

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 1,2 mg soijalesitiiniä.

Yksi kapseli sisältää 1,8 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia, pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja ”100”.

Ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia, pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja ”150”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vargatef on tarkoitettu yhdessä dosetakselin kanssa paikallisesti levinneen, metastasoituneen tai paikallisesti uusiutuneen, histologialtaan adenokarsinoomatyypin ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vargatef-hoidon aloituksesta ja hoidon seurannasta tulee vastata lääkärin, jolla on kokemusta syöpähoidoista.

#### Annostus

Nintedanibin suositeltu annos on 200 mg kahdesti vuorokaudessa. Annokset otetaan noin 12 tunnin välein vakioannoksen 21 päivää kestävästä dosetakselihoitajakson päivinä 2–21.

Vargatef-annosta ei saa ottaa samana päivänä solunsalpaaja dosetakselin kanssa (= päivä 1). Jos nintedanibiannos jää väliin, hoitoa jatketaan suositellulla annoksella tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Yksilöllistä nintedanibivuorokausiannosta ei saa nostaa suositeltua annosta suuremmaksi väliin jääneiden annosten korvaamiseksi. Suositeltua 400 mg:n enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Potilaat voivat jatkaa nintedanibihoitoa dosetakselihoiton päättymisen jälkeen niin pitkään kuin kliinistä hyötyä on havaittavissa tai kunnes esiintyy ei-hyvaksyttävää toksisuutta.

Dosetakselin annostus, antotapa ja annosmuutokset, ks. dosetakselin valmistetiedot.

#### Annosmuutokset

Haittavaikutusten hoidossa (ks. taulukot 1 ja 2) ensimmäinen toimenpide on nintedanibihoiton keskeyttäminen väliaikaisesti, kunnes kyseinen haittavaikutus on lievittänyt niin, että hoitoa voidaan jatkaa (haittavaikutus lievittänyt asteelle 1 tai lähtötasolle).

Nintedanibihoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella. Annosta on suositeltavaa pienentää vuorokaudessa 100 mg kerrallaan (eli 50 mg pienennys/antokerta) yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella kuten taulukossa 1 ja taulukossa 2 on kuvattu.

Jos yhtä tai useampaa haittavaikutusta esiintyy edelleen eli potilas ei siedä 100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa, Vargatef-hoito pitää lopettaa pysyvästi. Jos aspartaattiaminotransferaasi- tai alaniiniaminotransferaasiarvot (ASAT/ALAT) kohoavat  $> 3$  x viitealueen ylärajan [ULN] samalla kun kokonaisbilirubiini  $\geq 2$  x ULN ja alkalinen fosfataasi (AFOS)  $< 2$  x ULN; ks. taulukko 2, Vargatef-hoito pitää keskeyttää. Ellei havainnoille löydetä muuta selitystä, Vargatef-hoito pitää lopettaa pysyvästi (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 1: Suositellut Vargatef-valmisteen (nintedanibi) annosmuutokset ripulin, oksentelun ja muiden ei-hematologisten tai hematologisten haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus (CTCAE*)	Annosmuutos
Ripuli $\geq$ aste 2 yli 7 peräkkäisen päivän ajan ripulihoidosta huolimatta <b>TAI</b> Ripuli $\geq$ aste 3 ripulihoidosta huolimatta	Kun hoito on väliaikaisesti keskeytetty ja haittavaikutukset ovat lievittyneet asteelle 1 tai lähtötasolle, annosta lasketaan 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja – jos annosta tarvitsee laskea toistamiseen – 150 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.
Oksentelu $\geq$ aste 2 <b>JA/TAI</b> Pahoinvointi $\geq$ aste 3 antiemeettisestä hoidosta huolimatta	
Muu ei-hematologinen tai hematologinen haittavaikutus, jonka aste $\geq 3$	

\*CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Taulukko 2: Suositellut Vargatef-valmisteen (nintedanibi) annosmuutokset ASAT- ja/tai ALAT-arvojen ja bilirubiinin kohoamisen yhteydessä

ASAT-, ALAT- ja bilirubiiniarvon kohoaminen	Annosmuutos
ASAT- ja/tai ALAT-arvon kohoaminen $> 2,5$ x ULN samalla kun kokonaisbilirubiiniarvo kohoaa $\geq 1,5$ x ULN <b>TAI</b> ASAT- ja/tai ALAT-arvon kohoaminen $> 5$ x ULN	Kun hoito on keskeytetty ja transaminaasiarvot ovat palautuneet tasolle $\leq 2,5$ x ULN, samalla kun bilirubiiniarvo on palannut normaaliksi, annosta lasketaan 200 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ja – jos annosta tarvitsee laskea toistamiseen – 150 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.
ASAT- ja/tai ALAT-arvon kohoaminen $> 3$ x ULN samalla kun kokonaisbilirubiiniarvo kohoaa $\geq 2$ x ULN ja AFOS $< 2$ x ULN	Ellei havainnoille löydetä muuta selitystä, Vargatef-hoito pitää lopettaa pysyvästi

ASAT: Aspartaattiaminotransferaasi; ALAT: Alaniiniaminotransferaasi

AFOS: Alkalinen fosfataasi; ULN: Viitealueen yläraja

### Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Vargatef-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden kohdalla ei havaittu yleisesti ottaen eroja lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa. Keskeisessä tutkimuksessa (tutkimus 1199.13) 85 potilasta (12,9 % potilaista, joiden kasvain oli histologiselta tyypiltään adenokarsinooma) oli 70-vuotiaita tai tätä vanhempia (iän mediaani: 72 v, iän vaihteluväli: 70–80 v) (ks. kohta 5.1).

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän perusteella (ks. kohta 5.2).

#### *Etninen tausta ja kehonpaino*

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella Vargatef-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen *a priori* (ks. kohta 5.2). Mustaihoisten ja afroamerikkalaisten potilaiden osalta turvallisuustietoa on rajoitetusti.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Nintedanibin kerta-annoksesta alle 1 % erittyy munuaisten kautta (ks. kohta 5.2). Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nintedanibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Nintedanibi eliminoiduu pääasiassa erittymällä sappeen/ulosteeseen (> 90 %). Altistus kasvaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A, Child Pugh B, ks. kohta 5.2). Kliinisten tietojen perusteella aloitusannostusta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A). Saatavilla oleva yhdeksään potilaaseen perustuva rajallinen turvallisuustieto keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh B) ei riitä tämän potilasryhmän kuvaamiseen. Nintedanibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh C). Keskivaikeaa (Child Pugh B) ja vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa Vargatef-valmisteella ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### Antotapa

Vargatef-kapselit otetaan suun kautta, mieluiten aterian yhteydessä, ja ne niellään kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Maha-suolikanavan häiriöt

Ripuli oli yleisimmin raportoitu maha-suolikanavan häiritsevä vaikutus ja sitä esiintyi ajallisesti lähellä dosetakselin antoajankohtaa (ks. kohta 4.8). Kliinisessä LUME-Lung 1 -tutkimuksessa (ks. kohta 5.1), valtaosalla potilaista esiintyi lievää tai kohtalaista ripulia.

Nintedanibin myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu vakavista, nestehukkaan ja elektrolyyttihäiriöihin johtaneista ripulitapauksista. Ripuli on hoidettava heti ensimerkkien ilmaannuttua riittävällä nesteytyksellä ja ripulilääkkeillä, esimerkiksi loperamidilla, ja oireet saattavat vaatia Vargatef-hoidon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.2).

Pahoinvointi ja oksentelu, vakavuudeltaan useimmiten lievä tai kohtalainen, olivat usein raportoituja maha-suolikanavan häiritseviä vaikutuksia (ks. kohta 4.8). Vargatef-hoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen (ks. kohta 4.2) voi olla välttämätöntä asianmukaisesta tukihoitosta huolimatta. Pahoinvoinnin ja oksentelun tukihoitoin voi kuulua lääkevalmisteet, joilla on antiemeettisiä ominaisuuksia, esim. glukokortikoidit, antihistamiinit tai 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonistit, ja riittävä nesteytys.

Jos potilaalla on nestehukka, elektrolyyttien anto ja nesteytys ovat tarpeen. Plasman elektrolyyttipitoisuutta on seurattava, jos merkityksellisiä maha-suolikanavan häiritseviä tapahtumia ilmenee. Vargatef-hoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

#### Neutropenia ja sepsis

Vargatef-valmisteen ja dosetakselin yhdistelmää saaneilla potilailla havaittiin useammin asteen  $\geq 3$  (CTCAE-häiritsevä luokitus) neutropeniaa kuin pelkkää dosetakselia saaneilla. Myöhempiä komplikaatioita kuten sepsistä ja kuumeista neutropeniaa on havaittu.

Verenkuvaa on seurattava hoidon aikana, erityisesti dosetakselia sisältävän yhdistelmähoidon aikana. Jos potilas saa nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmää, täydellistä verenkuvaa on seurattava tiheästi kunkin hoitosyklin alussa ja veriarvojen ollessa matalimmillaan, sekä viimeisen yhdistelmähoidojakson jälkeen, silloin kun se on kliinisesti aiheellista.

#### Maksan toiminta

Koska altistus kasvaa, häiritsevien tapahtumien riski saattaa kasvaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A, ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Turvallisuustietoa on saatavilla rajoitetusti yhdeksästä maksasyöpä- ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavasta potilaasta (Child Pugh B). Vaikka näillä potilailla ei raportoitu odottamattomista turvallisuuteen liittyvistä havainnoista, tietoa ei ole riittävästi keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaita koskevan hoitosuosituksen laatimiseksi. Nintedanibin tehoa ei ole tutkittu keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh B). Nintedanibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh C). Vargatef-valmistetta ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Nintedanibihoitoon yhteydessä on todettu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien vaikea kuolemaan johtanut maksavaurio. Maksaentsyymipitoisuuksien (ALAT, ASAT, AFOS, glutamyyliaminiotransferaasi (GT)) ja bilirubiinipitoisuuden nousut olivat useimmissa tapauksissa palautuvia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Transaminaasi-, AFOS- ja bilirubiiniarvot on tutkittava ennen yhdistelmähoidon aloittamista Vargatef- ja dosetakselivalmisteella. Arvoja pitää seurata hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan tai määräajoin hoidon aikana, eli yhdistelmävaiheessa dosetakselin kanssa kunkin hoitojakson alussa ja kuukausittain, jos Vargatef-hoitoa jatketaan monoterapiana dosetakselihoitoon päättämisen jälkeen.

Vargatef-hoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen voi olla välttämätöntä, jos maksa-arvoissa havaitaan merkityksellistä kohoamista (ks. kohta 4.2). Maksaentsyymipitoisuuksien kohoamisen muut syyt on tutkittava ja tarvittaessa on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Jos maksa-arvoissa havaitaan tiettyjä muutoksia (ASAT/ALAT  $> 3 \times \text{ULN}$ ; kokonaisbilirubiini  $\geq 2 \times \text{ULN}$  ja AFOS  $< 2 \times \text{ULN}$ ), Vargatef-hoito pitää keskeyttää. Ellei muutoksille löydetä muuta selitystä, Vargatef-hoito pitää lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden kehonpaino on pieni ( $< 65 \text{ kg}$ ), aasialaisilla potilailla ja naispotilailla on suurempi maksaentsyymipitoisuuksien kohoamisen riski. Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa potilaan ikään, mikä saattaa myös lisätä maksaentsyymipitoisuuksien kohoamisen riskiä (ks. kohta 5.2). Tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on näitä riskitekijöitä.

### Munuaisten toiminta

Nintedanibin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toimintahäiriötä/vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava nintedanibihoidon aikana, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä niihin potilaisiin, joilla on munuaisten toimintahäiriön/vajaatoiminnan riskitekijöitä. Hoidon mukauttamista on harkittava, jos potilaalla ilmenee munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset).

### Verenvuoto

VEGFR:n estoon voi liittyä kohonnut verenvuotoriski. Kliinisessä Vargatef-tutkimuksessa (LUME-Lung 1; ks. kohta 5.1) verenvuotojen yleisyys oli kummassakin hoitoryhmässä samaa luokkaa (ks. kohta 4.8). Lievä tai kohtalainen nenäverenvuoto oli yleisin verenvuototapahtuma. Suurin osa kuolemaan johtaneista verenvuototapahtumista liittyi kasvaimeen. Hengitysteiden ja kuolemaan johtaneiden verenvuotojen suhteen hoitoryhmien välillä ei ollut eroa eikä aivojensisäisiä verenvuotoja raportoitu lainkaan.

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin keuhkoverenvuoto (> 2,5 ml punaista verta), ja potilaat, joilla oli sentraalisesti sijaitseva kasvain ja radiologista näyttöä suurten verisuonien paikallisesta invaasiosta tai radiologista näyttöä onteloiden kasvaimista tai nekroottisista kasvaimista. Siksi Vargatef-valmistetta ei suositella näille potilaille.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu sekä vakavista, toisinaan kuolemaan johtaneista, että ei-vakavista verenvuototapauksista (sekä potilailla, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai muita mahdollisesti verenvuotoa aiheuttavia lääkkeitä, että potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkkeitä) (tiedot kliinisistä tutkimuksista, ks. myös ”Terapeuttinen antikoagulaatio” alla). Jos verenvuotoa esiintyy, on kliinisen arvion perusteella harkittava annoksen muuttamista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. kohta 4.2). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut verenvuototapahtumat sisältävät mm. mahasuolikanavan, hengitysteiden ja keskushermoston elinten verenvuotoja, joista yleisin oli hengitysteiden vuoto.

### Terapeuttinen antikoagulaatio

Kliinisiin tutkimuksiin perustuvaa tietoa ei ole saatavilla potilaista, joilla on perinnöllinen verenvuotoalttius, eikä potilaista, jotka saavat täysiannoksista antikoagulaatiohoitoa ennen Vargatef-hoidon aloittamista (myyntiluvan myöntämisen jälkeinen seuranta, ks. ”Verenvuoto” edellä). Verenvuotojen ei havaittu lisääntyneen potilailla, jotka saivat pitkäaikaista, pieniannoksista pienimolekyylisiä hepariinihoitoa tai asetyylisalisyylihappohoitoa. Potilaat, joille kehittyi tromboembolisia tapahtumia hoidon aikana ja jotka tarvitsivat antikoagulaatiohoitoa, saivat jatkaa Vargatef-hoitoa, eikä heillä havaittu verenvuototapahtumien lisääntymistä. Samanaikaista antikoagulaatiohoitoa kuten varfariinia tai fenprokumonia saavia potilaita on seurattava säännöllisesti protrombiiniajan ja INR-arvon muutosten ja kliinisten verenvuotoepisodien varalta.

### Aivometastaasit

#### *Stabiilit aivometastaasit*

Aivoverenvuotojen ei havaittu lisääntyneen potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin riittävää hoitoa aivometastaaseihin, jotka olivat olleet stabiileja  $\geq 4$  viikon ajan ennen Vargatef-hoidon aloittamista. Näitä potilaita on kuitenkin seurattava tarkasti aivoverenvuotoon viittaavien merkkien ja oireiden varalta.

#### *Aktiiviset aivometastaasit*

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivisia aivometastaaseja, eikä Vargatef-hoitoa suositella näille potilaille.

### Tromboemboliset laskimotapahtumat

Vargatef-hoitoa saavilla potilailla on kohonnut tromboembolisten laskimotapahtumien, myös syvien laskimotukosten, riski. Potilaita on seurattava tarkasti tromboembolisten tapahtumien varalta. Vargatef-hoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu henkeä uhkaava tromboembolinen laskimotapahtuma.

### Tromboemboliset valtimotapahtumat

Vaiheen 3 tutkimuksessa 1199.13 (LUME-Lung 1) kahden hoitoryhmän tromboembolisten valtimotapahtumien yleisyys oli samaa luokkaa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin sydäninfarkti tai aivohalvaus. Tromboembolisten valtimotapahtumien yleisyyden havaittiin kuitenkin lisääntyneen potilailla, joilla oli idiopaattinen keuhkofibroosi ja jotka saivat nintedanibimonoterapiaa. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on suurentunut kardiovaskulaarinen riski, mukaan lukien tiedossa oleva sepelvaltimotauti. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy akuutin sydänlihaskemian merkkejä tai oireita.

### Maha-suolikanavan perforaatiot

Maha-suolikanavan perforaatioiden yleisyys oli samaa luokkaa kliinisen tutkimuksen hoitoryhmissä. Vaikutusmekanismin perusteella Vargatef-hoitoa saavilla potilailla saattaa kuitenkin olla suurentunut maha-suolikanavan perforaatioiden riski. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu maha-suolikanavan perforaatiotapauksia, joista jotkut johtivat kuolemaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalle on tehty aiemmin vatsan alueen leikkaus tai potilaalla on ollut äskettäin ontton elimen perforaatio. Näin ollen Vargatef-hoidon saa aloittaa suuren leikkauksen jälkeen aikaisintaan 4 viikon kuluttua. Vargatef-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio.

### Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Nintedanibi saattaa vaikutusmekanisminsa takia heikentää haavojen paranemista. LUME-Lung 1 -tutkimuksessa haavojen paranemisen heikentymisen ei havaittu lisääntyneen. Erityisiä tutkimuksia nintedanibin vaikutuksesta haavan paranemiseen ei tehty. Vargatef-hoito voidaan siksi aloittaa tai hoitoa voidaan jatkaa (jos se on keskeytetty leikkaustoimenpiteen vuoksi) ainoastaan, kun haavojen on kliinisen arvion perusteella todettu parantuneen riittäväällä tavalla.

### Vaikutus QT-aikaan

Nintedanibin ei havaittu pidentävän QT-aikaa kliinisessä tutkimusohjelmassa (ks. kohta 5.1). Koska useilla muilla tyrosiinikinaasin estäjillä tiedetään olevan vaikutusta QT-aikaan, varovaisuutta on noudatettava annettaessa nintedanibia potilaille, joilla QTc-aika saattaa pidentyä.

### Allerginen reaktio

Soijaa sisältävien ravintovalmisteiden tiedetään aiheuttavan soija-allergisille henkilöille allergisia reaktioita, mukaan lukien vakavaa anafylaksiaa. Maapähkinäproteiinille allergisilla henkilöillä soijavalmisteiden aiheuttamien vaikeiden reaktioiden riski on suurentunut.

### Erityisryhmät

Tutkimuksessa 1199.13 (LUME-Lung 1) vakavia haittavaikutuksia esiintyi useammin nintedanibia ja dosetakselia saaneilla potilailla, joiden kehonpaino oli alle 50 kg, kuin potilailla, joiden kehonpaino oli 50 kg tai tätä suurempi; alle 50 kiloa painavien potilaiden lukumäärä oli kuitenkin pieni. Tarkka seuranta on siksi suositeltavaa, jos potilas painaa vähemmän kuin 50 kg.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### P-glykoproteiini (P-gp)

Nintedanibi on P-gp:n substraatti (ks. kohta 5.2). Anto yhdessä voimakkaan P-gp:n estäjän ketokonatsolin kanssa lisäsi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 1,61-kertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvon perusteella 1,83-kertaiseksi erityisessä lääkkeiden yhteisvaikutuksia arvioineessa tutkimuksessa. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa voimakkaan P-gp:n indusoijan rifampisiinin samanaikainen käyttö vähensi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 50,3 %:iin ja  $C_{max}$ -arvon perusteella 60,3 %:iin pelkkään nintedanibiin verrattuna. Jos voimakkaita P-gp:n estäjiä (esim. ketokonatsolia tai erytromysiiniä) annetaan samanaikaisesti nintedanibin kanssa, nintedanibialtistus saattaa kasvaa. Tällaisissa tapauksissa potilasta on seurattava tarkasti nintedanibin siedettävyyden suhteen. Vargatef-

hoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen voi olla välttämätöntä haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat P-gp:n indusoijat (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää nintedanibialtistusta. Nintedanibin samanaikaista antoa on harkittava tarkoin.

#### CYP-entsyymit

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti. Nintedanibi ja sen metaboliitit, vapaa happo-osa BIBF 1202 ja sen glukuronidimuoto BIBF 1202 -glukuronidi, eivät estäneet eivätkä indusoineet CYP-entsyymejä prekliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Näin ollen nintedanibin ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutusten todennäköisyys CYP-metabolian perusteella on pieni.

#### Samanaikainen anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nintedanibin samanaikainen anto dosetakselin kanssa (75 mg/m<sup>2</sup>) ei muuttanut merkittävästi kummankaan lääkevalmisteen farmakokinetiikkaa.

Nintedanibin mahdollisia yhteisvaikutuksia hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei tutkittu.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Nintedanibi voi aiheuttaa haittaa ihmisen sikiölle (ks. kohta 5.3). Vargatef-hoitoa saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta hoidon aikana ja käyttämään riittävää ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Vargatef-annoksen jälkeen. Koska nintedanibin vaikutusta ehkäisyvalmisteiden metaboliaan ja tehoon ei ole tutkittu, raskauden ehkäisyssä tulee käyttää estemenetelmää toisena ehkäisymenetelmänä.

#### Raskaus

Vargatef-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa, mutta prekliinisissä eläinkokeissa vaikuttavalla aineella on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Koska nintedanibi voi aiheuttaa haittaa myös ihmisikiölle, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei potilaan kliininen tila tätä edellytä. Raskaustesti on tehtävä ainakin ennen Vargatef-hoidon aloittamista.

Naispotilaita on neuvottava kertomaan lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos he tulevat raskaaksi Vargatef-hoidon aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi Vargatef-hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Vargatef-hoidon lopettamista on syytä harkita.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nintedanibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että pieni määrä nintedanibia ja sen metaboliitteja ( $\leq 0,5$  % annetusta annoksesta) erittyi maitoon imettävillä rotilla. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Vargatef-hoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Prekliinisten tutkimusten perusteella ei ole näyttöä miesten hedelmällisyyden heikentymisestä (ks. kohta 5.3). Nintedanibin mahdollisista vaikutuksista naisten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Vargatef-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita Vargatef-hoidon aikana.



## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Alla esitetyt turvallisuustiedot perustuvat keskeiseen maailmanlaajuiseen vaiheen 3 satunnaistettuun kaksoissokkotutkimukseen 1199.13 (LUME-Lung 1), jossa verrattiin nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmää lumelääkkeen ja dosetakselin yhdistelmään ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt, metastasoitunut tai uusiutunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta kertyneisiin tietoihin. Yleisimmin raportoidut nintedanibiin liittyvät haittavaikutukset olivat ripuli, kohonneet maksaentsyymiarvot (ALAT ja ASAT) ja oksentelu. Taulukossa 3 on yhteenveto haittavaikutuksista elinjärjestelmäluokittain. Tietoa tiettyjen haittavaikutusten hoidosta, ks. kohta 4.4. Tietoa valikoiduista LUME-Lung 1 -tutkimuksen aikana havaituista haittavaikutuksista on koottu alle.

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 on yhteenveto keskeisen LUME-Lung 1 -tutkimuksen aikana raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyydestä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla, joiden kasvain oli histologiselta tyypiltään adenokarsinooma (n=320) tai myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Yhteenveto haittavaikutuksista esiintyvyyden mukaan

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 < 1/100$ )
Infektiot		Kuumeinen neutropenia, absessit, sepsis	
Veri ja imukudos	Neutropenia (mukaan lukien kuumeinen neutropenia)	Trombosytopenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikentyminen, elektrolyyttihäiriöt	Nestehukka, painon lasku	
Hermosto	Perifeerinen neuropatia		
Sydän			Sydäninfarkti (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto	Verenvuoto <sup>1)</sup> (ks. kohta 4.4)	Tromboemboliset laskimotapahtumat, hypertensio	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu		Perforaatio <sup>1)</sup> , pankreatiitti <sup>2)</sup>
Maksa ja sappi	Kohonnut alaniiniaminotransferaasi pitoisuus (ALAT), kohonnut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT), kohonnut veren alkalinen fosfataasipitoisuus (AFOS)	Hyperbilirubinemia, kohonnut glutamyyli-transferaasi (GT)-pitoisuus	Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudos	Limakalvotulehdus (mukaan lukien stomatiitti), ihottuma	Kutina	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

<sup>1)</sup> Kliinisissä tutkimuksissa esiintyvyys ei ollut suurempaa nintedanibilla ja dosetakselilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä ja dosetakselilla hoidettuihin potilaisiin

<sup>2)</sup> Pankreatiittia raportoitiin potilailla, jotka saivat nintedanibia idiopaattisen keuhkofibroosin tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Suurin osa näistä tapahtumista raportoitiin potilailla, joilla käyttöaiheena oli idiopaattinen keuhkofibroosi.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Ripuli*

Ripulia esiintyi 43,4 %:lla ( $\geq$  aste 3: 6,3 %:lla) nintedanibiryhmän adenokarsinomapotilaista. Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi ajallisesti lähellä dosetakselin antojankohtaa. Useimmat potilaat

toipuivat ripulista, kun hoito keskeytettiin, heille annettiin ripulilääkettä ja nintedanibiannosta pienennettiin.

Ripulin ilmetessä suositellut hoitotoimenpiteet, ks. kohta 4.4. ja annosmuutokset, ks. kohta 4.2.

#### *Maksaentsyymiarvojen kohoaminen ja hyperbilirubinemia*

Maksaan liittyviä haittavaikutuksia esiintyi 42,8 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista. Noin kolmanneksella näistä potilaista esiintyi maksaan liittyviä haittavaikutuksia, joiden vakavuusaste oli  $\geq 3$ . Potilailla, joilla maksa-arvot olivat kohonneet, asianmukainen hoitotoimenpide oli vakiintunut annoksen asteittainen pienentäminen, ja hoidon lopettaminen oli välttämätöntä vain 2,2 %:lla potilaista. Useimmilla potilailla maksa-arvojen nousu oli palautuvaa.

Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen kohoamista koskevat erityisryhmät ja suositellut toimenpiteet, ks. kohta 4.4, ja annosmuutokset, ks. kohta 4.2.

#### *Neutropenia, kuumeinen neutropenia ja sepsis*

Neutropenian on raportoitu aiheuttaneen komplikaatioina sepsistä ja kuumeista neutropeniaa. Sepsistapausten esiintyvyys (1,3 %) ja kuumeisten neutropeniatapausten esiintyvyys (7,5 %) kasvoi nintedanibihoidon aikana lumelääkeryhmään verrattuna. Potilaiden verenkuvaa on seurattava hoidon aikana, erityisesti dosetakselia sisältävän yhdistelmähoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Verenvuoto*

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu sekä vakavista, toisinaan kuolemaan johtaneista, että ei-vakavista verenvuototapauksista, sekä potilailla, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai muita mahdollisesti verenvuotoa aiheuttavia lääkkeitä, että potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkkeitä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoidut verenvuototapahtumat sisältävät mm. mahasuolikanavan, hengitysteiden ja keskushermoston elinten verenvuotoja, joista yleisin oli hengitysteiden vuoto (ks. myös kohta 4.4).

#### *Perforaatio*

Vaikutusmekanismin perusteella perforaatioita voi esiintyä nintedanibia saavilla potilailla. Mahasuolikanavan perforaatioiden yleisyys hoitoryhmissä oli kuitenkin pieni.

#### *Perifeerinen neuropatia*

Perifeeristä neuropatiaa tiedetään esiintyvän myös dosetakselihoidon aikana. Perifeeristä neuropatiaa raportoitiin 16,5 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä ja 19,1 %:lla potilaista nintedanibiryhmässä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Nintedanibin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä vastalääkettä eikä hoitoa. Vaiheen 1 tutkimuksissa suurin annettu nintedanibiannos oli 450 mg kerran vuorokaudessa. Tämän lisäksi kaksi potilasta sai yliannostuksen, joka oli korkeintaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa enintään kahdeksan päivän ajan. Havaitut haittavaikutukset (maksaentsyymiarvojen kohoaminen ja maha-suolikanavan oireet) olivat yhdenmukaisia nintedanibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kumpikin potilas toipui näistä haittavaikutuksista. Yliannostustilanteessa hoito on keskeytettävä ja yleisiin tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE31.

#### Vaikutusmekanismi

Nintedanibi on kolmen angiokinaasin estäjä, joka salpaa verisuonten endoteelikasvutekijän reseptoreiden (VEGFR 1–3), verihiutalekasvutekijän reseptoreiden (PDGFR  $\alpha$  ja  $\beta$ ) ja fibroblastikasvutekijän reseptoreiden (FGFR 1–3) kinaasiaktiivisuutta. Nintedanibi sitoutuu kilpailevasti näiden reseptoreiden adenosiinitrifosfaattia (ATP) sitovaan taskuun ja estää solunsisäistä signaalointia, joka on ratkaisevan tärkeää endoteelisolujen ja perivaskulaaristen solujen (perisytyttien ja verisuonten sileälihassolujen) proliferaation ja eloonjäämisen kannalta. Lisäksi Fms-tyyppinen tyrosiiniproteiinikinaasi (Flt-3), imusoluspesifinen tyrosiiniproteiinikinaasi (Lck) ja esisyöpägeenin tyrosiiniproteiinikinaasi (Src) estyvät.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvaimen angiogeneesi on keskeinen ominaisuus, joka vaikuttaa kasvaimen kasvuun, etenemiseen ja metastaasien muodostumiseen. Angiogeneesi aiheutuu pääasiassa kasvainsolujen vapauttamista proangiogeenisistä tekijöistä (VEGF ja bFGF), jotka houkuttelevat isännän endotelialaisia ja perivaskulaarisia soluja, jotta hapen ja ravinteiden saantia isäntäverisuoniston kautta helpottuisi. Prekliinisissä tautimalleissa nintedanibi yksinään häiritsi tehokkaasti kasvaimen verisuoniston muodostumista ja säilymistä, mikä esti kasvaimen kasvua ja aiheutti kasvaimen staasin. Etenkin kasvainksenograaftien nintedanibihoito vähensi nopeasti kasvaimen mikroverisuoniston tiiviyyttä, perisytyttien määrää verisuonten seinämissä ja kasvaimen perfuusiota.

Tehosteaineella toteutetussa dynaamisessa magneettikuvauksessa nintedanibin havaittiin estävän angiogeneesiä ihmisillä. Vaikutus ei ollut selvästi annosriippuvainen, mutta useimmat vasteet havaittiin  $\geq 200$  mg annoksilla. Logistinen regressio osoitti, että angiogeneesiä estävällä vaikutuksella ja nintedanibialtistuksella oli tilastollisesti merkitsevä yhteys. Tehosteaineella toteutetussa dynaamisessa magneettikuvauksessa vaikutukset havaittiin 24–48 tunnin kuluttua ensimmäisestä lääkeannoksesta, ja ne säilyivät tai jopa voimistuivat usean viikon jatkuvan hoidon jälkeen. Tehosteaineella toteutetussa dynaamisessa magneettikuvauksessa todetun vasteen ja tämän jälkeen tapahtuneen kohdelesion koon kliinisesti merkitsevän pienenemisen välillä ei todettu korrelaatiota, mutta tehosteaineella toteutetussa dynaamisessa magneettikuvauksessa todettuun vasteeseen liittyi taudin stabilisoituminen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Teho keskeisessä vaiheen 3 LUME-Lung 1 -tutkimuksessa*

Vargatef-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin yhden ensilinjan solunsalpaajahoidon jälkeen 1314 aikuispotilaalla, joilla oli paikallisesti levinnyt, metastasoitunut tai uusiutunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä. Paikallisesti levinneiksi määriteltiin kasvaimet, jotka olivat uusiutuneet paikallisesti eivätkä olleet metastasoituneet tutkimukseen osallistumisen alkaessa. Tutkimukseen osallistui 658 adenokarsinoomapotilasta (50,1 %), 555 levyepiteelikarsinoomapotilasta (42,2 %) ja 101 potilasta, joilla kasvaimen histologia oli jokin muu (7,7 %).

Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan nintedanibia 200 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa yhdessä dosetakselin kanssa (75 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 21 päivän välein) (n = 655) tai lumelääkettä suun kautta kahdesti vuorokaudessa yhdessä dosetakselin kanssa (75 mg/m<sup>2</sup> 21 päivän välein) (n = 659). Satunnaistaminen stratifioitiin Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokan (0 tai 1), aiemman bevasitumabihoiton (kyllä tai ei), aivometastaasien (kyllä tai ei) ja kasvaimen histologian (kasvaimen histologia levyepiteeli tai ei-levyepiteeli) mukaan.

Kokonaispopulaation ja kudostyyppien mukaisten alaryhmien hoitoryhmät olivat tasapainossa potilasominaisuuksien suhteen. Kokonaispopulaation potilaista 72,7 % oli miehiä. Valtaosa potilaista oli ei-aasialaisia (81,6 %), iän mediaani oli 60,0 vuotta, lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (28,6 %) tai 1 (71,3 %); yhdellä potilaalla ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 2.

Potilaista 5,8 %:lla oli stabiileja aivometastaaseja tutkimukseen osallistumisen alkaessa ja 3,8 % oli saanut aiemmin bevasitsumabihoitoa.

Taudin aste määritettiin toteamishetkellä Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) -järjestelmän (6. tai 7. painos) avulla. Kokonaispopulaatiossa potilaista 16,0 %:lla taudin aste oli < IIIB/IV, 22,4 %:lla taudin aste oli IIIB ja 61,6 %:lla taudin aste oli IV. Potilaista 9,2 %:lla taudin aste oli paikallisesti uusiutunut tutkimuksen alkaessa, mikä oli arvioitu lähtötilanteessa. Potilaista, joilla kasvain oli histologiselta tyypiltään adenokarsinooma, 15,8 %:lla taudin aste oli < IIIB/IV, 15,2 %:lla taudin aste oli IIIB ja 69,0 %:lla taudin aste oli IV. Adenokarsinoomapotilaista 5,8 %:lla taudin aste oli paikallisesti uusiutunut tutkimuksen alkaessa, mikä oli arvioitu lähtötilanteessa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika, jonka arvioi riippumaton arviointilautakunta perustuen lähtöryhmien mukaiseen kokonaispopulaatioon ja histologiseen tutkimukseen. Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika. Muita tehoa mittaavia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste, taudinhallinta, kasvaimen koon muuttuminen ja terveyteen liittyvä elämänlaatu.

Nintedanibin lisääminen dosetakselihoitoon pienensi taudin etenemisen tai kuoleman riskiä tilastollisesti merkitsevästi eli 21 % kokonaispopulaatiossa (riskisuhde 0,79; 95 % lv: 0,68–0,92;  $p = 0,0019$ ) riippumattoman arviointilautakunnan määrittämänä. Tulos vahvistettiin etenemisvapaan elossaoloajan seuranta-analyysissä (riskisuhde 0,85, 95 % lv: 0,75–0,96;  $p = 0,0070$ ), joka sisälsi kaikki viimeisen kokonaiselossaoloaika-analyysin ajankohtana kootut tapahtumat. Kokonaiselossaoloaika-analyysissä kokonaispopulaatiossa ei saavutettu tilastollisesti merkitsevää eroa (riskisuhde 0,94, 95 % lv: 0,83–1,05).

Huomattavaa on, että etukäteen suunnitellut analyysit kudostyyppin mukaan osoittivat hoitoryhmien välillä tilastollisesti merkitsevän eron kokonaiselossaoloajassa ainoastaan adenokarsinoomapopulaatiossa (Taulukko 4).

Kuten taulukko 4 osoittaa, nintedanibin lisääminen dosetakselihoitoon pienensi taudin etenemisen tai kuoleman riskiä tilastollisesti merkitsevästi eli 23 % adenokarsinoomapopulaatiossa (riskisuhde 0,77; 95 % lv: 0,62–0,96). Tähän liittyvät tutkimuksen päätetapahtumat kuten taudinhallinta ja kasvaimen koon muuttuminen kohentuivat merkitsevästi, mikä on yhdenmukaista havaintojen kanssa.

Taulukko 4: LUME-Lung 1 -tutkimuksen tehotulokset potilailla, joiden kasvain oli histologiselta tyypiltään adenokarsinooma

	Vargatef + dosetakseli	Lume-lääke + dosetakseli
<b>Etenemismvapaa elossaoloaika (PFS)* – ensisijainen analyysi</b>		
Potilasmäärä (n)	277	285
Kuolemien tai taudin etenemisten määrä, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Etenemismvapaan elossaoloajan mediaani (kk)	4,0	2,8
Riskisuhde (95 % lv)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifioidun log-rank-testin p-arvo **	0,0193	
<b>Etenemismvapaa elossaoloaika (PFS)*** – seuranta-analyysi</b>		
Potilasmäärä (n)	322	336
Kuolemien tai taudin etenemisten määrä, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Etenemismvapaan elossaoloajan mediaani (kk)	4,2	2,8
Riskisuhde (95 % lv)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratifioidun log-rank-testin p-arvo **	0,0485	
Taudinhallinta (%)	60,2	44,0
Ristitulosuhde (95 % lv) <sup>+</sup>	1,93 (1,42; 2,64)	
p-arvo <sup>+</sup>	< 0,0001	
Objektiivinen vaste (%)	4,7	3,6
Ristitulosuhde (95 % lv) <sup>+</sup>	1,32 (0,61; 2,93)	
p-arvo <sup>+</sup>	0,4770	
Vähennemä tuumorin koossa (%) <sup>o</sup>	-7,76	-0,97
p-arvo <sup>o</sup>	0,0002	
<b>Kokonaiselossaoloaika***</b>		
Potilasmäärä (n)	322	336
Kuolemien määrä, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk)	12,6	10,3
Riskisuhde (95 % lv)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifioidun log-rank-testin p-arvo *	0,0359	

lv = luottamusväli

\* Eteneismvapaan elossaoloajan ensisijainen analyysi tehtiin, kun riippumaton arviointilautakunta oli havainnut 713 eteneismvapaan elossaoloajan tapahtumaa lähtöryhmien mukaisessa kokonaispopulaatiossa (332 tapahtumaa adenokarsinoomapotilailla).

\*\* Stratifioitu lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1), lähtötilanteen aivometastaasien (kyllä tai ei) ja aiemman bevasitsumabihoidon (kyllä tai ei) mukaan.

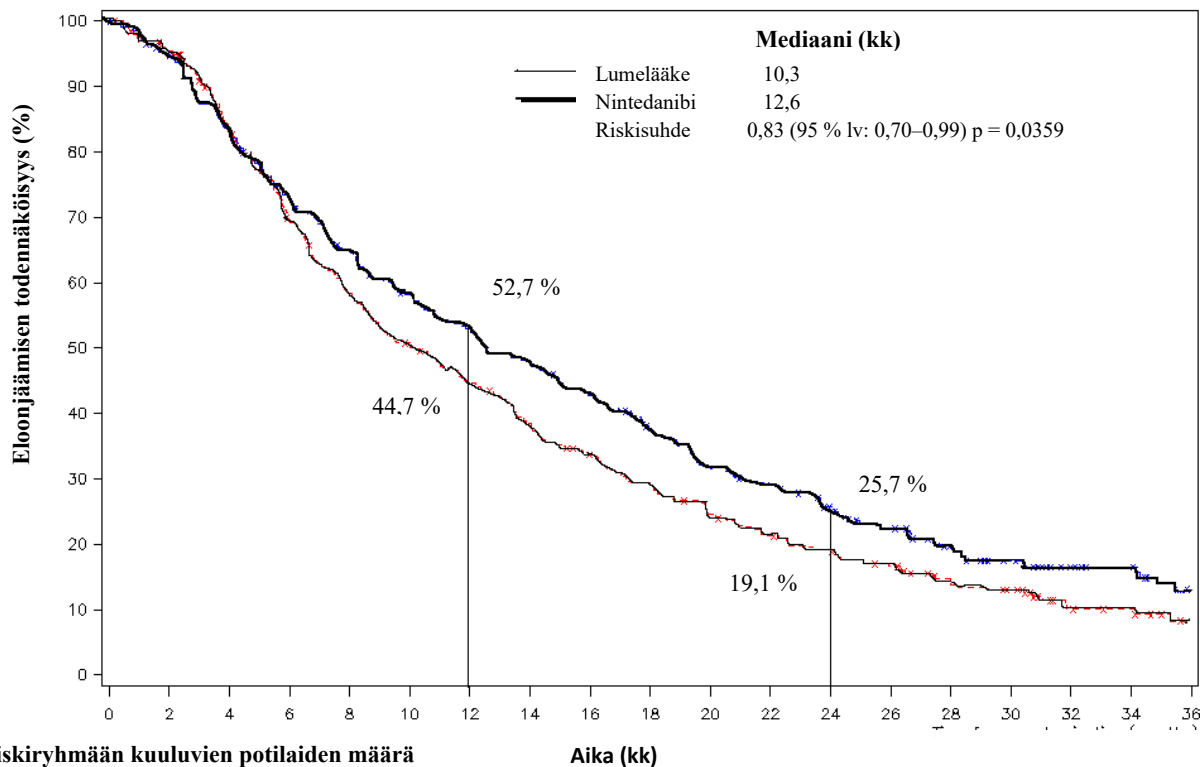
\*\*\* Kokonaiselossaoloaika-analyysi ja eteneismvapaan elossaoloajan seuranta-analyysi tehtiin, kun lähtöryhmien mukaisessa kokonaispopulaatiossa oli havaittu 1 121 kuolemantapausta (535 tapahtumaa adenokarsinoomapotilailla).

+ Ristitulosuhde ja p-arvo saatiin logistisesta regressiomallista, joka on korjattu lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1) mukaan.

o Parhaan lähtötilanteeseen verrattun %-muutoksen korjattu keskiarvo ja ANOVA-mallista saatu p-arvo, korjattu lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokan (0 tai 1), lähtötilanteen aivometastaasien (kyllä tai ei) ja aiemman bevasitsumabihoidon (kyllä tai ei) mukaan.

Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmähoidossa adenokarsinoomapotilailla, joilla kuoleman riski pieneni 17 % (riskisuhde 0,83,  $p = 0,0359$ ) ja kokonaiselossaoloajan mediaani parani 2,3 kk (10,3 vs. 12,6 kk, kuva 1).

**Kuva 1:** Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä hoitoryhmittäin LUME-Lung 1 -tutkimuksessa potilailla, joiden kasvain oli histologiselta tyypiltään adenokarsinooma



	Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä																		
	Aika (kk)																		
Lumelääke	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanibi	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

Ennalta määritelty arviointi tehtiin adenokarsinoomapopulaatiolle, jolla katsottiin olevan tutkimuksen aloittamishetkellä erityisen huono hoitoennuste, eli potilaille, joiden tauti oli edennyt ensilinjan hoidon aikana tai pian sen jälkeen ennen tutkimukseen osallistumisen aloittamista. Tähän populaatioon otettiin adenokarsinoomapotilaat, joiden tauti määritettiin lähtötilanteessa edenneeksi ja jotka aloittivat tutkimuksessa alle 9 kuukauden kuluttua ensilinjan hoidon aloittamisesta. Nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmähoito pienensi näillä potilailla kuoleman riskiä 25 % verrattuna lumelääkkeeseen ja dosetakseliin (riskisuhde 0,75; 95 % lv: 0,60–0,92;  $p = 0,0073$ ). Kokonaiselossaoloajan mediaani parani 3 kk (nintedanibi: 10,9 kk; lumelääke: 7,9 kk). Jälkikäteen tehdyssä analyysissä niillä adenokarsinoomapotilailla, joilla tauti oli edennyt ja jotka aloittivat tutkimuksen  $\geq 9$  kuukautta ensilinjan hoidon jälkeen, ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (kokonaiselossaoloajan riskisuhde 0,89; 95 % lv: 0,66–1,19).

Niiden adenokarsinoomapotilaiden, joilla taudin aste toteamishetkellä oli < IIIB/IV, osuus oli pieni ja se oli jakautunut tasaisesti hoitoryhmien välillä (lumelääke: 54 potilasta (16,1 %), nintedanibi 50 potilasta (15,5, %)). Näiden potilaiden etenemisvapaan elossaoloajan riskisuhde oli 1,24 (95 % lv: 0,68–2,28) ja kokonaiselossaoloajan riskisuhde 1,09 (95 % lv: 0,70–1,70). Otos oli kuitenkin pieni, eikä merkittävää interaktiota ollut. Luottamusväli oli leveä ja sisälsi kokonaiselossaoloajan riskisuhteen koko adenokarsinoomapotilaspopulaatiolle.

### Elämänlaatu

Nintedanibihoito ei muuttanut merkitsevästi etukäteen määriteltyjen oireiden eli yskän, hengenahdistuksen ja kivun pahenemiseen kuluvaan aikaan, mutta aiheutti merkitsevän pahenemisen ripulioireasteikolla. Tästä huolimatta nintedanibihoiton kokonaishyötyyn ei liittynyt potilaiden itse ilmoittamaan elämänlaatuun kohdistuneita haittoja.

### Vaikutus QT-aikaan

QT/QTc-tulokset kirjattiin ja analysoitiin. Tulokset olivat peräisin niitä koskevasta tutkimuksesta, jossa nintedanibimonoterapiaa verrattiin sunitinibimonoterapiaan munuaiskarsinoomapotilailla. Tässä tutkimuksessa QTcF-aika ei pidentynyt, kun potilaille annettiin nintedanibia suun kautta 200 mg kerta-annoksina tai useina 200 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa 15 päivän ajan. Perusteellista tutkimusta nintedanibin ja dosetakselin yhdistelmähoidon vaikutuksesta QT-aikaan ei ole kuitenkaan tehty.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Vargatef-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Nintedanibin enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin noin 2–4 tuntia suun kautta tapahtuneen pehmeän liivatekapselin annon jälkeen, kun potilas oli aterioinut (vaihteluväli 0,5–8 tuntia). 100 mg:n annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveillä vapaaehtoisilla 4,69 % (90 % lv: 3,615 - 6,078). Imeytymistä ja biologista hyötyosuutta heikentävät kuljettajaproteiinien vaikutukset ja merkittävä ensikierron metabolia. Nintedanibialtistuksen suurentaminen osoitti lineaarisuuden suhteessa annokseen (annosalue 50–450 mg kerran vuorokaudessa ja 150–300 mg kahdesti vuorokaudessa). Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin viimeistään viikon kuluessa annostelusta.

Aterian jälkeen nintedanibialtistus lisääntyi noin 20 % paasto-olosuhteissa suoritettuun annosteluun verrattuna (lv: 95,3–152,5 %) ja imeytyminen hidastui ( $t_{max}$ -ajan mediaani paasto-olosuhteissa: 2,00 h; aterian jälkeen: 3,98 h).

### Jakautuminen

Nintedanibin jakautumiskinetiikka on vähintään kaksivaiheinen. Laskimoon annetun infuusion jälkeen havaittiin suuri jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ : 1050 l, 45,0 % gCV). Nintedanibi sitoutui voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*; sitoutunut fraktio oli 97,8 %. Seerumin albumiinia pidetään merkittävimpänä sitoutumisproteiinina. Nintedanibi jakautuu ensisijaisesti plasmaan. Suhdeluku veren ja plasman välillä on 0,869.

### Biotransformaatio

Nintedanibin pääasiallinen metaboliinireaktio on esteraasin aiheuttama hydrolyysi, jonka seurauksena muodostuu vapaa happo-osa BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronidoiduu edelleen UGT-entsyymien UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 avulla BIBF 1202 -glukuronidiksi. Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti, jolloin CYP 3A4 on tärkein vaikuttava entsyymi. Tärkeintä CYP-riippuvaista metaboliittia ei havaittu ihmisen plasmassa ADME-tutkimuksessa. *In vitro* CYP-riippuvaisen metaboliinireaktion osuus oli noin 5 % ja esteraasin noin 25 %.

Prekliinisissä *in vivo* -kokeissa BIBF 1202 ei ollut tehokas huolimatta sen aktiivisuudesta lääkeaineen kohdereseptoreissa.

### Eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli laskimoon annetun infuusion jälkeen korkea (puhdistuma 1390 ml/min, 28,8 % gCV). Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta erittyi virtsaan 48 tunnin aikana noin 0,05 % annoksesta (31,5 % gCV) suun kautta tapahtuneen annon ja noin 1,4 % annoksesta (24,2 % gCV) laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. Munuaispuhdistuma oli 20 ml/min (32,6 % gCV). Pääosa suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-nintedanibin radioaktiivisuudesta eliminoitui ulosteeseen/sappeen (93,4 % annoksesta, 2,61 % gCV). Munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen osuus kokonaispuhdistumasta oli vähäinen (0,649 % annoksesta, 26,3 % gCV). Lääkeaineen katsottiin



erittyneen täydellisesti (yli 90 %) neljän päivän kuluttua annostelusta. Nintedanibin terminaalinen puoliintumisaika oli 10–15 tuntia (gCV-% noin 50 %).

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Nintedanibin farmakokinetiikan voidaan katsoa olevan lineaarinen ajan suhteen (eli kerta-annoksen tiedot voidaan ekstrapoloida toistuvia annoksia koskeviksi). Kumulaatio toistuvien antokertojen yhteydessä oli 1,04-kertainen ( $C_{max}$ ) ja 1,38-kertainen ( $AUC_T$ ). Nintedanibin jäännöspitoisuudet pysyivät vakaina yli vuoden ajan.

#### Muita tietoja lääkkeiden yhteisvaikutuksista

##### *Metabolia*

Yhteisvaikutukset nintedanibin ja CYP:n substraattien, CYP:n estäjien ja CYP:n indusoiden välillä ovat epätodennäköisiä, sillä nintedanibi, BIBF 1202 ja BIBF 1202 -glukuronidi eivät estäneet tai indusoineet CYP-entsyymejä prekliinisissä tutkimuksissa, eikä nintedanibi metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä.

##### *Kuljetus*

Nintedanibi on P-gp:n substraatti. Tiedot nintedanibin mahdollisista yhteisvaikutuksista tämän kuljettajaproteiinin kanssa, ks. kohta 4.5. On osoitettu, että nintedanibi ei ole OATP-1B1:n, OATP-1B3:n, OATP-2B1:n, OCT-2:n tai MRP-2:n substraatti tai estäjä *in vitro*. Nintedanibi ei myöskään ole BCRP:n substraatti. Lääkkeellä oli vain heikko OCT-1:tä, BCRP:tä ja P-gp:tä estävä vaikutus *in vitro*, ja tällä katsotaan olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä. Sama koskee nintedanibin toimintaa OCT-1:n substraattina.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Eksploraatiivisissa farmakokinetiikan haittatapahtuma-analyyseissä suurempaan nintedanibialtistukseen liittyi yleensä maksaentsyymiarvojen kohoamista, mutta ei maha-suolikanavan haittatapahtumia. Farmakokinetiikan tehoanalyysistä ei kliinisten päätetapahtumien suhteen tehty. Logistinen regressioanalyysi osoitti, että nintedanibialtistuksella ja tehosteaineella toteutetussa dynaamisessa magneettikuvauksessa todetulla vasteella oli tilastollisesti merkitsevä yhteys.

#### Populaatiofarmakokineettinen analyysi erityisryhmissä

Nintedanibin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaisia terveillä vapaaehtoisilla, syöpäpotilailla ja kohderyhmän potilailla. Sukupuoli (kehonpainon mukaan korjattuna), lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman mukaan arvioituna), maksametastaasit, ECOG-toimintakykyluokka, alkoholin kulutus tai P-gp-geotyyppi eivät vaikuttaneet nintedanibialtistukseen.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit antoivat viitteitä iän, kehonpainon ja etnisen taustan kohtalaisista vaikutuksista nintedanibialtistukseen (ks. alla). Koska LUME-Lung 1 -tutkimuksessa havaittiin potilaiden välillä suurta vaihtelua altistuksessa, näitä vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Tarkka seuranta on kuitenkin suositeltavaa, jos potilaalla on useita näistä riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

##### *Ikä*

Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa ikään.  $AUC_{\tau,ss}$  pieneni 45-vuotiaalla potilaalla 16 % (5. persentiili) ja kasvoi 76-vuotiaalla potilaalla 13 % (95. persentiili) verrattuna mediaani-ikäiseen, 62-vuotiaaseen potilaaseen. Ikähaarukka oli analyysissä 29–85 vuotta; noin 5 % populaatiosta oli yli 75-vuotiaita.

Tutkimuksia ei ole tehty pediatriassa populaatioissa.

##### *Kehonpaino*

Kehonpainon ja nintedanibialtistuksen välillä havaittiin käänteinen korrelaatio.  $AUC_{\tau,ss}$  kasvoi 50 kg:n painoisella potilaalla 25 % (5. persentiili) ja pieneni 100 kg:n painoisella potilaalla 19 % (95. persentiili) verrattuna mediaania edustavaan, 71,5 kg:n painoiseen potilaaseen.

### *Etninen tausta*

Nintedanibin keskialtistus väestössä oli 33-50 % korkeampi kiinalaisilla, taiwanilaisilla ja intialaisilla potilailla ja 16 % korkeampi japanilaisilla potilailla sekä 16-22 % matalampi korealaisilla potilailla suhteessa valkoihoisiin (kehonpainon mukaan korjattuna). Koska altistuksessa esiintyi suurta yksilöiden välistä vaihtelua, näitä vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Mustaihoisten potilaiden osalta tutkimustietoa on hyvin rajoitetusti, mutta tulokset ovat samaa luokkaa kuin valkoihoisilla.

### *Maksan vajaatoiminta*

Erityisessä vaiheen 1 kerta-annostutkimuksessa nintedanibialtistus oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä  $C_{\max}$ - ja AUC-arvon perusteella 2,2-kertainen terveisiin henkilöihin verrattuna (Child Pugh A; 90 % lv  $C_{\max}$ -arvolle 1,3-3,7 ja AUC-arvolle 1,2-3,8). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (Child Pugh B) altistus oli  $C_{\max}$ -arvon perusteella 7,6-kertainen (90 % lv 4,4-13,2) ja AUC-arvon perusteella 8,7-kertainen (90 % lv 5,7-13,1) terveisiin vapaaehtoisiin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child Pugh C) ei ole tutkittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Yleinen toksikologia

Kerta-annosten toksisuustutkimuksissa rotilla ja hiirillä nintedanibin havaittiin aiheuttavan vähäistä akuuttia toksisuutta. Toistuvien annosten toksikologiaa koskevissa tutkimuksissa rotilla haitta-vaikutukset (esim. epifyysilevyjen paksuuntuminen, etuhampaiden leesiot) liittyivät lähinnä nintedanibin vaikutusmekanismiin (eli VEGFR-2:n estoon). Nämä muutokset tunnetaan muiden VEGFR-2:n estäjien perusteella, ja niiden voidaan katsoa olevan luokkavaikutuksia.

Muilla kuin jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin ripulia ja oksentelua yhdessä vähentyneen ruoankulutuksen ja kehonpainon laskun kanssa.

Maksaentsyymiarvojen kohoamisen merkkejä ei havaittu rotilla, koirilla eikä makakiapinoilla. Lievää maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka ei johtunut vakavista haittavaikutuksista kuten ripulista, havaittiin ainoastaan reesusapinoilla.

### Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa arvioitiin urosten hedelmällisyyttä ja alkiokehitystä varhaisvaiheesta implantaatioon, ei havaittu urosten sukuelimiin eikä urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Rotilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli ihmiselle suurimmalla suositusannoksella (200 mg x 2) aiheutuvaa altistusta pienempi. Aksiaalisen luuston ja suurten valtimoiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia havaittiin myös, kun altistus oli subterapeuttisella tasolla.

Kaneilla havaittiin alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun altistus oli noin 8 kertaa suurempi kuin ihmisen suurin suositusannos. Teratogeenisiä vaikutuksia aortankaareen ja samanaikaisia vaikutuksia sydämeen ja virtsa- ja sukupuolielimiin havaittiin, kun altistus oli 4 kertaa suurempi kuin ihmisen suurin suositusannos. Alkio- ja sikiöaikaisessa aksiaalisen luuston kehityksessä havaittiin teratogeenisiä vaikutuksia, kun altistus oli 3 kertaa suurempi kuin ihmisen suurin suositusannos.

Rotilla pieniä määriä radioaktiiviseksi leimattua nintedanibia ja/tai sen metaboliitteja erittyi maitoon ( $\leq 0,5$  % annetusta annoksesta).

Geenitoksisuustutkimuksissa nintedanibin ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

keskipitkäketjuiset triglyseridit  
kovarasva  
lesitiini (soija) (E322)

#### Kapselin kuori

liivate  
glyseroli (85 %)  
titaanidioksidi (E171)  
punainen rautaoksidi (E172)  
keltainen rautaoksidi (E172)  
musta painoväri

#### Painomuste

shellakka  
musta rautaoksidi (E172)  
propyleeniglykoli (E1520)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus, kussakin läpipainopakkauksessa 10 kapselia.

Pakkauskoot: 60 tai 120 kapselia tai 120 kapselin (2 x 60 kapselia) monipakkaus (kaksi 60 kapselin pakkausta pakattuna muovikääreeseen).

Pakkauskoko: 60 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/954/001  
EU/1/14/954/002  
EU/1/14/954/003  
EU/1/14/954/004

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. marraskuuta 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
SAKSA

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Hakija toimeenpanee Biomarkers-tutkimusohjelman tutkiakseen sopivia bio-/tuumorimarkkereita (VEGF mukaan lukien), joilla voitaisiin tunnistaa ja valita kohdistetumpi potilaspopulaatio, joka hyötyisi todennäköisimmin nintedanibihoidosta. Hakija toimittaa tämän tutkimusohjelman tulokset, mukaan lukien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LUME-Lung 1 ja LUME-Lung 2 -tutkimuksista kerätyistä verinäytteistä arvioidaan ituradan geneettinen vaihtelu angiogeenisten tekijöiden suhteen, mukaan lukien VEGF tai sen alavirran reseptorit.</li> <li>2. Yksiryhmäinen tutkimus, jossa tutkitaan, voitaisiinko geneettisiä/genomisia markkereita (yksinään tai yhdessä kliinisten kovariaattien kanssa) käyttää ennustamaan kokonaiselossaoloaika ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille, joille nintedanibihoito soveltuu.</li> <li>3. Bio-/tuumorimarkkereita koskevat tiedot kaikista kliinisistä tutkimuksista nintedanibia koskevassa kliinisessä ohjelmassa.</li> </ol> <p>Hakija sisällyttää materiaalin keräämisen biomarkeritutkimusta varten ja biomarkeritulosten analyysin kaikkien uusien nintedanibile suunniteltujen syöpätutkimusten tutkimussuunnitelmaan, aina kun tämä on kliinisesti asianmukaista.</p>	<p>Tulokset toimitetaan vuosittain.</p> <p>Yksiryhmäisen tutkimuksen lopullisen tutkimusraportin lähettäminen: Q4 2020</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Kotelo (100 MG)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää soijaa. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 x 1 pehmeää kapselia  
120 x 1 pehmeää kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/954/001  
EU/1/14/954/002

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vargatef 100 mg

**17 YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero} [tuotekoodi]  
SN: {numero} [sarjanumero]  
NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (100 MG – 60 KAPSELIA MONIPAKKAUSTA VARTEN – ILMAN BLUE BOX -  
TEKSTEJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää soijaa. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 x 1 pehmeää kapselia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/954/003

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vargatef 100 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULOIN KÄÄRE (100 MG – 120 KAPSELIN MONIPAKKAUS – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -  
TEKSTIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus, jossa 120 (kaksi 60 x 1 kapselin pakkausta) pehmeää kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/954/003

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vargatef 100 mg

**17 YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (150 MG)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit  
nintedanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää soijaa. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 x 1 pehmeää kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/954/004

**13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vargatef 150 mg

**17 YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (100 MG)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vargatef 100 mg kapselit  
nintedanibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Älä avaa ennen käyttöä.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (150 MG)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vargatef 150 mg kapselit  
nintedanibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Älä avaa ennen käyttöä.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Vargatef 100 mg pehmeät kapselit nintedanibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Vargatef on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vargatef-kapseleita
3. Miten Vargatef-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vargatef-kapselien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Vargatef on ja mihin sitä käytetään**

Vargatef-kapselit sisältävät nintedanibi-nimistä vaikuttavaa ainetta. Nintedanibi estää tietyn uusien verisuonien kehittymiseen osallistuvan proteiiniryhmän toimintaa. Syöpäsolut tarvitsevat näitä verisuonia saadakseen ravintoa ja happea. Estäessään näiden proteiinien toiminnan nintedanibi voi auttaa pysäyttämään syöpäsolujen kasvua ja leviämistä.

Tätä lääkettä käytetään yhdessä toisen syöpälääkkeen (dosetakseli) kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Lääke on tarkoitettu tiettyä ei-pienisoluista keuhkosityöpätyyppiä (*adenokarsinoomaa*) sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat jo saaneet hoitoa tähän syöpäsairauteen toisella lääkkeellä, mutta joilla syöpäkasvain on alkanut uudelleen kasvaa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vargatef-kapseleita**

**Älä ota Vargatef-kapseleita**

- jos olet allerginen nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Vargatef-kapseleita,

- jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia, jos sinulla on tai on ollut verenvuotoa, erityisesti äskettäin esiintynyttä verenvuotoa keuhkoissa
- jos sinulla on tai on joskus ollut munuaisongelmia
- jos käytät verenohennuslääkettä (kuten varfariinia, fenprokumonia, hepariinia tai asetyylisalisyylihappoa) veren hyytymisen estoon. Vargatef-hoito saattaa lisätä verenvuotoriskiä
- jos sinulle on äskettäin tehty leikkaus tai jos sinulle suunnitellaan leikkausta. Nintedanibi saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Siksi Vargatef-hoito tavallisesti keskeytetään ennen leikkausta. Lääkärisi päättää, milloin lääkehoitoa voidaan jälleen jatkaa

- jos syöpä on levinnyt aivoihin

Tämän tiedon perusteella lääkäri saattaa teettää joitakin verikokeita, joilla voidaan esimerkiksi tarkistaa maksan toiminta ja määrittää, kuinka nopeasti veresi hyytyy. Lääkäri keskustelee näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voiko sinulle määrätä Vargatef-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos tätä lääkettä käyttäessäsi

- saat ripulioireita. Ripulin hoitaminen on tärkeää heti ensioireista lähtien (ks. kohta 4)
- jos oksennat tai sinulla on pahoinvointia
- jos sinulla esiintyy selittämättömiä oireita, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta (ikterus), virtsan värjäytymistä tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi), kipua ylävatsan oikealla puolella, lisääntyntä verenvuoto- tai mustelmataipumusta tai väsymystä. Ne voivat olla vakavien maksaongelmien oireita
- jos sinulle nousee kuume, sillä tämä voi olla oire kuumeisesta neutropeniasta tai verenmyrkytyksestä (ks. kohta 4)
- jos sinulla on kovaa kipua vatsan alueella, kuumetta, vilunväreitä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsa tuntuu kovalta tai turvonneelta, sillä nämä voivat olla oireita suolen seinämään syntyneestä reiästä (maha-suolikanavan perforaatio)
- jos sinulla on kipua, turvotusta, punoitusta tai kuumotusta raajassa, sillä nämä voivat olla oireita veritulpasta laskimossa
- jos sinulla on mitä tahansa merkittävää verenvuotoa
- jos sinulla on puristusta rinnassa tai kipua, tyypillisesti kehon vasemmalla puolella, kipua niskassa, leuassa, olkapäässä tai käsivarressa, nopeaa sydämen lyöntiä, hengenahdistusta, pahoinvointia tai oksentelua, sillä nämä voivat olla sydänkohtauksen oireita
- jos mikä tahansa kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4), muuttuu vakavaksi

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla, eikä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten pidä siksi käyttää sitä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Vargatef**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Tällä lääkkeellä voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Seuraavat lääkkeet saattavat nostaa nintedanibin eli Vargatef-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuutta veressä ja samalla lisätä haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4):

- Ketokonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- Erytromysiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)

Seuraavat lääkkeet saattavat laskea nintedanibin pitoisuutta veressä ja siksi heikentää Vargatef-valmisteen tehoa:

- Rifampisiini (antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon)
- Karbamatsepiini, fenytoiini (käytetään kouristusten hoitoon)
- Mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen hoitoon)

### **Raskaus**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnynnäisen vamman. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä Vargatef-hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen tehokasta yhdistelmää erilaisia ehkäisykeinoja, jossa toisena ehkäisykeinona on estemenetelmä. Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivista ehkäisymenetelmistä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi Vargatef-hoidon aikana.

## **Imetys**

Ei tiedetä erittykö lääke ihmisen rintamaitoon ja voisiko se vahingoittaa imeväistä. Sen vuoksi Vargatef-hoidon aikana ei saa imettää.

## **Hedelmällisyys**

Tämän lääkkeen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos tunnet itsesi sairaaksi.

## **Vargatef sisältää soijaa**

Kapselit sisältävät soijalesitiiniä. Älä käytä tätä lääkettä, jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle.

## **3. Miten Vargatef-kapseleita otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä ota Vargatef-kapseleita samana päivänä, jolloin saat dosetakselihoitoa.

Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele tai murskaa niitä. On suositeltavaa ottaa kapselit aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen.

Suosittelu annos on neljä kapselia vuorokaudessa (yhteensä 400 mg nintedanibia vuorokaudessa). Älä ylitä tätä annosta.

Vuorokausiannos jaetaan kahteen kahden kapselin annokseen, jotka otetaan noin 12 tunnin välein, esimerkiksi kaksi kapselia aamulla ja kaksi kapselia illalla. Annokset otetaan suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Näin varmistetaan, että nintedanibin pitoisuus verenkierrossa säilyy tasaisena.

### **Annoksen pienentäminen**

Ellet siedä suositeltua annosta 400 mg vuorokaudessa haittavaikutusten takia (ks. kohta 4), lääkärisi saattaa pienentää Vargatef-valmisteen vuorokausiannosta. Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Lääkärisi saattaa pienentää suositeltua annosta 300 mg:aan vuorokaudessa (kaksi 150 mg:n kapselia). Siinä tapauksessa lääkäri määrää hoitoosi Vargatef 150 mg pehmeitä kapseleita.

Tarvittaessa lääkäri voi pienentää annostasi edelleen 200 mg:aan vuorokaudessa (kaksi 100 mg:n kapselia). Lääkäri määrää sinulle sopivan kapselivahvuuden, jos näin tapahtuu.

Kummassakin tapauksessa ota yksi määrätyn vahvuinen kapseli kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein ruoan kanssa (esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla) aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Jos lääkäri on keskeyttänyt dosetakselia sisältävän solunsalpaajahoidosi, sinun on jatkettava Vargatef-kapselien ottamista kahdesti vuorokaudessa.

### **Jos otat enemmän Vargatef-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

### **Jos unohtat ottaa Vargatef-valmisteen**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava Vargatef-annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti ja sen suuruisena kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta neuvonut.

### **Jos lopetat Vargatef-valmisteen käytön**

Älä lopeta Vargatef-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa lääkettä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri sitä sinulle määrää. Jos et ota lääkettä lääkärin määräämällä tavalla, syöpähoito ei välttämättä vaikuta asianmukaisella tavalla.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ole erityisen varovainen, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia Vargatef-hoidon aikana:

- **Ripuli** (*hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä*): Ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa ja tärkeiden suolojen (elektrolyyttien, kuten natriumin tai kaliumin) puutosta elimistössä. Juo paljon nestettä ripulin ensioireiden ilmetessä ja ota heti yhteys lääkäriin. Aloita asianmukainen ripulilääkitys, esim. loperamidi, niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun olet ottanut yhteyttä lääkäriin.

- **Kuumeinen neutropenia ja sepsis** (*yleinen, saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä*): Vargatef-hoito voi johtaa veren tietyn tyyppisten valkosolujen määrän vähenemiseen (*neutropenia*). Nämä solut ovat tärkeitä elimistön reagoimiseksi bakteeri- tai sieni-infektioihin. Neutropenian seurauksena voi esiintyä kuumetta (*kuumeinen neutropenia*) ja verenmyrkytys (*sepsis*). Kerro heti lääkärillesi, jos sinulle nousee kuume. Vargatef-hoidon aikana lääkäri tarkkailee säännöllisesti verisolujesi määrää ja tutkii sinua infektioon viittaavien merkkien, kuten tulehdusoireiden, kuumeen tai väsymyksen varalta.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu tätä lääkettä käytettäessä:

*Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)*

- Ripuli, ks. yllä
- Kivulias tai kihelmöivä tunne tai tunnottomuus sormissa ja varpaissa (*perifeerinen neuropatia*)
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Vatsakipu
- Verenvuoto
- Veren valkosolujen väheneminen (*neutropenia*)
- Ruoansulatuskanavan limakalvon tulehdus, mukaan lukien suun haavat ja haavaumat (*mukosiitti, mukaan lukien stomatiitti*).
- Ihottuma
- Ruokahalun heikentyminen
- Elektrolyyttihäiriö
- Laboratoriokokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, veren alkalinen fosfataasi) kohoaminen

*Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)*

- Verenmyrkytys (*sepsis*), ks. yllä
- Veren valkosolujen määrän väheneminen yhdistettynä kuumeeseen (*kuumeinen neutropenia*)
- Laskimoveritulpat (*laskimotukokset*)
- Kohonnut verenpaine (*hypertensio*)
- Nestehukka (*dehydraatio*)



- Märkäpesäkkeet
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Keltaisuus (*hyperbilirubinemia*)
- Laboratoriokokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen (glutamyylitransferaasi) kohoaminen
- Painon lasku
- Kutina

*Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)*

- Reikien syntyminen suolen seinämään (maha-suolikanavan perforaatio)
- Vakavat maksaongelmat
- Haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- Sydäninfarkti
- Munuaisten vajaatoiminta

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun](#) kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Vargatef-kapselien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, muovikätreessä tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että läpipainopakkaus, jossa kapselit ovat, on avattu tai kapseli on rikkoutunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Vargatef sisältää**

Vargatef-valmisteen vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

Apuaineet ovat:

*Kapselin sisältö:* Keskipitkäketjuiset triglyseridit, kova rasva, lesitiini (soija) (E322)

*Kapselin kuori:* Liivate, glyseroli (85 %), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)

*Painomuste:* Shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit (kapselit) ovat persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia kapsleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”100”.

Vargatef 100 mg pehmeitä kapsleita on saatavana kolmessa pakkauskoossa:

- Yksi kotelo, jossa on 60 kapselia (kuusi alumiinista läpipainopakkausta, joissa jokaisessa on 10 kapselia).
- Yksi kotelo, jossa on 120 kapselia (12 alumiinista läpipainopakkausta, joissa jokaisessa on 10 kapselia).
- Monipakkaus, jossa on 120 kapselia (kaksi 60 kapselin koteloa, jotka on kääritty pakkauskeltuun).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

**Valmistaja**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 8900

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{kuukausi VVVV}>**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Vargatef 150 mg pehmeät kapselit nintedanibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Vargatef on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vargatef-kapseleita
3. Miten Vargatef-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vargatef-kapselien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Vargatef on ja mihin sitä käytetään**

Vargatef-kapselit sisältävät nintedanibi-nimistä vaikuttavaa ainetta. Nintedanibi estää tietyn uusien verisuonien kehittymiseen osallistuvan proteiiniryhmän toimintaa. Syöpäsolut tarvitsevat näitä verisuonia saadakseen ravintoa ja happea. Estäessään näiden proteiinien toiminnan nintedanibi voi auttaa pysäyttämään syöpäsolujen kasvua ja leviämistä.

Tätä lääkettä käytetään yhdessä toisen syöpälääkkeen (dosetakseli) kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Lääke on tarkoitettu tiettyä ei-pienisoluista keuhkosityöpätyyppiä (*adenokarsinoomaa*) sairastaville aikuispotilaille, jotka ovat jo saaneet hoitoa tähän syöpäsairauteen toisella lääkkeellä, mutta joilla syöpäkasvain on alkanut uudelleen kasvaa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Vargatef-kapseleita**

**Älä ota Vargatef-kapseleita**

- jos olet allerginen nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Vargatef-kapseleita,

- jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia, jos sinulla on tai on ollut verenvuotoa, erityisesti äskettäin esiintynyttä verenvuotoa keuhkoissa
- jos sinulla on tai on joskus ollut munuaisongelmia
- jos käytät verenohennuslääkettä (kuten varfariinia, fenprokumonia, hepariinia tai asetyylisalisyylihapoa) veren hyytymisen estoon. Vargatef-hoito saattaa lisätä verenvuotoriskiä

- jos sinulle on äskettäin tehty leikkaus tai jos sinulle suunnitellaan leikkausta. Nintedanibi saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Siksi Vargatef-hoito tavallisesti keskeytetään ennen leikkausta. Lääkärisi päättää, milloin lääkettä voidaan jälleen jatkaa
- jos syöpä on levinnyt aivoihin

Tämän tiedon perusteella lääkäri saattaa teettää joitakin verikokeita, joilla voidaan esimerkiksi tarkistaa maksan toiminta ja määrittää, kuinka nopeasti veresi hyytyy. Lääkäri keskustelee näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voiko sinulle määrätä Vargatef-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos tätä lääkettä käyttäessäsi

- saat ripulioireita. Ripulin hoitaminen on tärkeää heti ensioireista lähtien (ks. kohta 4)
- jos oksennat tai sinulla on pahoinvointia
- jos sinulla esiintyy selittämättömiä oireita, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta (ikterus), virtsan värjäytymistä tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi), kipua ylävatsan oikealla puolella, lisääntynyttä verenvuoto- tai mustelmataipumusta tai väsymystä. Ne voivat olla vakavien maksaongelmien oireita
- jos sinulle nousee kuume, sillä tämä voi olla oire kuumeisesta neutropeniasta tai verenmyrkytyksestä (ks. kohta 4)
- jos sinulla on kovaa kipua vatsan alueella, kuumetta, vilunväireitä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsa tuntuu kovalta tai turvonneelta, sillä nämä voivat olla oireita suolen seinämään syntyneestä reiästä (maha-suolikanavan perforaatio)
- jos sinulla on kipua, turvotusta, punoitusta tai kuumotusta raajassa, sillä nämä voivat olla oireita veritulpasta laskimossa
- jos sinulla on mitä tahansa merkittävää verenvuotoa
- jos sinulla on puristusta rinnassa tai kipua, tyypillisesti kehon vasemmalla puolella, kipua niskassa, leuassa, olkapäässä tai käsivarressa, nopeaa sydämen lyöntiä, hengenahdistusta, pahoinvointia tai oksentelua, sillä nämä voivat olla sydänkohtauksen oireita
- jos mikä tahansa kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4), muuttuu vakavaksi

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla, eikä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten pidä siksi käyttää sitä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Vargatef**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Tällä lääkkeellä voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Seuraavat lääkkeet saattavat nostaa nintedanibin eli Vargatef-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuutta veressä ja samalla lisätä haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4):

- Ketokonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- Erytromysiini (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)

Seuraavat lääkkeet saattavat laskea nintedanibin pitoisuutta veressä ja siksi heikentää Vargatef-valmisteen tehoa:

- Rifampisiini (antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon)
- Karbamatsepiini, fenytoiini (käytetään kouristusten hoitoon)
- Mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen hoitoon)

### **Raskaus**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnynnäisen vamman. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä Vargatef-hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen tehokasta yhdistelmää erilaisia

ehkäisykeinoja, jossa toisena ehkäisykeinona on estemenetelmä. Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivista ehkäisymenetelmistä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi Vargatef-hoidon aikana.

### **Imetys**

Ei tiedetä erittykö lääke ihmisen rintamaitoon ja voisiko se vahingoittaa imeväistä. Sen vuoksi Vargatef-hoidon aikana ei saa imettää.

### **Hedelmällisyys**

Tämän lääkkeen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos tunnet itsesi sairaaksi.

### **Vargatef sisältää soijaa**

Kapselit sisältävät soijalesitiiniä. Älä käytä tätä lääkettä, jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle.

## **3. Miten Vargatef-kapseleita otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä ota Vargatef-kapseleita samana päivänä, jolloin saat dosetakselihoitoa.

Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele tai murskaa niitä. On suositeltavaa ottaa kapseli aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen.

Suositteltu annos on kaksi kapselia vuorokaudessa (yhteensä 300 mg nintedanibia vuorokaudessa). Älä ylitä tätä annosta.

Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhden kapselin annokseen, jotka otetaan noin 12 tunnin välein, esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla. Annokset otetaan suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Näin varmistetaan, että nintedanibin pitoisuus verenkierrossa säilyy tasaisena.

### **Annoksen pienentäminen**

Ellet siedä suositeltua annosta 300 mg vuorokaudessa haittavaikutusten takia (ks. kohta 4), lääkärisi saattaa pienentää suositeltua Vargatef-vuorokausiannostasi 200 mg:aan vuorokaudessa (kaksi 100 mg:n kapselia). Siinä tapauksessa lääkäri määrää hoitoosi Vargatef 100 mg pehmeitä kapseleita.

Ota yksi määrätyn vahvuinen kapseli kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein ruoan kanssa (esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla) aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos lääkäri on keskeyttänyt dosetakselia sisältävän solunsalpaajahoidosi, sinun on jatkettava Vargatef-kapselien ottamista kahdesti vuorokaudessa.

### **Jos otat enemmän Vargatef-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

### **Jos unohtat ottaa Vargatef-valmisteen**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava Vargatef-annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti ja sen suuruisena kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta neuvonut.

### **Jos lopetat Vargatef-valmisteen käytön**

Älä lopeta Vargatef-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa lääkettä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri sitä sinulle määrää. Jos et ota lääkettä lääkärin määräämällä tavalla, syöpähoito ei välttämättä vaikuta asianmukaisella tavalla.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ole erityisen varovainen, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia Vargatef-hoidon aikana:

- **Ripuli** (*hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä*): Ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa ja tärkeiden suolojen (elektrolyyttien, kuten natriumin tai kaliumin) puutosta elimistössä. Juo paljon nestettä ripulin ensioireiden ilmetessä ja ota heti yhteys lääkäriin. Aloita asianmukainen ripulilääkitys, esim. loperamidi, niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun olet ottanut yhteyttä lääkäriin.

- **Kuumeinen neutropenia ja sepsis** (*yleinen, saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä*):

Vargatef-hoito voi johtaa veren tietyn tyyppisten valkosolujen määrän vähenemiseen (*neutropenia*). Nämä solut ovat tärkeitä elimistön reagoimiseksi bakteeri- tai sieni-infektioihin. Neutropenian seurauksena voi esiintyä kuumetta (*kuumeinen neutropenia*) ja verenmyrkytys (*sepsis*). Kerro heti lääkärillesi, jos sinulle nousee kuume.

Vargatef-hoidon aikana lääkäri tarkkailee säännöllisesti verisolujesi määrää ja tutkii sinua infektioon viittaavien merkkien, kuten tulehdusoireiden, kuumeen tai väsymyksen varalta.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu tätä lääkettä käytettäessä:

*Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)*

- Ripuli, ks. yllä
- Kivulias tai kihelmöivä tunne tai tunnottomuus sormissa ja varpaissa (*perifeerinen neuropatia*)
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Vatsakipu
- Verenvuoto
- Veren valkosolujen väheneminen (*neutropenia*)
- Ruoansulatuskanavan limakalvon tulehdus, mukaan lukien suun haavat ja haavaumat (*mukosiitti, mukaan lukien stomatiitti*).
- Ihottuma
- Ruokahalun heikentyminen
- Elektrolyyttihäiriö
- Laboratoriokokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, veren alkalinen fosfataasi) kohoaminen

*Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)*

- Verenmyrkytys (*sepsis*), ks. yllä
- Veren valkosolujen määrän väheneminen yhdistettynä kuumeeseen (*kuumeinen neutropenia*)
- Laskimoveritulpat (*laskimotukokset*)
- Kohonnut verenpaine (*hypertensio*)
- Nestehukka (*dehydraatio*)



- Märkäpesäkkeet
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Keltaisuus (*hyperbilirubinemia*)
- Laboratoriokokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen (glutamyyli transferaasi) kohoaminen
- Painon lasku
- Kutina

*Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)*

- Reikien syntyminen suolen seinämään (maha-suolikanavan perforaatio)
- Vakavat maksaongelmat
- Haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- Sydäninfarkti
- Munuaisten vajaatoiminta

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun](#) kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Vargatef-kapselien säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että läpipainopakkaus, jossa kapselit ovat, on avattu tai kapseli on rikkoutunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Vargatef sisältää**

Vargatef-valmisteen vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.

Apuaineet ovat:

*Kapselin sisältö:* Keskipitkäketjuiset triglyseridit, kova rasva, lesitiini (soija) (E322)

*Kapselin kuori:* Liivate, glyseroli (85 %), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)

*Painomuste:* Shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit (kapselit) ovat ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia kapsleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”150”.

Yksi kotelo sisältää 60 kapselia (kuusi alumiinista läpipainopakkausta, joissa jokaisessa on 10 kapselia).

**Myyntiluvan haltija**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

**Valmistaja**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 8900

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{kuukausi VVVV}>**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.