.

<sup>a</sup> Det primära effektmåttet var fullständigt svar i den fördröjda fasen. Akut fas: 0 till 24 timmar efter AC- eller icke AC-behandling. Fördröjd fas: > 24 till 120 timmar efter AC- eller icke AC-behandling. Hela fasen: 0 till 120 timmar efter AC- eller icke AC-behandling.

<sup>b</sup> Ojusterade P-värden kommer från Cochran-Mantel-Haenszel-test, stratifierat efter kön.

Ej sign. = Ej signifikant (p > 0,05)

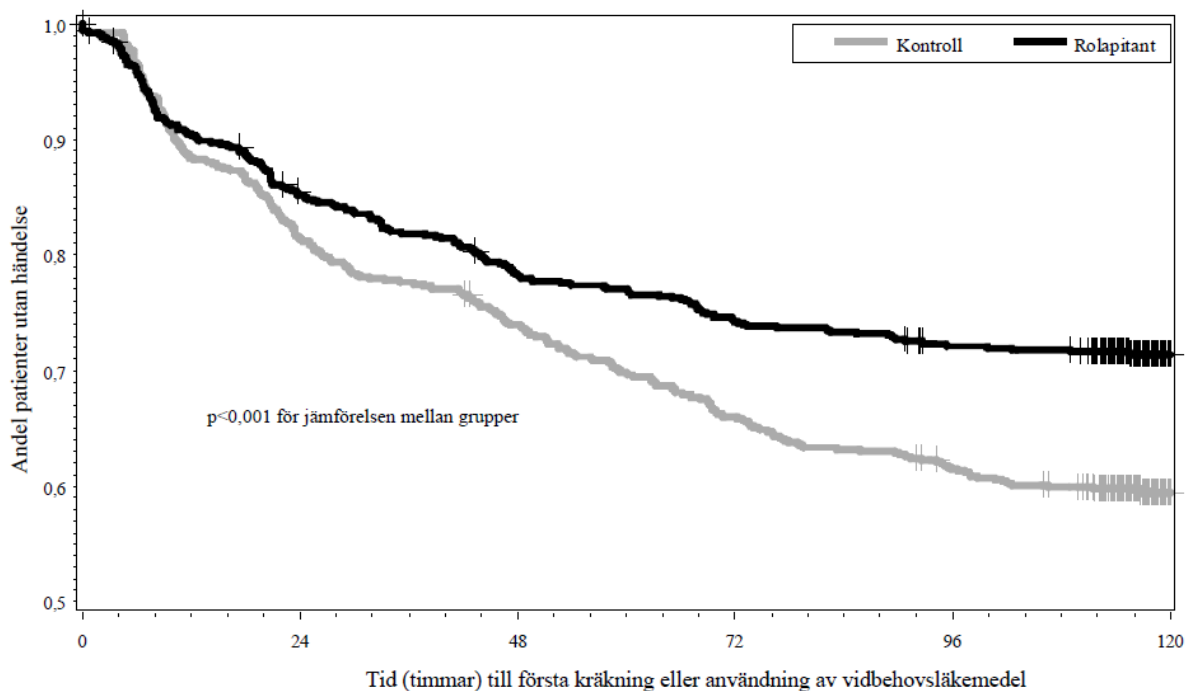
\* Ej sign. efter fördefinierad multiplicitetsjustering.

<b>Tabell 3: Andel patienter på AC- eller icke AC-baserad cytostatikabehandling som uppnår fullständigt svar</b>			
<b>Fullständigt svar</b>	<b>Rolapitant</b>	<b>Kontroll</b>	<b>P-värde<sup>a</sup></b>
<b>Icke AC</b>	<b>N = 322</b>	<b>N = 307</b>	
Fördröjd fas	76,1	63,8	< 0,001
Akut fas	90,7	84,4	0,016
Hela fasen	74,8	61,2	< 0,001
<b>AC</b>	<b>N = 344</b>	<b>N = 359</b>	
Fördröjd fas	66,9	59,6	0,047
Akut fas	76,7	76,9	Ej sign.
Hela fasen	62,8	54,9	0,033

<sup>a</sup> Ojusterade P-värden kommer från Cochran-Mantel-Haenszel-test.  
Ej sign. = Ej signifikant (p > 0,05)

Uppskattad tid till första kräkning eller användning av vidbehovsmedicinering hos patienter som genomgick MEC-behandling visas i Kaplan-Meier-kurvan i figur 2.

**Figur 2:** Kaplan-Meier-kurva för andel patienter utan kräkningar eller användning av vidbehovsmedicinering (Studie 3 – MEC)



Effekten av illamående och kräkningar på patienternas dagliga liv utvärderades med hjälp av FLIE (Functional Living Index–Emesis). Andelen patienter utan inverkan på det dagliga livet var högre i Varuby-gruppen än i kontrollgruppen (MEC: 73,2 % jämfört med 67,4 %; p = 0,027).

*Förlängningsstudie med flera cykler:* I varje studie hade patienterna möjlighet att fortsätta i en förlängningsstudie med flera cykler för upp till 5 ytterligare cykler av cytostatikabehandling och då få samma behandling som de tilldelats i cykel 1. På dag 6 och 8 efter inledning av cytostatikabehandling tillfrågades patienterna om de hade upplevt kräkningar, kvaljningar eller illamående som påverkade det dagliga livet. Den kränkingshämmande effekten av rolapitant upprätthölls under upprepade cykler för de patienter som fortsatte i varje cykel.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för rolapitant för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av akut och fördröjt illamående och kräkning som är förknippade med den första och efterföljande behandlingsomgångar med starkt emetogen cisplatinbaserad cancerbehandling och måttligt emetogen cancerbehandling (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Rolapitant uppvisar linjär farmakokinetik med exponering som ökar proportionellt till dosen. Rolapitant elimineras långsamt och medelvärde för dess terminala halveringstid är cirka 7 dagar. Rolapitant elimineras huvudsakligen genom levern/gallan, med viss mindre eliminering via njurarna. Rolapitant metaboliseras av CYP3A4, vilket leder till att den betydande, aktiva metaboliten M19 bildas. *In vitro*-studier tyder på att rolapitant inte hämmar CYP2E1.

### Absorption

Efter administrering av en engångsdos av 180 mg rolapitant på fastande mage till friska försökspersoner, var rolapitant mätbart i plasma mellan 30 minuter och den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) för rolapitant som uppnåddes efter ungefär 4 timmar och genomsnittlig  $C_{max}$  var 968 ng/ml (% CV: 28 %). Efter flera orala doser på 9 till 45 mg rolapitant en gång dagligen var ackumuleringen av rolapitant ungefär 5 gånger så stor.

De systemiska exponeringarna ( $C_{max}$  och AUC) för rolapitant ökade proportionellt till dosen då dosen av rolapitant ökades från 4,5 mg till 180 mg. Med en dosökning som var 4 gånger större än den rekommenderade kliniska dosen på 180 mg, ökade  $C_{max}$  och AUC för rolapitant 3,1 respektive 3,7 gånger.

Den absoluta biotillgängligheten för rolapitant är cirka 100 %, vilket tyder på en minimal effekt av första passagen.

Samtidigt intag av en måltid med högt fettinnehåll hade ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken för rolapitant efter att 180 mg rolapitant hade administrerats.

### Distribution

Rolapitant var i hög grad proteinbundet till human plasma (99,8 %). Den skenbara distributionsvolymen (Vd/F) var 460 liter för friska försökspersoner, vilket tyder på att rolapitant har en stor vävnadsdistribution. I en populationsfarmakokinetisk analys av rolapitant var Vd/F 387 liter för cancerpatienter.

### Metabolism

Rolapitant metaboliseras av CYP3A4, vilket leder till att den betydande, aktiva metaboliten M19 bildas (C4-pyrrolidin-hydroxylerad rolapitant). I en massbalansstudie var metaboliten M19 den främsta metaboliten i omlopp. Bildningen av M19 var signifikant fördröjd med ett medianvärde för  $t_{max}$  på 120 timmar (intervall: 24–168 timmar) och den genomsnittliga halveringstiden för M19 var 158 timmar. Exponeringsförhållandet av M19 för rolapitant var cirka 50 % i plasma.

### Eliminering

Efter orala engångsdoser (4,5 till 180 mg) av rolapitant var medelvärdet för rolapitants halveringstid ( $t_{1/2}$ ) mellan 169 och 183 timmar (ungefär 7 dagar) och var oberoende av dos. I en populationsfarmakokinetisk analys var skenbar total clearance (CL/F) för rolapitant 0,96 liter/timme hos cancerpatienter.

Rolapitant elimineras främst genom levern/gallan. Efter administrering av en oral engångsdos på 180 mg [ $^{14}C$ ]-rolapitant, återfanns i genomsnitt 14,2 % (intervall 9 % till 20 %) och 73 % (intervall

52 % till 89 %) av dosen i urin respektive avföring under 6 veckor. I de poolade prover som samlades in under 2 veckor återfanns 8,3 % av dosen i urin främst som metaboliter, och 37,8 % av dosen återfanns i avföring främst som oförändrad rolapitant. Varken oförändrad rolapitant eller M19 påträffades i de poolade urinproverna. Övriga enzymer som metaboliserar läkemedel (och transportörer av läkemedel), förutom CYP3A4, och som har en roll i elimineringen av rolapitant via levern/gallan är ännu oklara.

### Farmakokinetik hos särskilda populationer

#### *Ålder, kön och etnicitet*

Populationsspecifika farmakokinetiska analyser tyder på att ålder, kön och etnicitet inte har någon signifikant inverkan på farmakokinetiken för Varuby. Det finns begränsat med data för patienter som är 75 år och äldre.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter administrering av en engångsdos på 180 mg rolapitant till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A), var farmakokinetiken för rolapitant jämförbar med den hos friska försökspersoner. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass B), var genomsnittligt  $C_{max}$  25 % lägre medan genomsnittligt AUC för rolapitant var likartat med värdet för friska försökspersoner. Medianvärdet för  $t_{max}$  för M19 var fördröjt till 204 timmar hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämfört med 168 timmar hos friska försökspersoner. Farmakokinetiken för Varuby har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C).

#### *Nedsatt njurfunktion*

I populationsspecifika farmakokinetiska analyser uppvisade kreatininclearance (CLcr) vid baslinjen ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för rolapitant hos cancerpatienter med lindrigt (CLcr: 60 till 90 ml/min) eller måttligt (CLcr: 30 till 60 ml/min) nedsatt njurfunktion jämfört med cancerpatienter med normal njurfunktion. Det finns inte tillräckligt med information för att utvärdera effekten vid allvarligt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiken för Varuby har inte studerats hos patienter med njursjukdom i terminalfas som behöver hemodialys.

### Förhållande mellan koncentration och effekt

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

En positronemissionstomografistudie (PET-undersökning) av rolapitant på människa visade att rolapitant passerar blod-hjärnbarriären och binder till NK<sub>1</sub>-receptorer i hjärnan. En dosberoende ökning av genomsnittlig NK<sub>1</sub>-receptorbindning observerades i dosintervallet 4,5 mg till 180 mg rolapitant. Vid plasmakoncentrationer av rolapitant på > 15 ng/ml och 348 ng/ml var NK<sub>1</sub>-receptorbindningen i hjärnbarken cirka > 50 % respektive 90 %. Vid 180 mg-dosen av rolapitant var den genomsnittliga NK<sub>1</sub>-receptorbindningen i hjärnbarken över 90 % under minst 120 timmar.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, teratogenicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Mekanismen för den avsevärda skillnad i halveringstid som observerats för råttor och apa (6–8 timmar) respektive människa (7 dagar) är oklar.

Rolapitant har testats i upp till 26 veckor långa toxicitetsstudier med upprepad oral dos, och lever, sköldkörtel, njurar, bitestiklar och livmoder identifierades som målorgan. I en tre månader lång studie på råttor observerades kloniska kramper hos ett enda djur vid 125 mg/kg/dag (ungefär 6 gånger mer än den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytan). I den en månad långa studien på apa observerades krampanfall vid 60 mg/kg/dag (ungefär 5,8 gånger mer än den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytan). Relevansen för krampanfall för människa är okänd.

I en studie av fertilitet och tidig fosterutveckling hos honråttor orsakade rolapitanthydroklorid vid en oral dos motsvarande 9 mg/kg per dag som fri bas (ungefär 0,5 gånger den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytta) en tillfälligt minskad kroppsviktökning hos dräktiga djur och ökad incidens av misslyckad implantation (både före och efter implantationstillfället). Vid en dos motsvarande 4,5 mg/kg per dag som fri bas (ungefär 0,2 gånger den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytta) observerades ett minskat antal gulkroppar och implantationsställen.

I en råttstudie av fosterutveckling och postnatal utveckling var maternell toxicitet uppenbar baserat på mortalitet/döende tillstånd, reducerad kroppsvikt och minskat födointag, förlust av hela kullen, utdragen förlossning, förkortad dräktighet och ett ökat antal misslyckade implantationsställen vid en dos motsvarande 22,5 mg/kg per dag som fri bas (ungefär 1,2 gånger den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytta). Effekterna på avkomman vid denna dos var bland annat minskad postnatal överlevnad, minskad kroppsvikt och långsam ökning av kroppsvikten, vilka kan vara relaterade till den maternella toxicitet som observerats. Vid en maternell dos motsvarande 9 mg/kg per dag av rolapitant som fri bas (ungefär 0,5 gånger den rekommenderade dosen för människa baserat på kroppsytta) observerades försämrat minne hos ungar av honkön i ett labyrinttest och minskad kroppsvikt hos ungarna.

Baserat på miljöriskbedömningen anses rolapitant vara mycket långlivat, bioackumulerande och ej lätt biologiskt nedbrytbart.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tabletthinnehåll

Laktosmonohydrat  
Pregelatiniserad stärkelse  
Mikrokristallin cellulosa (E 460)  
Povidon (K-30)  
Kroskarmellosnatrium  
Kolloidal kiseldioxid  
Magnesiumstearat

#### Tablettdragering

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol  
Talk  
Indigokarmin (E 132)  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning med två tabletter i varje med folie av polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen/aluminium.  
Förpackningsstorlek: 2 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1180/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 april 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**Plånboksförpackningar som var och en innehåller 2 filmdragerade tabletter – MED BLUE BOX**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Varuby 90 mg filmdragerade tabletter  
Rolapitant

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 90 mg rolapitant.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

2 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Engångsdos = 2 tabletter

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1180/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

VARUBY

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Varuby 90 mg tabletter  
Rolapitant

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

TESARO Bio Netherlands B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till patienten

### Varuby 90 mg filmdragerade tabletter rolapitant

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Varuby är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Varuby
3. Hur du tar Varuby
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Varuby ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Varuby är och vad det används för**

##### **Vad Varuby är**

Varuby innehåller den aktiva substansen rolapitant.

##### **Vad Varuby används för**

Varuby används för att förhindra illamående och kräkningar hos vuxna cancerpatienter medan de får cancerbehandling i form av kemoterapi.

##### **Hur Varuby fungerar**

Kemoterapi kan göra att ”substans P” utsöndras i kroppen.

Substans P binder till nervceller i det område i hjärnan som kontrollerar illamående och kan få dig att må illa eller kräkas. Rolapitant, den aktiva substansen i Varuby, hindrar substans P från att binda till dessa nervceller, vilket förebygger illamående och kräkning.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Varuby**

##### **Ta inte Varuby**

- om du är allergisk mot rolapitant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du tar växtbaserade läkemedel med johannesört (*Hypericum perforatum*) som används för att behandla lätt nedstämdhet (se avsnitt 2 under ”Andra läkemedel och Varuby”).

Om du är osäker kan du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel om

- du har allvarliga lever- eller njurproblem
- du behöver ta vissa andra läkemedel som kan minska effekten av Varuby, bland annat följande:

- rifampicin, som används för att behandla tuberkulos och andra infektioner
- karbamazepin, som används för att behandla epilepsi och nervsmärta
- fenobarbital, som används för att behandla epilepsi
- enzalutamid, som används för att behandla prostatacancer
- fenytoin, som används för att behandla epilepsi
- efavirenz, som används för att behandla humant immunbristvirus (hiv)
- rifabutin, som används för att behandla tuberkulos och andra infektioner
- andra läkemedel som innehåller en NK<sub>1</sub>-antagonist, t.ex. aprepitant och en kombination av netupitant och palonosetronhydroklorid (för att förebygga illamående och kräkningar i samband med kemoterapi) (se avsnitt 2 under "Andra läkemedel och Varuby").

### **Barn och ungdomar**

Varuby ska inte tas av barn och ungdomar under 18 år eftersom inga studier har gjorts på dessa grupper.

### **Andra läkemedel och Varuby**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Varuby kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Dessa innefattar:

- propafenon (för behandling av ojämn eller onormal hjärtrytm)
- tamoxifen (för behandling av bröstcancer)
- metoprolol (för behandling av högt blodtryck och hjärtsjukdomar)
- tioridazin (för behandling av psykiska sjukdomar som schizofreni)
- pimozid (för behandling av psykiska sjukdomar som schizofreni)
- morfin (för behandling av måttlig till svår smärta)
- metotrexat (för behandling av cancer, psoriasis och ledgångsreumatism)
- irinotekan (för behandling av cancer)
- topotekan (för behandling av cancer)
- mitoxantron (för behandling av cancer)
- sulfasalazin (för behandling av tarmsjukdom och ledgångsreumatism)
- doxorubicin (används i kemoterapi)
- bendamustin (för behandling av leukemi)
- digoxin (för behandling av hjärtsjukdomar)
- dabigatran (för att förebygga blodproppar)
- kolkicin (för behandling av gikt)
- s.k. statiner, inklusive atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin och simvastatin, som används för behandling av höga lipidnivåer (t.ex. kolesterol) i blodet
- bosentan (för behandling av högt blodtryck i lungartären)
- fexofenadin (för behandling av allergiska symtom).

### **Graviditet och amning**

Det finns ingen information om eventuella effekter av det här läkemedlet om det tas i samband med graviditet. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är okänt om Varuby återfinns i bröstmjolk och därför rekommenderas inte amning vid behandling med detta läkemedel. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du ammar eller planerar att amma innan du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Varuby har mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Du kan känna dig yr och trött efter att du har tagit det här läkemedlet. Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om detta inträffar.

### **Varuby innehåller laktos**

Varje dos (två tableter) innehåller 230 mg laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

### 3. Hur du tar Varuby

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

#### Hur mycket läkemedel som ska tas

- Rekommenderad dos är 180 mg (två tabletter à 90 mg). Svälj tabletterna hela med lite vatten.
- Ta tabletterna inom 2 timmar innan du påbörjar din behandlingsomgång med kemoterapi.
- Varuby kan tas i samband med måltid men det är inte nödvändigt.

Varuby tas före kemoterapi för att förhindra illamående och kräkningar. Ta inte detta läkemedel dagarna efter att du har fått kemoterapi, såvida du inte ska genomgå ytterligare en behandlingsomgång med kemoterapi. Ta inte Varuby mer än en gång varannan vecka.

#### Om du har tagit för stor mängd av Varuby

Den vanliga dosen är 2 tabletter. Kontakta omedelbart din läkare om du tror att du kan ha tagit mer än du skulle.

#### Om du har glömt att ta Varuby

Kontakta omedelbart din läkare om du har glömt att ta din dos.

#### Om du slutar att ta Varuby

Varuby tas för att förhindra illamående och kräkningar i samband med kemoterapi. Om du inte vill ta detta läkemedel bör du diskutera det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får någon av nedanstående biverkningar.

#### Allvarliga biverkningar:

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

Om du får symtom på en allergisk reaktion, till exempel andnöd, svullnad i läppar eller tunga eller smaksinnesförändringar, svullnader i hud eller vävnad eller plötsliga hudutslag och feber, eller snabbare hjärtslag, ska du **informera läkare eller sjuksköterska omedelbart**. De kommer att ge dig nödvändig behandling.

#### Andra biverkningar:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- huvudvärk
- förstoppning
- trötthet.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- ömma eller smärtande muskler
- yrsel, koncentrationssvårigheter, brist på energi, sömnhet (somnolens) eller svårt att somna (insomni)

- magbesvär såsom obehagskänsla, uppsvälldhet, illamående, värk, matsmältningsbesvär och diarré
- lågt antal vita blodkroppar som bekämpar infektioner – påvisas med hjälp av blodprov
- infektion i munnen
- munsår
- nedsatt aptit
- hicka
- svaghet.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- jästsvampinfektion i munnen (muntorsk) eller huden
- minskat antal blodplättar – påvisas med hjälp av blodprov
- ökad risk för blödning
- minskat antal av vita blodkroppar som bekämpar infektioner – påvisas med hjälp av blodprov
- uttorkning
- låga magnesiumnivåer i blodet – påvisas med hjälp av blodprov
- känslor av oro eller rädsla, rastlöshet
- tandgnissling
- balanssvårigheter
- rörelsesvårigheter
- svimning eller svimningskänsla
- partiell hörselnedsättning
- ringningar i öronen
- dimsyn
- ökad hjärtfrekvens
- magbesvär
- förändrade avföringsvanor
- muntorrhet
- sura uppstötningar eller halsbränna
- kväljningar eller kräkningskänsla
- högt blodtryck
- håravfall
- akneliknande hudutslag
- torr hud
- ledvärk
- ryggont
- muskelsvaghet
- muskelsvaghet, ömma muskler eller muskelsmärta och i synnerhet om du samtidigt känner dig sjuk, har hög feber eller har mörk urin. Dessa symtom kan orsakas av onormalt muskelsönderfall (ett tillstånd som kallas rabdomyolys).
- svårigheter att gå.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Varuby ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”Utg.dat.” eller efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Vad Varuby innehåller

Den aktiva substansen är rolapitant. Varje tablett innehåller 90 mg rolapitant.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettens kärna: laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under ”Varuby innehåller laktos”), pregelatiniserad stärkelse, mikrokristallin cellulosa (E460), povidon (K-30), kroskarmellosnatrium, kolloidal kiseldioxid och magnesiumstearat.
- Filmdragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol, talk, indigokarmin (E132) och polysorbit 80.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tabletterna är blåa och märkta med T0101 på ena sidan och 100 på den andra.

Förpackningsstorlek med 2 tabletter i varje blister i en blisterförpackning med folie av polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen/aluminium.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България


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

### Luxembourg/Luxemburg


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

**Česká republika**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Danmark**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +45 787 74077**Deutschland**


TESARO Bio GERMANY GmbH

 +49 308 8789661**Eesti**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Ελλάδα**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**España**


TESARO Bio Spain S.L.U

 +34 911 147439**France**


TESARO Bio France SAS

 +33 176 728915**Hrvatska**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Ireland**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Ísland**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Italia**


TESARO Bio Italy S.r.l.

 +39 068 7501295**Κύπρος**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Latvija**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Magyarország**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Malta**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Nederland**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +31 207 091042**Norge**



TESARO Bio Netherlands B.V.

 +47 219 39680**Österreich**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +43 192 86528**Polska**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Portugal**TESARO BIO SPAIN S.L.U.,  
SUCURSAL EM PORTUGAL +351 211 143976**România**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Slovenija**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Slovenská republika**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100**Suomi/Finland**


TESARO Bio Netherlands B.V.

 +358 974 790114**Sverige**

TESARO Bio Sweden AB

 +46 850 619678**United Kingdom**

TESARO Bio Netherlands B.V.

 +44 330 3328100

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>