

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 1,2 mg soijalesitiiniä.

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 1,8 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit

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

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit

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 vakiomuotoisen 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 ≥ 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 TAI 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 JA/TAI Pahoinvointi \geq aste 3 antiemeettisestä hoidosta huolimatta	
Muu ei-hematologinen tai hematologinen haittavaikutus, jonka aste ≥ 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 TAI 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 ≥ 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 vuoden ikäisten 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. Kapselia ei saa avata tai murskata (ks. kohta 6.6).

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 tukihoidosta huolimatta. Pahoinvoinnin ja oksentelun tukihoidoihin voivat kuulua lääkevalmisteet, joilla on antiemeettisiä ominaisuuksia, esim. glukokortikoidit, antihistamiinit tai 5-HT₃-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 ≥ 3 (CTCAE-häiritsevä luokitus) neutropeniaa kuin pelkkää dosetakselia saaneilla. Myöhempiä komplikaatioita kuten sepsistä ja kuumeista neutropeniaa on havaittu (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia).

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 maksasyöpästä 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 $> 3 \times$ ULN; kokonaisbilirubiini $\geq 2 \times$ ULN ja AFOS $< 2 \times$ 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 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 lääkevalmisteita, 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 protrombiinajan 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 ≥ 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 keuhkoembolian ja syvien laskimotukosten, riski. Potilaita on seurattava tarkasti tromboembolisten tapahtumien varalta. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on

muita tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä. 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.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Vargatef-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Maha-suolikanavan perforaatiot

Maha-suolikanavan perforaatioiden yleisyys oli samaa luokkaa kliinisen tutkimuksen hoitoryhmissä. Vaikutusmekanismien 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.

Nefroottinen proteiuria

Hyvin harvoja nefroottisen proteinurian tapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa histologiset löydökset sopivat glomerulaariseen mikroangiopatiaan, johon liittyi tai ei liittynyt munuaisten veritulppia. Oireiden korjaantumista on todettu Vargatef-hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita.

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/m²) ei muuttanut merkittävästi kummankaan lääkevalmisteen farmakokinetiikkaa.

Nintedanibin ja suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö ei muuttanut suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa oleellisesti (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Nintedanibi voi aiheuttaa haittaa ihmisen sikiölle (ks. kohta 5.3). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta Vargatef-hoidon aikana ja käyttämään erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoitoa aloitettaessa, hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Vargatef-annoksen jälkeen. Nintedanibi ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 5.2). Oksentelu ja/tai ripuli tai muut imeytymiseen mahdollisesti vaikuttavat sairaudet saattavat heikentää suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Jos tällaisia sairaustiloja esiintyy suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla, heidän tulisi käyttää jotakin muuta erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.

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 ihmissikiölle, 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. Imetettävään lapseen 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 koneidenkäyttökykyyn

Vargatef-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 keuhkosyöpä, 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 keuhkosyöpää sairastavilla potilailla, joiden kasvain oli histologiselta tyypiltään adenokarsinoma (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 ($\geq 1/1000 < 1/100$)	Tuntematon
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	Päänsärky ¹⁾		
Sydän			Sydäninfarkti (ks. kohta 4.4)	
Verisuonisto	Verenvuoto ¹⁾ (ks. kohta 4.4)	Tromboemboliset laskimotapahtumat ³⁾ , hypertensio		Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu		Perforaatio ¹⁾ , pankreatiitti ²⁾	Koliitti
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, alopesia ¹⁾	Kutina		
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria ¹⁾	Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	

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

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

3) Keuhkoemboliatapauksia on raportoitu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ripuli

Ripulia esiintyi 43,4 %:lla (\geq aste 3: 6,3 %:lla) nintedanibiryhmän adenokarsinoomapotilaista. Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi ajallisesti lähellä dosetaksin antoajankohtaa. 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 ≥ 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 lääkevalmisteita, 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-haittasapainon 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: L01EX09.

Vaikutusmekanismi

Nintedanibi on kolmen angiokinaasin estäjä, joka salpaa verisuonten endoteelikasvutekijän reseptoreiden (VEGFR 1–3), verihitulekasvutekijän reseptoreiden (PDGFR α ja β) ja fibroblastikasvutekijän reseptoreiden (FGFR 1–3) kinaasiaktiivisuutta. Nintedanibi sitoutuu kilpailivasti näiden reseptoreiden adenosiinitrifosfaattia (ATP) sitovaan taskuun ja estää solunsisäistä signalointia, 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 endotelialisia 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 kasvainksenografitien 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 ≥ 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-pienisolainen 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/m² laskimoon 21 päivän välein) (n = 655) tai lumelääkettä suun kautta kahdesti vuorokaudessa yhdessä dosetakselin kanssa (75 mg/m² 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 kokonaiselessaoloaika. 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 kokonaiselessaoloaika-analyysin ajankohtana kootut tapahtumat. Kokonaiselessaoloaika-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 kokonaiselessaoloajassa 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
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)* – ensisijainen analyysi		
Potilasmäärä (n)	277	285
Kuolemien tai taudin etenemisten määrä, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk)	4,0	2,8
Riskisuhde (95 % lv)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifioidun log-rank-testin p-arvo **	0,0193	
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)*** – seuranta-analyysi		
Potilasmäärä (n)	322	336
Kuolemien tai taudin etenemisten määrä, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Etenemisvapaan 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) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-arvo ⁺	< 0,0001	
Objektiivinen vaste (%)	4,7	3,6
Ristitulosuhde (95 % lv) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-arvo ⁺	0,4770	
Vähennemä tuumorin koossa (%) ^o	-7,76	-0,97
p-arvo ^o	0,0002	
Kokonaiselossaoloaika***		
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

* Eteneisvapaan elossaoloajan ensisijainen analyysi tehtiin, kun riippumaton arviointilautakunta oli havainnut 713 eteneisvapaan 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.

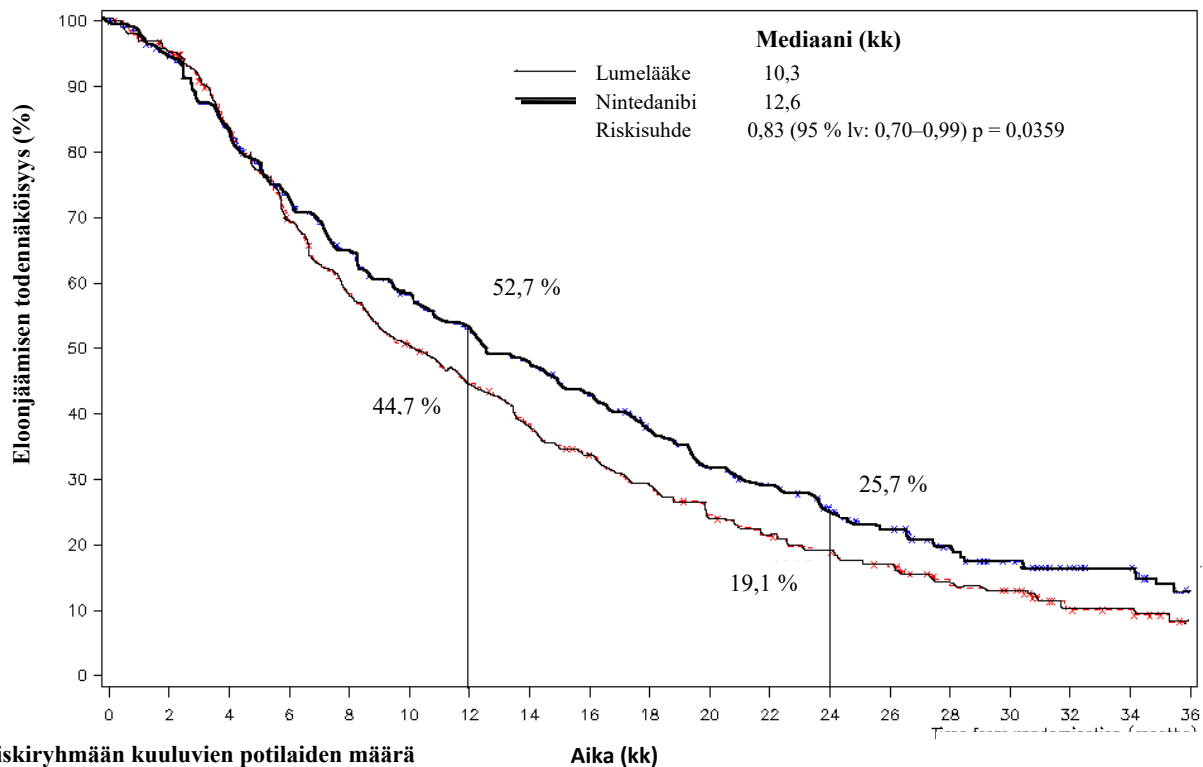
*** Kokonaiselossaoloaika-analyysi ja eteneisvapaan elossaoloajan seuranta-analyysi tehtiin, kun lähtöryhmien mukaisessa kokonaispopulaatiossa oli havaittu 1 121 kuolemantapausta (535 tapahtumaa adenokarsinoomapotilailla).

+ 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



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lumelääke	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	35	29	15	13	7
Nintedanibi	322	302	283	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 yhdistelmähoido 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 ≥ 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 $< \text{IIIB/IV}$, 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, hengenhädistyksen ja kivun pahenemiseen kuluvaa aikaa, mutta aiheutti merkitsevän pahenemisen

ripulioireasteikolla. Tästä huolimatta nintedanibihoidon kokonaisyötyyn 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 ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 metaboliininen reaktio 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 metaboliin 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 [14 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 häiritsevien tapahtuma-analyysissä suurempaan nintedanibialtistukseen liittyi yleensä maksaentsyymiarvojen kohoamista, mutta ei maha-suolikanavan häiritseviä tapahtumia. Farmakokinetiikan tehoanalyysissä ei kliinisten päätapahtumien 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-genotyyppi 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). Keskipaikeaa 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 vapaaehtoisin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child Pugh C) ei ole tutkittu.

Samanaikainen suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö

Asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (SSc-ILD) sairastaville naispotilaille annettiin yhtenä kerta-annoksena 30 mikrog etinyyliestradiolia ja 150 mikrog levonorgestreeliä ennen kahdesti vuorokaudessa annettavaa 150 mg:n nintedanibiannosta ja sen jälkeen vähintään 10 vuorokauden ajan. Mukautettujen geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat etinyyliestradiolille 117 % (108–127 %; C_{max}) ja 101 % (93–111 %; AUC_{0-tz}) sekä levonorgestreelille 101 % (90–113 %; C_{max}) ja 96 % (91–102 %; AUC_{0-tz}) ($n = 15$), mikä osoittaa, että nintedanibin samanaikainen käyttö ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuksiin plasmassa.

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) aiheuttavaa 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. Teratogeenisia 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 teratogeenisia 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).

Genotoksisuustutkimuksissa nintedanibin ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Triglyseridit, keskipitkät ketjuiset
Kovarasva
Soijalesitiini (E322)

Kapselin kuori

Liivate
Glyseroli (85 %)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

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.

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit

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

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit

Pakkauskoko: 60 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos kädet joutuvat kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, ne on pestävä välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Vargatef 100 mg pehmeät kapselit

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit

EU/1/14/954/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. marraskuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. elokuuta 2019

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)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
RANSKA

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vargatef 100 mg

17 YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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
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

17 YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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
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 PISTEKIRJOITUKSELLA

Vargatef 100 mg

17 YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/954/004

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

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
SN
NN

**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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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-valmistetta
3. Miten Vargatef-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vargatef-valmisteen 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 proteiiniiryhmän 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-valmistetta

Älä ota Vargatef-valmistetta

- 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-valmistetta,

- jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia, jos sinulla on tai on ollut verenvuotoa, erityisesti äskettäin esiintynyttä verenvuotoa keuhkoissa
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia tai jos virtsasi proteiinimäärä on suurentunut
- jos käytät verenhennuslääkettä (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
- jos sinulla on korkea verenpaine

- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä

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 tulee kuumetta tai vilunväristyksiä, tai jos hengityksesi tai sydämesi syke nopeutuu, sillä nämä voivat olla infektion tai verenmyrkytyksen (sepsiksen) oireita (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 tai jos sinulla on rintakipua ja hengitysvaikeuksia, 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, 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 ja imetys

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

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnynnäisen vamman.

Ehkäisy

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyyn jotakin erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Vargatef-hoitoa aloitettaessa, Vargatef-hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
- Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivista ehkäisymenetelmistä.
- Oksentelu ja/tai ripuli tai muut ruoansulatuskanavan sairaudet saattavat vaikuttaa suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kuten ehkäisytablettien imeytymiseen ja heikentää niiden tehoa. Jos sinulla esiintyy näitä sairaustiloja, keskustele lääkärin kanssa jonkin sopivamman ehkäisymenetelmän käytöstä.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Vargatef-hoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tämän lääkkeen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vargatef-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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-valmistetta 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 niitä. On suositeltavaa ottaa kapselit aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen.

Älä avaa tai murskaa kapselia (ks. kohta 5).

Suosittelun 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 solunsalpaajahoitosi, 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-valmistetta

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 reagoimassa bakteeri- tai sieni-infektioihin. Neutropenian seurauksena voi esiintyä kuumetta (*kuumeinen neutropenia*) ja verenmyrkytys (*sepsis*). Kerro heti lääkäriillesi, jos sinulle tulee kuumetta tai vilunväristyksiä, tai jos hengityksesi tai sydämesi syke nopeutuu.
Vargatef-hoidon aikana lääkäri tarkkailee säännöllisesti verisolujesi määrää ja tutkii sinua infektiin 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
- Hiustenlähtö (alopecia)

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- Verenmyrkytys (*sepsis*), ks. yllä
- Veren valkosolujen määrän väheneminen yhdistettynä kuumeeseen (*kuumeinen neutropenia*)
- Etenkin jalkoihin syntyvät laskimoveritulpat (*laskimotukokset*) (oireita ovat esimerkiksi kipu, punoitus, turvotus ja kuumotus raajassa), jotka voivat kulkeutua verisuonten kautta keuhkoihin ja aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia (jos huomaat tällaisia oireita, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon)
- Kohonnut verenpaine (*hypertensio*)
- Nestehukka (*dehydraatio*)
- Märkäpesäkkeet
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Keltaisuus (*hyperbilirubinemia*)
- Laboratoriokokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen (glutamyyli transferaasi) kohoaminen
- Painon lasku
- Kutina
- Päänsärky
- Virtsan proteiinimäärän suureneminen (*proteinuria*)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Paksusuolitulehdus
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

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-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, muovikääreessä 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.

Jos joudut kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, pese kädet välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 3).

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vargatef sisältää

Vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

Apuaineet ovat:

<i>Kapselin sisältö:</i>	Triglyseridit, keskipitkäketjuiset, kova rasva, soijalesitiini (E322)
<i>Kapselin kuori:</i>	Liivate, glyseroli (85 %), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)
<i>Painomuste:</i>	Shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

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

Vargatef 100 mg pehmeitä kapseleita 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 pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vargatef 150 mg pehmeät kapselit nintedanibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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-valmistetta
3. Miten Vargatef-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vargatef-valmisteen 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 proteiiniiryhmän 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 keuhkosityöpätyyppejä (*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-valmistetta

Älä ota Vargatef-valmistetta

- 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-valmistetta,

- jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia, jos sinulla on tai on ollut verenvuotoa, erityisesti äskettäin esiintynyttä verenvuotoa keuhkoissa
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia tai jos virtsasi proteiinimäärä on suurentunut
- jos käytät verenhennuslääkettä (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
- jos sinulla on korkea verenpaine

- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä

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 lääkäriille 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 tulee kuumetta tai vilunväristyksiä, tai jos hengityksesi tai sydämesi syke nopeutuu, sillä nämä voivat olla infektion tai verenmyrkytyksen (sepsiksen) oireita (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 tai jos sinulla on rintakipua ja hengitysvaikeuksia, 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 lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, 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 ja imetys

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

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnynnäisen vamman.

Ehkäisy

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyyn jotakin erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Vargatef-hoitoa aloitettaessa, Vargatef-hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
- Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivista ehkäisymenetelmistä.
- Oksentelu ja/tai ripuli tai muut ruoansulatuskanavan sairaudet saattavat vaikuttaa suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kuten ehkäisytablettien imeytymiseen ja heikentää niiden tehoa. Jos sinulla esiintyy näitä sairaustiloja, keskustele lääkärin kanssa jonkin sopivamman ehkäisymenetelmän käytöstä.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Vargatef-hoidon aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tämän lääkkeen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vargatef-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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-valmistetta 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 niitä. On suositeltavaa ottaa kapseli aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen.

Älä avaa tai murskaa kapselia (ks. kohta 5).

Suosittelun 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-valmistetta

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 reagoimassa bakteeri- tai sieni-infektioihin. Neutropenian seurauksena voi esiintyä kuumetta (*kuumeinen neutropenia*) ja verenmyrkytys (*sepsis*). Kerro heti lääkärillesi, jos sinulle tulee kuumetta tai vilunväristyksiä, tai jos hengityksesi tai sydämesi syke nopeutuu.

Vargatef-hoidon aikana lääkäri tarkkailee säännöllisesti verisolujesi määrää ja tutkii sinua infekioon 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

- Hiustenlähtö (alopecia)

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- Verenmyrkytys (*sepsis*), ks. yllä
- Veren valkosolujen määrän väheneminen yhdistettynä kuumeeseen (*kuumeinen neutropenia*)
- Etenkin jalkoihin syntyvät laskimoveritulpat (*laskimotukokset*) (oireita ovat esimerkiksi kipu, punoitus, turvotus ja kuumotus raajassa), jotka voivat kulkeutua verisuonten kautta keuhkoihin ja aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia (jos huomaat tällaisia oireita, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon)
- Kohonnut verenpaine (*hypertensio*)
- Nestehukka (*dehdraatio*)
- Märkäpesäkkeet
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Keltaisuus (*hyperbilirubinemia*)
- Laboratoriokokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen (glutamyyli transferaasi) kohoaminen
- Painon lasku
- Kutina
- Päänsärky
- Virtsan proteiinimäärän suureneminen (*proteinuria*)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Paksusuolitulehdus
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

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-valmisteen 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.

Jos joudut kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, pese kädet välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 3).

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vargatef sisältää

Vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.

Apuaineet ovat:

Kapselin sisältö: Triglyseridit, keskipitkäketjuiset, kova rasva, soijalesitiini (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 kapseleita, 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
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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