

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vargatef 100 mg pehmekapslid

Vargatef 150 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Vargatef 100 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kapsel sisaldab 1,2 mg sojaletsitiini.

Vargatef 150 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab 150 mg nintedaniibi (esilaadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kapsel sisaldab 1,8 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel).

Vargatef 100 mg pehmekapslid

Läbipaistmatud virsikuvärvi piklikud želatiinist pehmekapslid (ligikaudu 16 x 6 mm), mille ühele küljele on märgitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „100“.

Vargatef 150 mg pehmekapslid

Läbipaistmatud pruunid piklikud želatiinist pehmekapslid (ligikaudu 18 x 7 mm), mille ühele küljele on märgitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „150“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vargatef kombinatsioonis dotsetakseeliga on näidustatud lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsiveerunud, adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vargatefiga peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

Annustamine

Nintedaniibi soovitatav annus on 200 mg kaks korda ööpäevas manustatuna ligikaudu 12-tunnise vahega standardse 21 päevase dotsetakseeli ravikuuri 2. kuni 21. päeval.

Vargatefi ei tohi võtta dotsetakseeliga keemiaravi manustamise päeval (s.t 1. päeval).

Kui nintedaniibi annus jääb vahele, tuleb järgmine nintedaniibi soovitatav annus manustada järgmisel plaanipärasel võtmiskorral. Ununenud annuse kompenseerimiseks ei tohi nintedaniibi päevast üksikannust suurendada üle soovitatava annuse. Soovitatavat ööpäevast annust – 400 mg – ei tohi ületada.

Patsiendid võivad jätkata ravi nintedaniibiga ka pärast dotsetakseeliga ravi lõppu seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni tekivad vastuvõetamatud toksilised toimed.

Dotsetakseeli annustamine, manustamisviis ja annuse muutmine vt vastav dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõte.

Annuse kohandamine

Nintedaniibi kõrvaltoimete (vt tabelid 1 ja 2) ravi esmase abinõuna tuleb ravi nintedaniibiga ajutiselt katkestada, kuni spetsiifiline kõrvaltoime on taandunud sel määral (1. astmeni või ravieelsele tasemele), et on võimalik raviga jätkata.

Ravi nintedaniibiga tuleb jätkata vähendatud annuses. Soovitatakse kasutada individuaalsel ohutusel ja taluvusel põhinevat annuse kohandamist 100 mg kaupa ööpäevas (s.t annuse vähendamist 50 mg ühe võtmiskorra kohta), mida kirjeldatakse tabelites 1 ja 2.

Kõrvaltoime(te) püsimisel, s.t juhul kui patsient ei talu annust 100 mg kaks korda ööpäevas, tuleb ravi Vargatefiga jäädavalt lõpetada. Ravi Vargatefiga tuleb katkestada maksanäitajate spetsiifiliste muutuste korral – aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) /alaniini aminotransferaasi (ALAT) väärtuse suurenemine > 3 korda üle normi ülempiiri koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega ≥ 2 korda üle normi ülempiiri ja aluselise fosfataasi (ALP, *alkaline phosphatase*) väärtuse suurenemine < 2 korda üle normi ülempiiri; (vt tabel 2). Kui näitajate muutusteks teist põhjust ei leita, tuleb ravi Vargatefiga jäädavalt lõpetada (vt ka lõik 4.4).

Tabel 1. Vargatefi (nintedaniib) annuse soovitatav kohandamine kõhulahtisuse, oksendamise ja muude mittehematoloogiliste või hematoloogiliste kõrvaltoimete esinemisel.

CTCAE* kõrvaltoime	Annuse kohandamine
≥ 2 . astme kõhulahtisus kauem kui 7 järjestikust päeva, vaatamata kõhulahtisusevastaste ravimite kasutamisele VÕI ≥ 3 . astme kõhulahtisus, vaatamata kõhulahtisusevastaste ravimite kasutamisele	Pärast ravi katkestamist ja kõhulahtisuse vähenemist 1. astme kõrvaltoimeks või ravieelsele tasemele tuleb annust vähendada 200 milligrammilt kaks korda ööpäevas 150 milligrammini kaks korda ööpäevas; kui vajalikuks peetakse annuse veelkordset vähendamist, tuleb annust vähendada 150 milligrammilt kaks korda ööpäevas 100 milligrammini kaks korda ööpäevas.
≥ 2 . astme oksendamine JA/VÕI ≥ 3 . astme iiveldus, vaatamata antiemeetilisele ravile	
Muud ≥ 3 . astme mittehematoloogilised või hematoloogilised kõrvaltoimed	

* CTCAE: *common terminology criteria for adverse events*, kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid

Tabel 2. Vargatefi (nintedaniibi) annuse soovitatav muutmine ASAT-i ja/või ALAT-i aktiivsuse ning bilirubiini sisalduse suurenemise korral.

ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse ja bilirubiini sisalduse suurenemine	Annuse kohandamine
ASAT-i ja/või ALAT-i väärtuse suurenemine > 2,5 korda üle normi ülempiiri koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $\geq 1,5$ korda üle normi ülempiiri VÕI ASAT-i ja/või ALAT-i väärtuse suurenemine > 5 korda üle normi ülempiiri	Pärast ravi katkestamist ja aminotransferaaside väärtuste vähenemist väärtuseni $\leq 2,5$ korda üle normi ülempiiri koos bilirubiini sisalduse normaliseerumisega tuleb annust vähendada 200 milligrammilt kaks korda ööpäevas 150 milligrammini kaks korda ööpäevas; kui vajalikuks peetakse annuse veelkordset vähendamist, tuleb annust vähendada 150 milligrammilt kaks korda ööpäevas 100 milligrammini kaks korda ööpäevas.
ASAT-i ja/või ALAT-i väärtuse suurenemine > 3 korda üle normi ülempiiri koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega ≥ 2 korda üle normi ülempiiri ja ALP väärtuse suurenemine < 2 korda üle normi ülempiiri	Kui näitajate muutusteks teist põhjust ei leita, tuleb ravi Vargatefiga jäädavalt lõpetada

ASAT: aspartaadi aminotransferaas; ALAT:alaniini aminotransferaas

ALP: aluseline fosfataas

Patsientide erirühmad

Lapsed

Vargatefi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses.

Kesktes uuringus 1199.13 olid 85 patsienti (12,9% kõigist adenokartsinoomi histoloogiaga patsientidest) ≥ 70 -aastased (mediaanvanus: 72 aastat, vahemik 70...80 aastat) (vt lõik 5.1).

Eakatel ei ole vaja algannust kohandada (vt lõik 5.2).

Rass ja kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika uuringute põhjal ei ole Vargatefi annust *a priori* vaja kohandada (vt lõik 5.2). Ohutusandmed mustanahaliste ja afroameeriklaste kohta on piiratud.

Neerukahjustus

Neerude kaudu eritub vähem kui 1% nintedaniibi üksikannusest (vt lõik 5.2). Algannuse kohandamine kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel ei ole nintedaniibi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat uuritud.

Maksakahjustus

Nintedaniib eritub peamiselt sapi/roojaga (> 90%). Ekspositsioon on suurenenud maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium A, Childi-Pugh' staadium B; vt lõik 5.2). Kliinilistele andmetele tuginedes ei ole algannust vaja kohandada kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium A). Üheksalt mõõduka maksakahjustusega patsiendilt (Childi-Pugh' staadium B) kogutud piiratud ohutusandmed on ebapiisavad selle populatsiooni kirjeldamiseks. Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium C) ei ole nintedaniibi ohutust, efektiivsust ega farmakokineetikat uuritud. Mõõduka (Childi-Pugh' staadium B) ja raske (Childi-Pugh' staadium C) maksakahjustusega patsientidel ei ole ravi Vargatefiga soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Vargatefi kapslid tuleb sisse võtta suu kaudu, eelistatavalt koos toiduga, ja alla neelata tervelt koos veega. Kapsleid ei tohi närida. Kapslit ei tohi avada ega purustada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus nintedaniibi, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti häired

Kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoime oli kõhulahtisus, see esines ajaliselt lähestikku dotsetakseeli manustamisega (vt lõik 4.8). Kliinilises uuringus LUME-Lung 1 (vt lõik 5.1) esines enamikul patsientidest kerge kuni mõõdukas kõhulahtisus.

Turuletulekujärgsel perioodil on nintedaniibi kasutajatel teatatud tõsistest kõhulahtisuse juhtudest, mis lõppesid dehüdratsiooni ja elektrolüütide tasakaalu häiretega. Kõhulahtisust tuleb alates esimestest nähtudest ravida küllaldase vedeliku ja kõhulahtisusevastaste ravimitega, näiteks loperamiidiga, ja vajalik võib olla Vargatefiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Iiveldus ja oksendamine, valdavalt kerge kuni mõõduka raskusastmega, olid sageli teatatud seedetrakti kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Vajalik võib olla Vargatefiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2), vaatamata asjakohasele toetavale ravile. Iivelduse ja oksendamise korral võib toetav ravi hõlmata iiveldusevastaste omadustega ravimite, näiteks glükokortikoidid, antihistamiinid või 5-HT₃ retseptori antagonistid, kasutamist ja vedeliku küllaldast manustamist.

Vedelikupuudusel tuleb manustada elektrolüüte ja vedelikke. Seisundite korral, mis võivad põhjustada seedetrakti kõrvaltoimeid, tuleb jälgida plasma elektrolüüdisisaldust. Vajalik võib olla Vargatefiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Neutropeeniat ja sepsist

Vargatefi ja dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldati CTCAE ≥ 3 . astme neutropeeniat sagedamini kui ainult dotsetakseeliga ravitud patsientidel.

Täheldatud on ka täiendavaid tüsistusi nagu sepsis või febrilne neutropeenia (sh letaalse lõppega juhud).

Ravi ajal, eriti dotsetakseeliga kombineeritud ravi korral, peab jälgima hemogrammi. Iga ravikuuri alguses tuleb hemogrammi sageli jälgida ja ligikaudu nintedaniibi ning dotsetakseeli kombineeritud ravi saavate patsientide vererakkude arvu madalseisu ajal ning kliinilise vajaduse korral viimase kombineeritud ravikuuri lõpus.

Maksafunktsioon

Ekspositsiooni suurenemise tõttu võib kõrvaltoimete risk olla kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium A, vt lõigud 4.2 ja 5.2) suurenenud. Saadaval on piiratud ohutusandmed üheksalt patsiendilt, kellel oli hepatotsellulaarne kartsinoom ja mõõdukas maksakahjustus, klassifitseeritud kui Childi-Pugh' staadium B. Ehkki neil patsientidel ei teatatud ettearvamatutest ohutusallikatest leidudest, ei ole piisavalt andmeid mõõduka maksakahjustusega patsientidele ravisoovituste andmiseks. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium B) ei ole nintedaniibi efektiivsust uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium C) ei ole nintedaniibi ohutus, efektiivsus ega farmakokineetikat uuritud. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravi Vargatefiga soovitatav (vt lõik 4.2).

Nintedaniibiga ravi korral on täheldatud ravimist tingitud maksakahjustusi, sh raskeid, letaalse lõppega maksakahjustusi. Maksaensüümide (ALAT, ASAT, ALP, gammaglutamüüli transferaas (GGT)) ja bilirubiini sisalduse väärtuste suurenemised olid enamikul juhtudest pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist pöörduvad.

Aminotransferaaside, ALP ja bilirubiini sisalduse näite tuleb kontrollida enne kombineeritud ravi alustamist Vargatefi ja dotsetakseeliga. Näite tuleb jälgida kliinilise vajaduse järgi või ravi jooksul perioodiliselt; kombineeritud ravi korral dotsetakseeliga iga ravikuuri alguses ja kord kuus, kui pärast dotsetakseeli lõpetamist jätkatakse ravi ainult Vargatefiga.

Kui leitakse vastavate ensüümide aktiivsuse suurenemine, võib vajalik olla Vargatefiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2). Patsienti tuleb uurida maksaensüümide aktiivsuse suurenemise muude põhjuste suhtes ja vajaduse korral toimida asjakohaselt. Ravi Vargatefiga tuleb katkestada maksanäitajate kindlate muutuste korral (ASAT-i / ALAT-i aktiivsus > 3 korda üle normi ülempiiri; bilirubiini sisaldus $\geq$ 2 korda üle normi ülempiiri ja ALP aktiivsus < 2 korda üle normi ülempiiri). Kui näitajate muutusteks teist põhjust ei leita, tuleb ravi Vargatefiga jäädavalt lõpetada (vt ka lõik 4.2).

Väikese kehakaaluga patsientidel (< 65 kg), Aasia päritolu ja naissoost patsientidel on maksaensüümide aktiivsuse suurenemise risk suurem. Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt patsiendi vanusega, mis võib suurendada ka maksaensüümide aktiivsuse suurenemise riski (vt lõik 5.2). Nende riskiteguritega patsiente soovitatakse tähelepanelikult jälgida.

Neerufunktsioon

Nintedaniibi kasutamisel on teatatud neerukahjustuse/neerupuudulikkuse juhtudest, mis mõnel juhul olid letaalse lõppega (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb nintedaniibiga ravi ajal jälgida, erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel esinevad neerukahjustuse/neerupuudulikkuse riskitegurid. Neerukahjustuse/neerupuudulikkuse korral tuleb kaaluda ravi kohandamist (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“).

Verejooks

VEGFR-i (vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptor, *vascular endothelial growth factor receptor*) inhibeerimist võib seostada verejooksuriski suurenemisega. Vargatefiga tehtud kliinilises uuringus (LUME-Lung 1; vt lõik 5.1) oli verejooksude esinemissagedus ravirühmades sarnane (vt lõik 4.8). Kõige sagedasem verejooks oli kerge kuni mõõdukas ninaverejooks. Enamik letaalse lõppega verejookse olid kasvajaga seotud. Erinevusi respiratoorsete ja letaalse lõppega verejooksude osas ei esinenud, intratserebraalsetest verejooksudest ei teatatud.

Kliinilistesse uuringutesse ei olnud kaasatud hiljutise kopsuverejooksuga (> 2,5 ml punast verd) patsiendid ega tsentraalse kasvajaga patsiendid, kelle kohta olid radioloogilised tõendid kasvaja lokaalsest invasioonist suurtesse veresoontesse või radioloogiliselt tuvastatud õõnsad või nekrootilised kasvajad. Neid patsiente ei ole seega soovitatav Vargatefiga ravida.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud mittetõsistest ja tõsistest verejooksujuhtudest, millest mõned olid letaalse lõppega, sh nii patsientidel, kes said, kui ka patsientidel, kes ei saanud hüübimisvastast ravi või muid ravimeid, mis võivad veritsust esile kutsuda (kliiniliste uuringute andmed vt järgmine lõik „Terapeutiline antikoagulatsioon“). Verejooksu korral tuleb kliinilise hinnangu kohaselt kaaluda Vargatefiga ravi katkestamist, annuse vähendamist või ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Turuletulekujärgsed verejooksujuhud hõlmasid muu hulgas seedetrakti, respiratoorse ja kesknärvisüsteemi elundeid. Kõige sagedamini esines verejookse respiratoorse süsteemi elundites.

Terapeutiline antikoagulatsioon

Puuduvad kliiniliste uuringute andmed patsientide kohta, kellel esineb pärilik eelsoodumus verejooksude tekkeks või kellele on enne ravi alustamist Vargatefiga manustatud antikoagulantravi täisannus (turuletulekujärgne kogemus vt eelnev lõik „Verejooks“). Patsientidel, kes saavad püsiravi väikses annuses madalmolekulaarsete hepariinidega või atsetüülsalitsüülhappega, ei täheldatud verejooksude esinemissageduse suurenemist. Patsientidel, kellel ravi ajal esines trombembolia juhtumeid ja kes vajasisid antikoagulantravi, lubati jätkata ravi Vargatefiga ning neil ei esinenud verejooksuriski suurenemist. Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad antikoagulantidega raviks varfariini või fenpropumooni, tuleb regulaarselt jälgida protrombiini aega, rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR, *international normalised ratio*) ja kliinilisi verejooksuepisoodide.

Ajumetastaasid

Stabiilsed ajumetastaasid

Patsientidel, kes olid ajumetastaaside tõttu saanud küllaldast eelnevat ravi ja kellel ajumetastaasid olid stabiilsed $\geq$ 4 nädalat enne ravi alustamist Vargatefiga, ei täheldatud ajuverejooksude sagenemist.

Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ajuverejooksu nähude ja sümptomite suhtes.

Aktiivsed ajumetastaasid

Aktiivsete ajumetastaasidega patsiente kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud ning neil ei ole soovitatav Vargatefiga ravi kasutada.

Venoosne trombemboolia

Vargatefiga ravitud patsientidel on suurem venoosse trombemboolia, kaasa arvatud kopsuemboolia ja süvaveenitromboosi risk. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida trombemboolia juhtude suhtes. Eriti ettevaatlik tuleb olla trombemboolia täiendavate riskiteguritega patsientide puhul. Eluohtliku venoosse trombemboolia korral tuleb ravi Vargatefiga lõpetada.

Arteriaalne trombemboolia

Arteriaalse trombemboolia esinemissagedus oli 3. faasi uuringus 1199.13 (LUME-Lung 1) kahes ravirühmas võrreldav. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli anamneesis hiljuti esinenud müokardiinfarkt või ajuinsult. Samas täheldati nintedaniibiga monoteraapiat saanud idiopaatilise kopsufibroosiga (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) patsientidel arteriaalse trombemboolia esinemissageduse suurenemist. Suurema kardiovaskulaarse riskiga patsientidel, sealhulgas teadaoleva koronaararterite haigusega patsientidel, tuleb ravi kasutada ettevaatusega. Ägeda müokardiisheemia nähtude või sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Aneurüsmid ja arteridisseksioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridisseksioonide teket. Enne Vargatefi kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Seedetrakti perforatsioonid ja isheemiline koliit

Seedetrakti perforatsioonide sagedus oli kliinilise uuringu ravirühmades võrreldav. Toimemehhanismile tuginedes võib Vargatefiga ravitud patsientidel olla suurem risk seedetrakti perforatsioonide tekkeks. Turuletulekujärgselt on nintedaniibiga seoses teatatud seedetrakti perforatsiooni ja isheemilise koliidi juhtudest, mis mõnel juhul olid letaalse lõppega. Eriline ettevaatus on vajalik varasema kõhuõõneoperatsiooniga patsientide või hiljutise õõnesorgani perforatsiooniga patsientide ravimisel. Ravi Vargatefiga tohib seetõttu alustada mitte varem kui 4 nädalat pärast suurt operatsiooni. Patsientidel, kellel tekib seedetrakti perforatsioon, tuleb ravi Vargatefiga jäädavalt lõpetada. Patsientidel, kellel tekib isheemiline koliit, tuleb ravi Vargatefiga lõpetada, ja erandjuhtudel võib pärast isheemilise koliidi täielikku taandumist ja patsiendi seisundi ning muude riskitegurite hoolikat hindamist ravi Vargatefiga uuesti alustada.

Nefrootilisele sündroomile viitav proteinuuria

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud nefrootilisele sündroomile viitavast proteinuuriast. Histoloogilised leiud olid igal individuaalsel juhul samasugused nagu glomerulaarse mikroangiopaatia puhul (kas koos renaalsete trombidega või ilma). Pärast Vargatefiga ravi lõpetamist on täheldatud sümptomite pöördumist. Nefrootilise sündroomi nähtude või sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom (PRES)

Turuletulekujärgselt on teatatud mõnest posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) juhust.

PRES on neuroloogiline häire (kinnitatakse magnetresonantstomograafia uuringuga), mis võib väljenduda peavalu, hüpertensiooni, nägemishäirete, krampihoogude, letargia, segasuse ja muude nägemis- ja neuroloogiliste häiretena ja võib lõppeda surmaga. PRES-ist on teatatud ka teiste VEGF-i inhibiitorite kasutamisel.

PRES-i kahtluse korral tuleb nintedaniibiga ravi lõpetada. Nintedaniibiga ravi taasalustamine PRES-i anamneesis patsientidel ei ole teada ja seda peab tegema arsti soovitusel.

Haavaparanemishäired

Toimemehhanismile tuginedes võib nintedaniib takistada haavade paranemist. Uuringus

LUME-Lung 1 ei täheldatud haavaparanemishäirete sagenemist. Spetsiifilisi uuringuid nintedaniibi toime kohta haavaparanemisele ei ole tehtud. Ravi Vargatefiga tuleb seega alustada või – perioperatiivse katkestamise korral – jätkata ainult siis, kui haav on kliinilise hinnangu kohaselt küllaldaselt paranenud.

Toime QT-intervallile

Nintedaniibi kliiniliste uuringute programmis QT-intervalli pikenemist ei täheldatud (vt lõik 5.1). Kuna on teada teiste türosiini kinaasi inhibiitorite mõju QT-intervallile, tuleb nintedaniibi QTc-intervalli pikenemise riskiga patsientidel kasutada ettevaatusega.

Allergilised reaktsioonid

Sojatooted põhjustavad sojaallergiaga patsientidel allergilisi reaktsioone, sealhulgas rasket anafülaksiat. Teadaolevalt maapähklivalgu allergiaga patsientidel on suurem risk rasketeks reaktsioonideks sojatoodete suhtes.

Patsientide erirühmad

Uuringus 1199.13 (LUME-Lung 1) esines nintedaniibi ja doksetaseeli saanud ja alla 50 kg kehakaaluga patsientidel raskeid kõrvaltoimeid sagedamini kui ≥ 50 kg kehakaaluga patsientidel; alla 50 kg kehakaaluga patsiente oli uuringus aga vähe. Seetõttu soovitatakse alla 50 kg kehakaaluga patsiente tähelepanelikult jälgida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

P-gükoproteiin (P-gp)

Nintedaniib on P-gp substraat (vt lõik 5.2). Spetsiaalses ravimi koostoimete uuringus suurendas tugeva P-gp inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine nintedaniibi ekspositsiooni AUC järgi 1,61 korda ja C_{max} -i järgi 1,83 korda. Tugeva P-gp indutseerija rifampitsiiniga tehtud ravimite koostoimete uuringus vähendas nintedaniibi manustamine koos rifampitsiiniga nintedaniibi ekspositsiooni AUC järgi 50,3% ja C_{max} -i järgi 60,3% võrreldes ainult nintedaniibi manustamisega. Nintedaniibiga koos manustamisel võivad tugevad P-gp inhibiitorid (nt ketokonasool või erütromütsiin) suurendada nintedaniibi ekspositsiooni. Sellistel juhtudel tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida nintedaniibi taluvuse suhtes. Kõrvaltoimete raviks võib olla vajalik Vargatefiga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Tugevad P-gp indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin ja liht-naistepuna) võivad vähendada nintedaniibi ekspositsiooni. Nintedaniibi manustamist koos nende ravimitega tuleb hoolikalt kaaluda.

Tsütokroomi (CYP) ensüümid

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP ainevahetusradade kaudu. Nintedaniib ja selle metaboliidid, vaba happefragment BIBF 1202 ja selle glükuroniid BIBF 1202-glükuroniid, ei pärssinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP ensüüme (vt lõik 5.2). Seega peetakse CYP metabolismil põhinevate ravimite koostoimete teket nintedaniibiga vahetõenäoliseks.

Manustamine koos teiste ravimipreparaatidega

Nintedaniibi manustamine koos dotsetakseeliga (75 mg/m²) ei mõjutanud oluliselt kummagi ravimipreparaadi farmakokineetikat.

Nintedaniibi manustamine koos suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega ei muutnud olulisel määral suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Nintedaniib võib inimestel põhjustada lootekahjustusi (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada ravi ajal Vargatefiga rasestumist vältida ja kasutada väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi alguses, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Vargatefi viimase annuse võtmist. Nintedaniib ei mõjuta olulisel määral etünüülöstradiooli ja levonorgestreeli kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 5.2). Suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust võivad häirida oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seisundid, mille puhul imendumine võib olla häiritud. Naistel, kes kasutavad suukaudseid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid ja kellel esineb selliseid seisundeid, tuleb soovitada kasutada alternatiivset väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Vargatefi kasutamise kohta rasedatel puuduvad andmed, kuid selle toimeainega tehtud prekliinilised loomkatsed näitavad kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna nintedaniib võib lootekahjustusi põhjustada ka inimestel, ei tohi seda kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui kliiniline seisund vajab ravi. Rasedustest tuleb teha vähemalt enne ravi alustamist Vargatefiga. Naispatsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma arsti või apteekrit, kui nad rasestuvad Vargatefiga ravi ajal.

Kui patsient rasestub Vargatefiga ravi ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele. Kaaluda tuleb ravi lõpetamist Vargatefiga.

Imetamine

Andmed nintedaniibi ja selle metaboliitide eritamise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Prekliinilised uuringud näitasid, et imetavate rottide piima eritus väike kogus nintedaniibi ja selle metaboliite ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Vargatefiga ravi ajal.

Fertiilsus

Prekliiniliste uuringute andmete alusel puudub tõestusmaterjal mehe fertiilsuse kahjustuste kohta (vt lõik 5.3). Nintedaniibi potentsiaalse toime kohta naise fertiilsusele puuduvad inimestelt või loomadelt saadud andmed.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vargatef mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada Vargatefiga ravi ajal olla autojuhtimise või masinate käsitsemise ajal ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Alljärgnevalt esitatud ohutusandmed põhinevad kesksel ülemaailmsel topeltpimedal randomiseeritud 3. faasi uuringul 1199.13 (LUME-Lung 1), milles varem 1. valiku keemiaravi saanud paiksest levinud või metastaatilise või retsidiiveeruva mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) patsientidel võrreldi nintedaniibi ja dotsetakseeli kombineeritud ravi platseebo ja dotsetakseeli kombineeritud raviga, ning turuletulekujärgse perioodi jooksul täheldatud andmeid. Kõige sagedamini teatatud nintedaniibile spetsiifilised kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemine ja oksendamine. Tabelis 3 on esitatud kokkuvõtte kõrvaltoimetest organsüsteemi klasside kaupa. Teavet valitud kõrvaltoimete ohjamise kohta vt lõik 4.4. Allpool kirjeldatakse uuringus LUME-Lung 1 täheldatud valitud kõrvaltoimete andmeid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on kokkuvõtlikult esitatud NSCLC adenokartsinoomi histoloogilise leiuga patsientidel ($n = 320$) LUME-Lung 1 esimese uuringus või turuletulekujärgse perioodi jooksul teatatud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus. Kõrvaltoimete esinemissageduse järgi klassifitseerimiseks kasutatakse alljärgnevaid mõisteid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni

< 1/100), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).
 Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimete kokkuvõtte sageduskategooria järgi.

Organsüsteem i klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Febriilne neutropeenid, abstsessid, sepsis		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenid (sealhulgas febrilne neutropeenid)	Trombotsütopeenid		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine, elektrolüütide tasakaalu häire	Vedelikupuudus, kehakaalu vähenemine		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia	Peavalu ¹⁾		Posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom
Südame häired			Müokardiinfarkt (vt lõik 4.4)	
Vaskulaarsed häired	Verejooks ¹⁾ (vt lõik 4.4)	Venoosne tromboembolia ³⁾ , hüpertensioon		Aneurüsmid ja arteridissektioonid
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, kõhuvalu		Perforatsioon ¹⁾ , pankreatiit ²⁾	Koliit
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsuse suurenemine	Hüperbilirubineemia, gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine	Ravimist tingitud maksakahjustus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Mukosiit (kaasa arvatud stomatiit), lööve, alopeetsia ¹⁾	Pruritus		
Neerude ja kuseteede häired		Proteinuuria ¹⁾	Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)	

¹⁾ Kliinilistes uuringutes ei olnud nintedanibi ja dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud patsientidel sagedus suurem kui platseebo ja dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud patsientidel.

²⁾ IPF-i ja NSCLC raviks nintedanibi võtvatel patsientidel on teatatud pankreatiidi juhtudest. Valdavalt teatati

- neist juhtudest patsientidel, kes võtsid ravimit IPF-i näidustusel.
3) Teatatud on kopsuemboolia juhtudest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus esines nintedaniibi rühmas 43,4% (≥ 3 . astme kõhulahtisust 6,3%) adenokartsinoomiga patsientidest. Enamik kõrvaltoimetest esinesid ajaliselt lähestikku dotsetakseeli manustamisega. Enamikul patsientidest lahenes kõhulahtisus pärast ravi katkestamist, kõhulahtisusevastast ravi ja nintedaniibi annuse vähendamist.

Teave kõhulahtisuse puhul soovitatavate abinõude ja annuse kohandamise kohta vt vastavalt lõigud 4.4 ja 4.2.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja hüperbilirubineemia

Maksaga seotud kõrvaltoimeid esines 42,8% nintedaniibiga ravitud patsientidest. Ligikaudu kolmandikul neist oli tegemist maksaga seotud ≥ 3 . astme kõrvaltoimetega. Suurenenud maksanäitajatega patsientidel oli asjakohane kasutada kehtestatud järkjärgulist annuse vähendamise skeemi ning ravi lõpetamine oli vajalik ainult 2,2% patsientidest. Enamikul patsientidest oli maksanäitajate suurenemine pöörduv.

Teave patsientide erirühmade, maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisalduse suurenemise puhul soovitatavate abinõude ja annuse kohandamise kohta vt vastavalt lõigud 4.4 ja 4.2.

Neutropeenia, febriline neutropeenia ja sepsis

Neutropeeniale järgnevate tüsistustena on teatatud sepsisest ja febrilsest neutropeeniast. Sepsise (1,3%) ja febrilse neutropeenia (7,5%) esinemissagedus oli nintedaniibi rühmas platseeborühmaga võrreldes suurem. Ravi ajal, eriti kombineeritud ravi korral dotsetakseeliga, on oluline jälgida patsiendi vereliblede arvu veres (vt lõik 4.4).

Verejooks

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud mittetõsistest ja tõsistest verejooksujuhtudest, millest mõned olid letaalse lõppega, sh nii patsientidel, kes said, kui ka patsientidel, kes ei saanud hüübimisvastast ravi või muid ravimpreparaate, mis võivad verejooksu esile kutsuda. Turuletulekujärgsed verejooksu juhud hõlmasid muu hulgas seedetrakti, respiratoorse ja kesknärvisüsteemi elundeid. Kõige sagedamini esines verejookse respiratoorse süsteemi elundites (vt ka lõik 4.4).

Perforatsioon

Toimemehhanismi järgi on oodata perforatsiooni esinemist nintedaniibiga ravitud patsientidel. Seedetrakti perforatsiooniga patsientide osakaal oli siiski väike.

Perifeerne neuropaatia

Perifeerne neuropaatia on dotsetakseeliga ravi teadaolev kõrvaltoime. Perifeersest neuropaatiast teatati platseeborühmas 16,5% patsientidest ja nintedaniibi rühmas 19,1% patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nintedaniibi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot või ravi. I faasi uuringutes oli nintedaniibi suurim manustatud üksikannus 450 mg üks kord ööpäevas. Peale selle said 2 patsienti kuni kaheksa päeva jooksul üleannusena kuni 600 mg kaks korda ööpäevas. Täheldatud kõrvaltoimed ühtisid nintedaniibi teadaoleva ohutusprofiiliga, s.t esinesid maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja seedetrakti sümptomid. Mõlemad patsiendid taastusid nendest kõrvaltoimetest. Üleannustamise

korral tuleb ravi katkestada ja vajadusest lähtuvalt kasutada üldisi toetavaid abinõusid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX09

Toimemehhanism

Nintedaniib on kolmiktoimega angiokinaasi inhibiitor, mis pärsib vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptorite (VEGFR 1-3), trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptorite (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR α ja β) ja fibroblastide kasvufaktori retseptorite (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR 1-3) kinaasi aktiivsust. Nintedaniib seondub konkureerivalt nende retseptorite adenosinotriifosfaati (*adenosine triphosphate*, ATP) siduva taskuga ja blokeerib rakusisesel signaaliraja, mis on hädavajalik endoteeli ja perivaskulaarsete rakkude (peritsüütide ja veresoonte silelihasrakkude) proliferatsiooniks ja ellujäämiseks. Lisaks inhibeeritakse Fms-i sarnast türosiini kinaasi 3 (Flt-3), lümfootsüüdispetsiifilist türosiini kinaasi (Lck) ja protoonkogeeni türosiini kinaasi Src.

Farmakodünaamilised toimed

Kasvaja angiogenees on kasvaja kasvu, progresseerumist ja metastaseerumist soodustav hädavajalik etapp ja peamiselt vallandab selle kasvajakrakkude eritatavate proangiogeensete faktorite (s.t VEGF-i ja bFGF [*basic fibroblast growth factor*, aluseline fibroblastide kasvufaktor]) vabanemine, mis tõmbavad ligi peremeesorganismi endoteelirakke ja perivaskulaarseid rakke, et lihtsustada hapniku ja toitainete saamist peremeesorganismi veresoontkonna kaudu. Nintedaniibi prekliinilistes haigusmodelites takistas nintedaniib ainsa ühendina efektiivselt kasvaja veresoontkonna teket ja püsimist, põhjustades kasvaja kasvu inhibeerimist ja kasvaja kasvu seiskumist. Kasvaja ksenograafide ravi nintedaniibiga põhjustas kasvaja mikroveresoonte tiheduse, veresoonte peritsüütidega kaetuse ja kasvaja perfusiooni kiire vähenemise.

Dünaamilise kontrasteerimisega magnetresonantstomograafia (*Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging*, DCE-MRI) näitas, et nintedaniib toimib inimesel antiangiogeenselt. Toime ei olnud selgelt annussõltuv, kuid enamikel juhtudel täheldati ravivastust annuses ≥ 200 mg. Logistilises regressioonianalüüsis saadi statistiliselt oluline seos antiangiogeense toime ja nintedaniibi ekspositsiooni vahel. DCE-MRI uuringus oli toime nähtav 24...48 tundi pärast ravimpreparaadi esimese annuse manustamist ja see püsis või isegi suurenes ravi jätkamisel mitme nädala jooksul. DCE-MRI vastuse ja kasvajakolde suuruse kliiniliselt olulise vähenemise vahel korrelatsiooni ei leitud, kuid DCE-MRI vastus oli seotud haiguse stabiliseerumisega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsus keskses III faasi uuringus LUME-Lung 1

Vargatefi efektiivsust ja ohutust uuriti 1314 täiskasvanud patsiendil, kellel pärast 1. valiku keemiaravi esines paikset levinud, metastaatilist või retsidiiveeruv NSCLC. Paikne retsidiiveerumine tähendas uuringusse kaasamise hetkel kasvaja paikset taastekkimist ilma metastaasideta. Uuringusse kaasati 658 patsienti (50,1%) adenokartsinoomiga, 555 patsienti (42,2%) lamerakulise vähiga ja 101 patsienti (7,7%) muude histoloogiliste leidudega pahaloolumulist kasvajatega.

Patsiendid randomiseeriti kahte rühma (1 : 1): esimesele rühmale manustati suu kaudu 200 mg nintedaniibi kaks korda ööpäevas koos 75 mg/m² intravenoosse dotsetakseeliga iga 21 päeva järel (n = 655) ja teisele rühmale manustati suu kaudu kaks korda ööpäevas platseebot koos 75 mg/m² intravenoosse dotsetakseeliga iga 21 päeva järel (n = 659). Randomiseerimine stratifitseeriti Ida onkoloogiaalase koostöörühma (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) skoori (0 versus 1), bevatsisumaabiga eelaravi (jah versus ei), ajumetastaaside (jah versus ei) ja kasvaja histoloogilise leiu (lamerakuline versus mittelamerakuline histoloogiline leid) järgi.

Patsiente iseloomustavad näitajad olid ravirühmades tasakaalus nii üldpopulatsioonis kui ka

histoloogilisel leiul põhinevates alarühmades. Üldpopulatsioonis olid 72,7% patsientidest mehed. Enamik patsientidest olid mitteasiaadid (81,6%), mediaanvanus oli 60,0 aastat, ECOG-i sooritusvõime skoor oli uuringu alguses 0 (28,6%) või 1 (71,3%); ühe patsiendi ECOG-i sooritusvõime skoor oli uuringu alguses 2. 5,8% patsientidest olid uuringusse kaasamisel stabiilsed ajumetastaasid ja 3,8% olid saanud varem ravi bevatsisumaabiga.

Patsientide haiguse staadium määrati diagnoosimise ajal UICC/AJCC (*Union Internationale Contre le Cancer / American Joint Committee on Cancer*, Rahvusvaheline vähivastane liit / Ameerika vähiravi ühiskomitee) 6. või 7. väljaande kriteeriumite põhjal. Üldpopulatsioonis oli 16,0% patsientidest haiguse < IIIB/IV staadium, 22,4% patsientidest oli haiguse IIIB staadium ja 61,6% patsientidest oli haiguse IV staadium.

9,2% patsientidest kaasati uuringusse uuringu alguses määratud paikset retsidiveerunud haiguse staadiumis. 15,8% adenokartsinoomi histoloogilise leiuga patsientidest oli haiguse < IIIB/IV staadium, 15,2% patsientidest oli haiguse IIIB staadium ja 69,0% patsientidest oli haiguse IV staadium. 5,8% adenokartsinoomiga patsientidest kaasati uuringusse uuringu alguses määratud paikset retsidiveerunud haiguse staadiumis.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon ravikavatsusliku populatsiooni ja histoloogilisele leiu järgi. Üldine elulemus oli peamine teisene tulemusnäitaja. Teiste efektiivsusnäitajate hulka kuulusid objektiivne ravivastus, haiguse ohje, kasvaja suuruse muutus ja tervisega seotud elukvaliteet.

Nintedaniibi lisamisel dotsetakseelile saavutati üldpopulatsioonis statistiliselt oluline 21% progressiooni- või surmariski vähenemine: (riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 0,79; 95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI): 0,68...0,92; $p = 0,0019$) (määrati sõltumatu hindamiskomisjoni poolt). See tulemus kinnitati progressioonivaba elulemuse järelanalüüsiga (HR 0,85, 95% CI: 0,75...0,96, $p = 0,0070$), mis hõlmas kõiki lõpliku üldise elulemuse analüüsi hetkeks juhtude kohta kogutud andmeid. Üldise elulemuse analüüs üldpopulatsioonis ei saavutanud statistilist olulisust (HR 0,94; 95% CI: 0,83...1,05).

Tuleb märkida, et eelnevalt planeeritud andmeanalüüs histoloogilise leiu järgi näitas statistiliselt olulist erinevust ravirühmade üldelulemuses ainult adenokartsinoomi populatsioonis (tabel 4).

Nagu näidatud tabelis 4, saavutati nintedaniibi lisamisel dotsetakseelile adenokartsinoomi populatsioonis statistiliselt oluline progressiooni- või surmariski 23% vähenemine (HR 0,77; 95% CI: 0,62...0,96). Nende tähelepanekutega kooskõlas esines oluline paranemine ka uuringuga seotud muude tulemusnäitajate, nagu haiguse ohje ja kasvaja suuruse muutus, osas.

Tabel 4. Uuringu LUME-Lung 1 efektiivsusnäitajad adenokartsinoomi histoloogilise leiuga patsientidel.

	Vargatef + dotsetakseel	Platseebo + dotsetakseel
Progressioonivaba elulemus* – esmane analüüs		
Patsientide arv, n	277	285
Surmade või progressioonijuhtude arv, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Progressioonivaba elulemuse mediaan [kuud]	4,0	2,8
HR (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus**	0,0193	
Progressioonivaba elulemus* – järelkontrolli analüüs		
Patsientide arv, n	322	336
Surmade või progressioonijuhtude arv, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Progressioonivaba elulemuse mediaan [kuud]	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus**	0,0485	
Haiguse ohje [%]	60,2	44,0
Šansside suhe (95% CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-väärtus ⁺	< 0,0001	
Objektiivne ravivastus [%]	4,7	3,6
Šansside suhe (95% CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-väärtus ⁺	0,4770	
Kasvaja vähenemine [%] [°]	-7,76	-0,97
p-väärtus [°]	0,0002	
Üldine elulemus***		
Patsientide arv, n	322	336
Surmade arv, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Üldise elulemuse mediaan [kuud]	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus**	0,0359	

HR: riskitiheduste suhe; CI: usaldusvahemik

* Esmase progressioonivaba elulemuse analüüs tehti sõltumatu hindamiskomisjoni hinnangu põhjal pärast 713. progressioonivaba elulemusperioodi sündmuse täheldamist ravikavatsuslikus üldpopulatsioonis (adenokartsinoomiga patsientide rühmas 332 sündmust).

** Stratifitseeritud ECOG-i skoori (0 vs. 1) järgi uuringu alguses, ajumetastaaside olemasolu (jah vs. ei) järgi uuringu alguses ja eelneva bevatsisumaabiga ravi järgi (jah vs. ei).

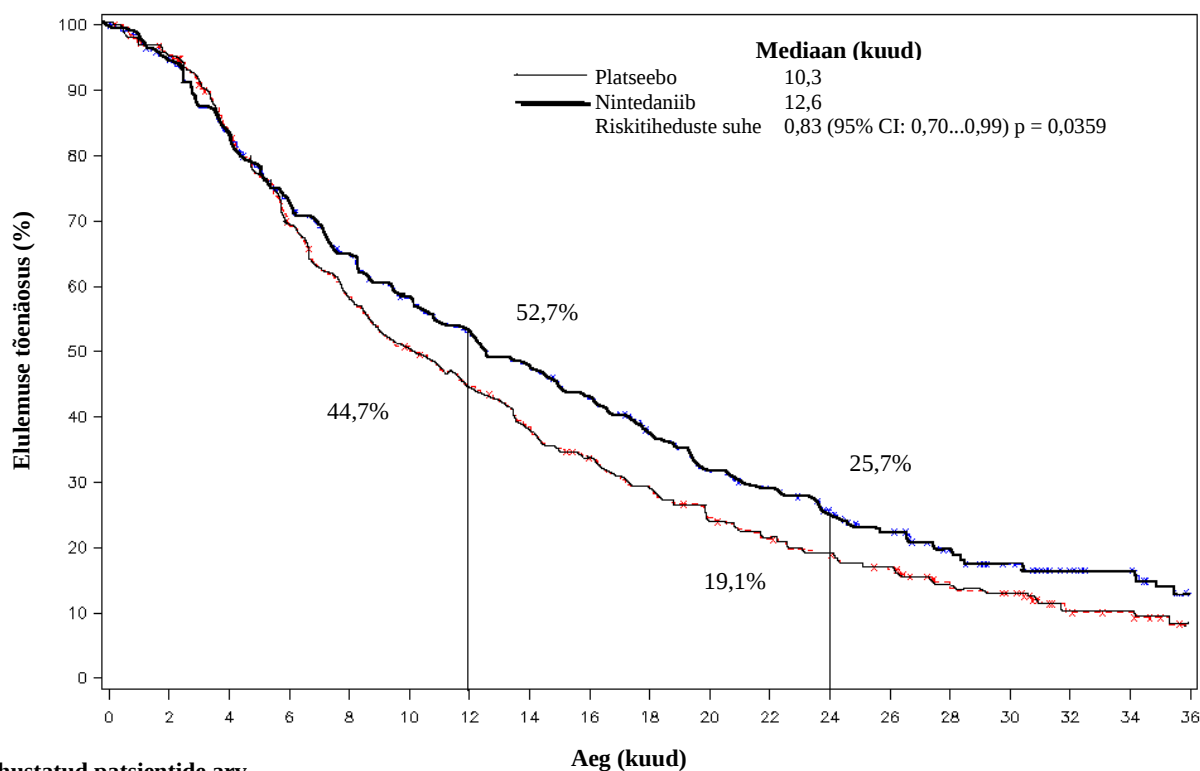
*** Üldise elulemuse analüüs ja progressioonivaba elulemuse järelanalüüs tehti pärast 1121 surmajuhtu ravikavatsuslikus üldpopulatsioonis (adenokartsinoomiga patsientide rühmas 535 juhtu).

⁺ Šansside suhe ja p-väärtus saadi logistilise regressiooni mudelist, mis oli kohandatud ECOG-i sooritusvõime skoori (0 vs. 1) suhtes.

[°] Uuringu algusega võrreldes parima protsentuaalse muutuse kohandatud keskmine ja p-väärtus saadi ANOVA mudelist, mis oli kohandatud ECOG PS sooritusvõime skoori (0 vs. 1) suhtes uuringu alguses, ajumetastaaside olemasolu (jah vs. ei) suhtes uuringu alguses ja eelneva bevatsisumaabiga ravi (jah vs. ei) suhtes.

Üldise elulemuse statistiliselt oluline paranemine nintedaniibi ja dotsetakseeli kombineeritud ravi rühmas saavutati adenokartsinoomiga patsientidel, kellel saavutati surmariski 17% vähenemine (HR 0,83, p = 0,0359) ja üldise elulemuse paranemine mediaanina 2,3 kuu võrra (10,3 versus 12,6 kuud; joonis 1).

Joonis 1. Adenokartsinoomi histoloogilise leiuga patsientide üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver LUME-Lung 1 uuringus ravirühmade kaupa.



Eel määratletud hindamine tehti nende adenokartsinoomiga patsientide populatsioonis, kelle prognoosi uuringusse kaasamise hetkel peeti eriti halvaks – täpsemalt oli tegemist patsientidega, kellel enne uuringusse kaasamist oli tekkinud haiguse progressioon 1. valiku keemiaravi ajal või kiiresti pärast selle ravi lõppu. See populatsioon hõlmas neid adenokartsinoomiga patsiente, kellel tuvastati uuringu alguses haiguse progressioon ja kes kaasati uuringusse vähem kui 9 kuud alates 1. valiku keemiaravi alustamisest. Nende patsientide ravimisel nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooniga saavutati surmariski vähenemine 25% võrra võrreldes platseebo ja dotsetakseeli kombinatsiooniga (HR 0,75; 95% CI: 0,60...0,92; p = 0,0073). Üldise elulemuse mediaan paranes 3 kuu võrra (üldine elulemus nintedaniibi rühmas oli 10,9 kuud, platseeborühmas 7,9 kuud). *Post hoc*-analüüsis adenokartsinoomiga patsientidel, kellel tuvastati haiguse progressioon ja kes kaasati uuringusse ≥ 9 kuu jooksul alates 1. valiku keemiaravi alustamisest, ei olnud vahe statistiliselt oluline (üldise elulemuse HR 0,89; 95% CI 0,66...1,19).

Haiguse < IIIB/IV staadiumiga adenokartsinoomiga patsientide osakaal oli diagnoosimise hetkel väike ja jagunes ravirühmade vahel ühtlaselt (platseeborühmas 54 patsienti (16,1%), nintedaniibi rühmas 50 patsienti (15,5%). Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse HR oli nendel patsientidel vastavalt 1,24 (95% CI: 0,68; 2,28) ja 1,09 (95% CI: 0,70; 1,70). Valim oli aga väike, olulist koostõju ei ilmnunud, usaldusvahemik oli lai ja hõlmas adenokartsinoomiga patsientide üldpopulatsiooni üldise elulemuse riskitiheduste suhet.

Elukvaliteet

Ravi nintedaniibiga ei mõjutanud oluliselt eelnevalt määratletud sümptomite, nagu köha, düspnoe ja valu, halvenemiseni kulunud aega, kuid põhjustas olulise halvenemise kõhulahtisuse sümptomite skaala osas. Siiski täheldati nintedaniibi korral üldisest ravist saadavat kasu ilma patsientide enda poolt kirjeldatud elukvaliteedi halvenemiseta.

Toime QT-intervallile

QT/QTc väärtused registreeriti ja neid analüüsiti spetsiaalses uuringus, milles võrreldi nintedaniibi monoteeraapiat sunitiniibi monoteeraapiaga neerurakulise vähiga patsientidel. Selles uuringus

manustatud nintedaniibi suukaudsed 200 mg üksikannused ning 15 päeva jooksul manustatud nintedaniibi mitu suukaudset 200 mg annust kaks korda ööpäevas ei pikendanud QTcF-intervalli. Nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni manustamise toimet QT-intervallile ei ole põhjalikult uuritud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Vargatefiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõigi alarühmade kohta mitteväikerakk-kopsuvähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nintedaniibi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutati ligikaudu 2...4 tundi pärast pehme želatiinkapsli suukaudset manustamist peale sööki (vahemik 0,5...8 tundi). 100 mg annuse absoluutne biosaadavus tervetel vabatahtlikel oli 4,69% (90% CI: 3,615...6,078). Imendumine ja biosaadavus vähenevad transporterite toimete ja märkimisväärse esmase maksapassaaži tõttu. Nintedaniibi ekspositsioon suurenes annusega proportsionaalselt annusevahemikus 50...450 mg üks kord ööpäevas ja 150...300 mg kaks korda ööpäevas. Püsikontsentratsioon saavutati plasmas maksimaalselt ühe nädala jooksul alates manustamisest.

Pärast toidu manustamist suurenes nintedaniibi ekspositsioon ligikaudu 20% võrreldes paastutingimustes manustamisega (CI: 95,3...152,5%) ja imendumine viibis (mediaan t_{max} paastununa: 2,00 h; söönuna: 3,98 h).

Ühes *in vitro* uuringus ei avaldanud nintedaniibi kapslite segamine kuni 15 minutiks väikese koguse õunapüree või šokolaadipudinguga mingit mõju ravimi farmatseutilisele kvaliteedile. Pikemaajalisel kokkupuutel pehme toiduga täheldati kapslite paisumist ja deformeerumist, kuna želatiinist kapslikest imab vett. Seetõttu kliiniline toime eeldatavasti ei muutu, kui kapslid võetakse koos pehme toiduga kohe sisse.

Jaotumine

Nintedaniibi puhul esineb vähemalt kahefaasiline jaotumiskineetika. Intravenoosse infusiooni järel täheldati suurt jaotusruumala (V_{ss} : 1050 l; 45,0% gCV [geomeetriline variatsioonikoefitsient, *geometric coefficient of variation*]).

Nintedaniibi *in vitro* seondumine inimese plasmavalkudega oli suur – seondunud oli 97,8%. Peamiseks siduvaks valgus peetakse seerumi albumiini. Nintedaniib jaotub eelistatavalt plasmas ning vere/plasma suhe on 0,869.

Biotransformatsioon

Nintedaniibi peamine metaboolne reaktsioon on hüdrofüütiline lõhustamine esteraaside poolt, mille tulemusena tekib BIBF 1202 vaba hape. BIBF 1202 glükuronitakse seejärel UGT (uridiindifosfaatglükuronosüüli transferaas) ensüümide, täpsemalt UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 poolt BIBF 1202-glükuroniidiks.

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP radade kaudu, kusjuures valdavalt osales seejuures CYP 3A4. Inimese ADME (*absorption, distribution, metabolism and excretion*, imendumine, jaotumine, ainevahetus ja eritumine) uuringus ei suudetud plasmas tuvastada peamist CYP-st sõltuvat metaboliiti. *In vitro* moodustas CYP-st sõltuv metabolism ligikaudu 5% ning esteraaside poolt lõhustamine ligikaudu 25%.

Prekliinilistes *in vivo* katsetes ei olnud BIBF 1202 efektiivne vaatamata toime olemasolule selle aine sihtretseptorite tasemel.

Eritumine

Pärast intravenoosset infusiooni oli kogukliirens plasmast kiire (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Uriiniga eritus 48 h jooksul muutumatul kujul suukaudse manustamise korral 0,05% annusest (31,5% gCV) ja intravenoosse manustamise järel ligikaudu 1,4% annusest (24,2% gCV); kliirens neerude

kaudu oli 20 ml/min (32,6% gCV). [14C]-nintedaniibi suukaudse manustamise järel oli ravimiga seotud radioaktiivsuse peamine eritustee rooja/sapi kaudu (93,4% annusest, 2,61% gCV). Neerude kaudu eritumise osakaal kogukliirensist oli väike (0,649% annusest, 26,3% gCV). Eritumine loeti täielikuks (üle 90%) 4 ööpäeva jooksul alates manustamisest. Nintedaniibi lõplik poolväärtusaeg oli 10...15 tundi (gCV % ligikaudu 50%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nintedaniibi farmakokineetikat võib pidada aja suhtes lineaarseks (s.t ühe annuse kohta saadud andmeid võib laiendada mitmele annusele). Akumuleerumine korduval manustamisel oli C_{max} -i puhul 1,04- ja AUC_{τ} puhul 1,38-kordne. Nintedaniibi minimaalne kontsentratsioon püsis stabiilne kauem kui 1 aasta.

Muu teave ravimite koostoimete kohta

Metabolism

Ravimite koostoimeid nintedaniibi ja CYP substraatide, CYP inhibiitorite või CYP indutseerijate vahel ei ole oodata, sest nintedaniib, BIBF 1202 ja BIB 1202-glükuroniid ei inhibeerinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP ensüüme ning nintedaniib ei metaboliseerunud oluliselt määral CYP ensüümide vahendusel.

Transport

Nintedaniib on P-gp substraat. Nintedaniibi potentsiaalseid koostoimeid selle transporteriga vt lõik 4.5. Näidati, et nintedaniib ei ole OATP-1B1 (orgaanilisi anioone transportiv polüpeptiid, *organic anion-transporting polypeptide*), OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 (orgaaniliste katioonide transporter, *organic cation transporter*) ega MRP-2 (mitme ravimi suhtes resistentne valk, *multidrug resistance proteiin*) substraat ega inhibiitor *in vitro*. Nintedaniib ei olnud ka BCRP substraat. Täheldati ainult nõrka inhibeerivat toimet OCT-1, BCRP (rinnavähi resistentsusvalk, *breast cancer resistance protein*) ja P-gp suhtes *in vitro* ning seda peetakse kliiniliselt väheoluliseks. Sama kehtib ka nintedaniibi kui OCT-1 substraadi kohta.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Farmakokineetilisi kõrvaltoimeid uurivates analüüsides kippus nintedaniibi suurem ekspositsioon olema seotud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega, kuid mitte seedetrakti kõrvaltoimetega. Farmakokineetilisi efektiivsusanalüüse kliiniliste tulemusnäitajate suhtes ei tehtud. Logistilises regressioonanalüüsis saadi statistiliselt oluline seos nintedaniibi ekspositsiooni ja DCE-MRI vastuse vahel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs patsientide erirühmades

Nintedaniibi farmakokineetilised omadused olid ühetaolised nii tervetel vabatahtlikel, pahaloolumulise kasvaja patsientidel kui ka sihtpopulatsiooni patsientidel. Nintedaniibi ekspositsiooni ei mõjutanud sugu (korregeerituna kehakaalu suhtes), kerge ega mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirensi järgi hinnatuna), maksametastaasid, ECOG-i sooritusvõime skoor, alkoholitarbimine ega P-gp genotüüp.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid vanusest, kehakaalust ja rassist tingitud mõõdukat toimet nintedaniibi ekspositsioonile (vt allpool). Tuginedes kliinilises uuringus LUME-Lung 1 täheldatud ekspositsiooni suurele indiviididevahelisele varieeruvusele ei peeta neid toimeid kliiniliselt olulisteks. Mitme riskiteguriga patsiente soovitatakse tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4).

Vanus

Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt vanusega. Võrreldes 62-aastase mediaanvanusega patsiendiga oli $AUC_{\tau,ss}$ 45-aastaselt patsiendil (5. protsentiil) 16% väiksem ja 76-aastaselt patsiendil (95. protsentiil) 13% suurem. Analüüsiga hõlmatud vanusevahemik oli 29...85 aastat, kusjuures ligikaudu 5% populatsioonist olid vanemad kui 75 aastat.

Kehakaal

Kehakaalu ja nintedaniibi ekspositsiooni vahel tuvastati pöördvõrdeline korrelatsioon. Võrreldes 71,5 kg mediaankehakaaluga patsiendiga oli $AUC_{\tau,ss}$ 50 kg patsiendil (5. protsentiil) 25% suurem ja

100 kg patsiendil (95. porotsentiil) 19% väiksem.

Rass

Keskmine nintedaniibi ekspositsioon populatsioonis oli 33...50% suurem Hiina, Taiwani ja India patsientidel ning 16% suurem Jaapani patsientidel; Korea patsientidel oli see europiidse rassiga võrreldes 16...22% väiksem (kehakaalu suhtes korrigeerituna). Tuginedes ekspositsiooni suurele indiviididevahelisele varieeruvusele ei peeta neid toimeid kliiniliselt olulisteks. Andmed mustanahaliste patsientide kohta on väga piiratud, kuid need on samades piirides nagu europiidsest rassist patsientidel.

Maksakahjustus

Spetsiaalses üksikannuse I faasi uuringus oli nintedaniibi ekspositsioon C_{max} -i ja AUC alusel kerge maksakahjustusega vabatahtlikel (Childi-Pugh' staadium A) tervete isikutega võrreldes 2,2 korda suurem (90% usaldusvahemik C_{max} -i puhul 1,3...3,7 ja AUC puhul 1,2...3,8). Tervete vabatahtlikega võrreldes oli mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' staadium B) ekspositsioon C_{max} -i alusel 7,6 korda suurem (90% usaldusvahemik 4,4...13,2) ja AUC alusel 8,7 korda suurem (90% usaldusvahemik 5,7...13,1). Raske maksakahjustusega isikuid (Childi-Pugh' staadium C) ei ole uuritud.

Samaaegne ravi suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Spetsiaalses farmakokineetika uuringus manustati SSC-ILD-ga naissoost patsientidele 30 µg etüüülöstradiooli ja 150 µg levonorgestreeli kombinatsiooni üksikannus enne ja pärast 150 mg nintedaniibi manustamist kaks korda ööpäevas vähemalt 10 päeva jooksul. Kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) olid vastavalt etüüülöstradiooli puhul 117% (108...127%; C_{max}) ja 101% (93...111%; AUC_{0-tz}) ning levonorgestreeli puhul 101% (90...113%; C_{max}) ja 96% (91...102%; AUC_{0-tz}) (n = 15), mis näitab, et nintedaniibi samaaegsel manustamisel ei ole olulist mõju etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli ekspositsioonile plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Üksikannuse toksilisuse uuringud rottidel ja hiirtel näitasid nintedaniibil väikest potentsiaali ägeda toksilisuse tekitamiseks. Korduvtoksisuse uuringutes rottidel olid kõrvaltoimed (nt epifüüsiplaadi paksenemine, löikehammaste kahjustused) peamiselt seotud nintedaniibi toimetehhanismiga (s.t VEGFR-2 inhibeerimisega). Need muutused on teada kogemusest teiste VEGFR-2 inhibiitoritega ja neid peetakse ravimiklassi toimeteks.

Mittenärilistel tehtud toksilisuse uuringutes täheldati kõhulahtisust ja oksendamist, millega kaasnes toidu vähenenud tarbimine ja kehakaalu vähenemine.

Rottidel, koertel ja makaakidel (*Cynomolgus*) ei leitud tõestusmaterjali maksaensüümide aktiivsuse suurenemise kohta. Kergelt maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, mis ei olnud tingitud rasketest kõrvaltoimetest, näiteks kõhulahtisusest, täheldati ainult reesusmakaakidel.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottidel tehtud isasloomade fertiilsuse uuringus ja varase, munaraku implantatsioonile eelneva embrüonaalse arengu uuringutes ei tuvastatud toimeid isasloomade reproduktiivtraktile ega isasloomade fertiilsusele.

Rottidel täheldati embrüofetaalset letaalsust ja teratogeenseid toimeid väiksema ekspositsiooni puhul, kui on soovitatava maksimaalse annusega 200 mg kaks korda ööpäevas inimestel saavutatav ekspositsioon. Subterapeutilise ekspositsiooni juures täheldati toimeid aksiaalse skeleti arengule ja suurte arterite arengule.

Küülikutel täheldati embüofetaalset letaalsust ekspositsiooni puhul, mis on ligikaudu 8 korda suurem kui inimestel soovitatava maksimaalse annusega saavutatav ekspositsioon. Teratogeenseid toimeid aordikaarele koos teratogeensete toimetega südamele ja urogenitaalsüsteemile täheldati

ekspositsioonil, mis on ligikaudu 4 korda suurem kui inimestel soovitatava maksimaalse annusega saavutatav ekspositsioon; teratogeenseid toimeid aksiaalse skeleti embrüofetaalsele arengule täheldati ekspositsioonil, mis oli 3 korda suurem kui inimestel soovitatavamaksimaalse annusega saavutatav ekspositsioon.

Rottidel eritus piima väike osa ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest) radioaktiivse märgistusega nintedaniibist ja/või selle metaboliitidest.

Genotoksilisuse uuringud ei näidanud nintedaniibil mutageenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

keskmise ahelaga triglütseriidid
tahke rasv
sojaletsitiin (E322)

Kapsli kest

želatiin
glütserool (85%)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist/alumiiniumist blistrid sisaldavad igaüks 10 kapslit.

Vargatef 100 mg pehmekapslid

Pakendi suurus: 60 või 120 kapslit või mitmikpakend, mis sisaldab 120 (2×60) kapslit (2 karpi, mõlemad sisaldavad 60 kapslit, pakitud fooliumkilesse).

Vargatef 150 mg pehmekapslid

Pakendi suurus: 60 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kapsli sisuga kokkupuute korral tuleb käed kohe ohtra veega puhtaks pesta (vt lõik 4.2).
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Vargatef 100 mg pehmekapslid

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg pehmekapslid

EU/1/14/954/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. november 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. august 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
PRANTSUSMAA

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (100 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vargatef 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sojat. Lisateavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 × 1 pehmekapsel
120 × 1 pehmekapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Vargatef 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (100 mg – 60 kapslit mitmikpakendi jaoks – riigikohase teabeta)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vargatef 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sojat. Lisateavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 × 1 pehmekapsel. Mitmikpakendi komponent, mitte eraldi müümiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/954/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vargatef 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISÜMBRIS (100 mg – 120 kapsliga mitmikpakend –riigikohase teabega)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vargatef 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 120 (kaks 60 × 1 kapsliga karpi) pehmekapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/954/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Vargatef 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (150 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vargatef 150 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 150 mg nintedaniibi (esilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sojat. Lisateavet vt infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 × 1 pehmekapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/954/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Vargatef 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (100 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vargatef 100 mg kapslid
nintedanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (150 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vargatef 150 mg kapslid
nintedanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Mitte avada enne kasutamist.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vargatef 100 mg pehmekapslid nintedaniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vargatef ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vargatefi võtmist
3. Kuidas Vargatefi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vargatefi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vargatef ja milleks seda kasutatakse

Vargatefi kapslid sisaldavad toimeainet nintedaniibi. Nintedaniib blokeerib ühe valgurühma, mis osaleb vähirakke toidu ja hapnikuga varustavate uute veresoonte tekkimisel ja kasvamisel. Nende valkude toime blokeerimise kaudu saab nintedaniib pärssida vähirakkude kasvu ja levikut.

Seda ravimit kasutatakse koos ühe teise vähivastase ravimiga (dotsetakseel) teatud tüüpi kopsuvähi – mitteväikerakk-kopsuvähi – raviks. Ravim on mõeldud teatud tüüpi mitteväikerakk-kopsuvähiga (adenokartsinoom) täiskasvanud patsientidele, keda on selle vähkkasvaja tõttu teise ravimiga juba ravitud, kuid kelle kasvaja on uuesti kasvama hakanud.

2. Mida on vaja teada enne Vargatefi võtmist

Vargatefi ei tohi võtta

- kui olete nintedaniibi, maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on varem olnud maksaprobleeme; kui teil on või on varem olnud probleeme veritsusega, eriti kui teil on hiljuti olnud kopsuverejooks;
- kui teil on või on olnud neeruprobleeme või teie uriinis on tuvastatud suurenenud valgusisaldus;
- kui te võtate trombide tekke ennetamiseks verd vedeldavaid ravimeid (nt varfariin, fenprokumoon, hepariin või aspiriin). Ravi Vargatefiga võib põhjustada suuremat verejooksuriski;
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon või plaanite operatsioonile minekut. Nintedaniib võib mõjutada teie haavade paranemist. Seetõttu ravi Vargatefiga tavaliselt katkestatakse juhul, kui teile tehakse operatsioon. Teie arst otsustab, kas jätkata ravi selle ravimiga;
- kui teil on kasvaja, mis on levinud ajju;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.

Sellele infole tuginedes võib arst teha mõned vereproovid, et kontrollida näiteks teie maksafunktsiooni ja määrata, kui kiiresti teie veri hüübib. Teie arst arutab teiega nende analüüside tulemusi ja otsustab, kas teile on võimalik Vargatefi määrata.

Selle ravimi võtmise ajal rääkige kohe oma arstile:

- kui teil tekib kõhulahtisus, sest kõhulahtisust on oluline ravida alates esimeste nähtude tekkest (vt lõik 4);
- kui te oksendate või tunnete end halvasti (iiveldus);
- kui teil esineb seletamatuid sümptomeid nagu naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi), tume või pruun (tee värvi) uriin, valu kõhu parempoolses ülaosas, tavapärasest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid või väsimustunne. Need sümptomid võivad viidata rasketele maksaprobleemidele;
- kui teil tekivad palavik, külmavärinad, südamekloppimine või hingamine muutub kiireks. Need võivad olla nakkuse (infektsioon) või verenakkuse (sepsise) nähud (vt lõik 4);
- kui teil tekivad tugev kõhuvalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõht muutub kõvaks või tekib kõhupuhitus, sest need võivad olla sooleseina tekkinud augu (seedetrakti perforatsioon) sümptomid;
- kui teil tekivad seejärel mõned või kõik järgmised sümptomid: ootamatu tugev kõhuvalu või kõhukrambid, punane veri roojas, kõhulahtisus või kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla verevarustuse vähenemisest tingitud soolepõletiku (isheemilise koliidi) sümptomid;
- kui teil tekivad jäsme valu, paistetus, punetus või jäsme muutub soojaks või kui teil on valu rindkeres ja hingamisraskused, sest need võivad olla mõnes veenis oleva trombi sümptomid;
- kui teil on mis tahes tugev veritsus;
- kui teil tekivad surumistunne või valu rindkeres, tüüpiliselt vasakul pool, valu kaelas, lõuas, õlas või õlavarres, südamekloppimine, hingeldus või õhupuudus, iiveldus, oksendamine, sest need võivad olla südamelihase infarkti sümptomid;
- kui teil tekivad sellised sümptomid nagu peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma. Need võivad olla posterioorseks pöörduvaks entsefalopaatia sündroomiks (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) nimetatava ajuhaiguse sümptomid;
- kui mis tahes tekkinud kõrvaltoime (vt lõik 4) muutub tõsiseks.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole lastel ega noorukitel kopsuvähi (mitteväikerakk-kopsuvähi) ravimisel uuritud, seetõttu ei tohi seda ravimit võtta alla 18-aastased lapsed ja noorukid.

Muud ravimid ja Vargatef

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

See ravim võib omada koostoimeid teatud teiste ravimitega. Alljärgnevad ravimid võivad suurendada Vargatefi toimeaine nintedanibi sisaldust veres ja seega suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4):

- ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks),
- erütromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks).

Alljärgnevad ravimid võivad vähendada nintedanibi sisaldust veres ja seega vähendada Vargatefi tõhusust:

- rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum);
- karbamasepiin, fenütoiin (krampide raviks kasutatavad ravimid);
- liht-naistepuna (depressiooni raviks kasutatav ravimtaim).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit raseduse ajal, sest see võib loodet kahjustada ja põhjustada sünnidefekte.

Rasestumisvastased vahendid

- Rasestumisvõimelised naised peavad Vargatefiga ravi alustamisel, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravimi kasutamise lõpetamist kasutama raseduse vältimiseks mõnda väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Pidage nõu oma arstiga, missugused on kõige sobivamad rasestumisvastased meetodid.
- Oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seedetrakti seisundid võivad mõjutada suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide, imendumist ja vähendada nende efektiivsust. Seetõttu pidage selliste seisundite tekkimise korral nõu oma arstiga muu, sobivama rasestumisvastase meetodi osas.
- Kui rasestute Vargatefiga ravi ajal või arvate end olevat rase, siis teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Imetamine

Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima ja võib rinnaga toidetavat last kahjustada. Seega ei tohi Vargatefiga ravi ajal imetada.

Viljakus

Selle ravimi toimet inimese viljakusele ei ole uuritud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vargatef võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete end halvasti, siis te ei tohi juhtida autot ega kasutada masinaid.

Vargatef sisaldab sojat

Kapslid sisaldavad sojaletsitiini. Kui olete maapähklite või soja suhtes allergiline, siis ärge seda ravimit kasutage.

3. Kuidas Vargatefi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke Vargatefi sellel päeval, kui saate keemiaravi dotsetakseeliga.

Neelake kapslid alla tervelt koos veega ja ärge närige kapsleid. Kapsleid on soovitatav võtta koos toiduga, s.t kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki.

Ärge avage ega purustage kapslit (vt lõik 5).

Soovitatav annus on neli kapslit ööpäevas (s.t kokku 400 mg nintedaniibi ööpäevas). Ärge võtke sellest annusest rohkem.

Ööpäevane annus tuleb jagada kahele manustamiskorrale ja võtta 2 kapslit ligikaudu 12-tunnise vahega, näiteks kaks kapslit hommikul ja kaks kapslit õhtul. Need kaks annust tuleb iga päev võtta ligikaudu samal ajal. Ravimi kasutamine sellisel viisil tagab nintedaniibi stabiilse koguse teie kehas.

Annuse vähendamine

Kui te kõrvaltoimete tõttu (vt lõik 4) soovitatavat annust 400 mg ööpäevas ei talu, võib teie arst vähendada Vargatefi ööpäevast annust. Ärge annust ise vähendage ega katkestage ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata.

Arst võib vähendada teile soovitatavat annust kuni 300 milligrammini ööpäevas (kaks 150 mg kapslit). Sellisel juhul määrab arst teile raviks Vargatef 150 mg pehmekapslid.

Vajaduse korral võib arst veelgi vähendada teile soovitatavat annust kuni 200 milligrammini ööpäevas (kaks 100 mg kapslit). Sellisel juhul määrab teie arst teile sobiva toimeainesisaldusega kapslid.

Mõlemal juhul võtke sobiva toimeainesisaldusega kapsel sisse kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega ja koos toiduga ning iga päev ligikaudu samal kellaajal (näiteks hommikul ja õhtul).

Juhul kui arst on lõpetanud keemiaravi dotsetakseeliga, peate jätkama Vargatefi võtmist kaks korda ööpäevas.

Kui te võtate Vargatefi rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Vargatefi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke Vargatefi annus planeeritud viisil sisse järgmisel võtmiskorral ja arsti või apteekri poolt soovitatud annuses.

Kui te lõpetate Vargatefi võtmise

Ärge lõpetage Vargatefi võtmist ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata. Oluline on ravimit võtta iga päev seni, kuni arst on seda teile määranud. Kui te ei võta ravimit arsti määratud viisil, ei pruugi vähivastane ravi õigesti toimida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eriline tähelepanu on vajalik juhul, kui Vargatefiga ravi ajal tekivad alljärgnevad kõrvaltoimed.

▪ *Kõhulahtisus (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)*

Kõhulahtisus võib põhjustada vedelike ja oluliste soolade (elektrolüüdid, nt naatrium või kaalium) kadu organismist. Kõhulahtisuse esimeste nähtude korral jooge palju vedelikke ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Pärast arstiga konsulteerimist alustage sobiva kõhulahtisusevastase ravimi, näiteks loperamiidi, kasutamist nii kiiresti kui võimalik.

▪ *Palavikuga (febriilne) neutropeenia ja sepsis (sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)*

Ravi Vargatefiga võib põhjustada teie veres teatud tüüpi valgeliblede arvu vähenemist (*neutropeeniat*). Need rakud on olulised organismi kaitsevõime tagamisel bakteriaalsete nakkuste ja seennakkuste vastu. Neutropeenia tagajärjel võib tekkida palavik (*palavikuga neutropeenia*) ja veremürgistus (*sepsis*). Kui teil tekivad palavik, külmavärinad, südamekloppimine või hingamine muutub kiireks, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Ravi ajal Vargatefiga jälgib teie arst regulaarselt teie vererakkude arvu ja uurib teid nakkuse nähtude, nagu põletik, palavik või väsimus, suhtes.

Ravi ajal selle ravimiga täheldati alljärgnevaid kõrvaltoimeid.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus, vt eespool
- Valu, tuimustunne ja/või surisev tunne sõrmedes ja varvastes (*perifeerne neuropaatia*)
- Iiveldus
- Oksendamine
- Valu kõhus
- Veritsus
- Vere valgeliblede arvu vähenemine (*neutropeenia*)
- Seedetrakti limaskesta põletik, sealhulgas valusate kohtade ja haavandite teke suus (*mukosiit, sealhulgas stomatiit*)

- Lööve
- Söögiisu vähenemine
- Elektrolüütide tasakaalu häire
- Maksaensüümide (alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi, vere aluselise fosfataasi) aktiivsuse suurenemine veres vereanalüüsi tulemuste põhjal
- Juuste väljalangemine (alopeetsia)

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Veremürgistus (sepsis), vt eespool
- Vere valgeliblede arvu vähenemine, millega kaasneb palavik (*palavikuga neutropeenia*)
- Trombid veenides (*venoosne trombemboolia*), eriti jalgades (sümptomid on muu hulgas jäsene valu, paistetus, punetus või jäse muutub soojaks), mis võivad liikuda mööda veresooni kopsudesse, põhjustades valu rindkeres ja hingamisraskusi (kui täheldate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole)
- Kõrge vererõhk (*hüpertensioon*)
- Vedelikukadu (dehüdratsioon)
- Abstsessid
- Vereliistakute vähesus (*trombotsütopeenia*)
- Kollatõbi (*hüperbilirubineemia*)
- Vereanalüüsid näitavad maksaensüümide (gammaglutamüüli transferaas) aktiivsuse suurenemist
- Kehakaalu vähenemine
- Sügelus
- Peavalu
- Valgusisalduse suurenemine uriinis (*proteinuuria*)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Aukude teke sooleseina (*seedetrakti perforatsioon*)
- Tõsised maksaprobleemid
- Kõhunäärme põletik (*pankreatiit*)
- Müokardiinfarkt
- Neerupuudulikkus

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Jämesoolepõletik
- Veresoone seinas laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid)
- Ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krampihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vargatefi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, ümbrisel ja blistritel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et kapsleid sisaldav blister on avatud või kui kapsel on

katki.

Kui puutute kokku kapsli sisuga, peske käed kohe ohtra veega puhtaks (vt lõik 3).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vargatef sisaldab

Toimeaine on nintedaniib. Üks pehmekapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

Abiained on järgmised.

Kapsli sisu: keskmise ahelaga triglütseriidid, tahke rasv, sojaletsitiin (E322)

Kapsli kest: želatiin, glütserool (85%), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)

Kuidas Vargatef välja näeb ja pakendi sisu

Vargatef 100 mg pehmekapslid (kapslid) on piklikud läbipaistmatud virsikuvärvi kapslid (ligikaudu 16 x 6 mm), mille ühele küljele on märgitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „100“.

Vargatef 100 mg pehmekapsleid on saadaval kolme pakendina.

- Üks karp sisaldab 60 kapslit (6 alumiiniumblistrit, mis igaüks sisaldavad 10 kapslit).
- Üks karp sisaldab 120 kapslit (12 alumiiniumblistrit, mis igaüks sisaldavad 10 kapslit).
- 120 kapslit sisaldav multipakend (kaks ümbrisfooliumiga kokku pakendatud karpi, mõlemad sisaldavad 60 kapslit).

Kõik Vargatef 100 mg pehmekapslite pakendid ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vargatef 150 mg pehmekapslid nintedaniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vargatef ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vargatefi võtmist
3. Kuidas Vargatefi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vargatefi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vargatef ja milleks seda kasutatakse

Vargatefi kapslid sisaldavad toimeainet nintedaniibi. Nintedaniib blokeerib ühe valgurühma, mis osaleb vähirakke toidu ja hapnikuga varustavate uute veresoonte tekkimisel ja kasvamisel. Nende valkude toime blokeerimise kaudu saab nintedaniib pärssida vähirakkude kasvu ja levikut.

Seda ravimit kasutatakse koos ühe teise vähivastase ravimiga (dotsetakseel) teatud tüüpi kopsuvähi – mitteväikerakk-kopsuvähi – raviks. Ravim on mõeldud teatud tüüpi mitteväikerakk-kopsuvähiga (adenokartsinoom) täiskasvanud patsientidele, keda on selle vähkkasvaja tõttu teise ravimiga juba ravitud, kuid kelle kasvaja on uuesti kasvama hakanud.

2. Mida on vaja teada enne Vargatefi võtmist

Vargatefi ei tohi võtta

- kui olete nintedaniibi, maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on varem olnud maksaprobleeme; kui teil on või on varem olnud probleeme veritsusega, eriti kui teil on hiljuti olnud kopsuverejooks;
- kui teil on või on olnud neeruprobleeme või teie uriinis on tuvastatud suurenenud valgusisaldus;
- kui te võtate trombide tekke ennetamiseks verd vedeldavaid ravimeid (nt varfariin, fenprokumoon, hepariin või aspiriin). Ravi Vargatefiga võib põhjustada suuremat verejooksuriski;
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon või plaanite operatsioonile minekut. Nintedaniib võib mõjutada teie haavade paranemist. Seetõttu ravi Vargatefiga tavaliselt katkestatakse juhul, kui teile tehakse operatsioon. Teie arst otsustab, kas jätkata ravi selle ravimiga;
- kui teil on kasvaja, mis on levinud ajju;
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.

Sellele infole tuginedes võib arst teha mõned vereproovid, et kontrollida näiteks teie maksafunktsiooni ja määrata, kui kiiresti teie veri hüübib. Teie arst arutab teiega nende analüüside tulemusi ja otsustab, kas teile on võimalik Vargatefi määrata.

Selle ravimi võtmise ajal rääkige kohe oma arstile:

- kui teil tekib kõhulahtisus, sest kõhulahtisust on oluline ravida alates esimeste nähtude tekkest (vt lõik 4);
- kui te oksendate või tunnete end halvasti (iiveldus);
- kui teil esineb seletamatuid sümptomeid nagu naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi), tume või pruun (tee värvi) uriin, valu kõhu parempoolses ülaosas, tavapärasest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid või väsimustunne. Need sümptomid võivad viidata rasketele maksaprobleemidele;
- kui teil tekivad palavik, külmavärinad, südamekloppimine või hingamine muutub kiireks. Need võivad olla nakkuse (infektsioon) või verenakkuse (sepsise) nähud (vt lõik 4);
- kui teil tekivad tugev kõhuvalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõht muutub kõvaks või tekib kõhupuhitus, sest need võivad olla sooleseina tekkinud augu (seedetrakti perforatsioon) sümptomid;
- kui teil tekivad seejärel mõned või kõik järgmised sümptomid: ootamatu tugev kõhuvalu või kõhukrambid, punane veri roojas, kõhulahtisus või kõhukinnisus, iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla verevarustuse vähenemisest tingitud soolepõletiku (isheemilise koliidi) sümptomid;
- kui teil tekivad jäsme valu, paistetus, punetus või jäsme muutub soojaks või kui teil on valu rindkeres ja hingamisraskused, sest need võivad olla mõnes veenis oleva trombi sümptomid;
- kui teil on mis tahes tugev veritsus;
- kui teil tekivad surumistunne või valu rindkeres, tüüpiliselt vasakul pool, valu kaelas, lõuas, õlas või õlavarres, südamekloppimine, hingeldus või õhupuudus, iiveldus, oksendamine, sest need võivad olla südamelihase infarkti sümptomid;
- kui teil tekivad sellised sümptomid nagu peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma. Need võivad olla posterioorseks pöörduvaks entsefalopaati sündroomiks (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) nimetatava ajuhaiguse sümptomid;
- kui mis tahes tekkinud kõrvaltoime (vt lõik 4) muutub tõsiseks.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole lastel ega noorukitel kopsuvähi (mitteväikerakk-kopsuvähi) ravimisel uuritud, seetõttu ei tohi seda ravimit võtta alla 18-aastased lapsed ja noorukid.

Muud ravimid ja Vargatef

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

See ravim võib omada koostoimeid teatud teiste ravimitega. Alljärgnevad ravimid võivad suurendada Vargatefi toimeaine nintedanibi sisaldust veres ja seega suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4):

- ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks),
- erütromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks).

Alljärgnevad ravimid võivad vähendada nintedanibi sisaldust veres ja seega vähendada Vargatefi tõhusust:

- rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum);
- karbamasepiin, fenütoiin (krampide raviks kasutatavad ravimid);
- liht-naistepuna (depressiooni raviks kasutatav ravimtaim).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Ärge võtke seda ravimit raseduse ajal, sest see võib loodet kahjustada ja põhjustada sünnidefekte.

Rasestumisvastased vahendid

- Rasestumisvõimelised naised peavad Vargatefiga ravi alustamisel, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravimi kasutamise lõpetamist kasutama raseduse vältimiseks mõnda väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Pidage nõu oma arstiga, missugused on kõige sobivamad rasestumisvastased meetodid.
- Oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seedetrakti seisundid võivad mõjutada suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide, imendumist ja vähendada nende efektiivsust. Seetõttu pidage selliste seisundite tekkimise korral nõu oma arstiga muu, sobivama rasestumisvastase meetodi osas.
- Kui rasestute Vargatefiga ravi ajal või arvate end olevat rase, siis teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Imetamine

Ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima ja võib rinnaga toidetavat last kahjustada. Seega ei tohi Vargatefiga ravi ajal imetada.

Viljakus

Selle ravimi toimet inimese viljakusele ei ole uuritud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vargatef võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui tunnete end halvasti, siis te ei tohi juhtida autot ega kasutada masinaid.

Vargatef sisaldab sojat

Kapslid sisaldavad sojaletsitiini. Kui olete maapähklite või soja suhtes allergiline, siis ärge seda ravimit kasutage.

3. Kuidas Vargatefi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke Vargatefi sellel päeval, kui saate keemiaravi dotsetakseeliga.

Neelake kapslid alla tervelt koos veega ja ärge närige kapsleid. Kapsel on soovitatav võtta koos toiduga, s.t kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki.

Ärge avage ega purustage kapslit (vt lõik 5).

Soovitatav annus on kaks kapslit ööpäevas (s.t kokku 300 mg nintedaniibi ööpäevas). Ärge võtke sellest annusest rohkem.

Ööpäevane annus tuleb jagada kahele manustamiskorrale ja võtta 1 kapsel 12-tunnise vahega, näiteks üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul. Need kaks annust tuleb iga päev võtta ligikaudu samal ajal. Ravimi kasutamine sellisel viisil tagab nintedaniibi stabiilse koguse teie organismis.

Annuse vähendamine

Kui te kõrvaltoimete tõttu (vt lõik 4) soovitatavat annust 300 mg ööpäevas ei talu, võib teie arst veelgi vähendada teile soovitatavat Vargatefi ööpäevast annust kuni 200 milligrammini ööpäevas (kaks 100 mg kapslit). Sellisel juhul määrab arst teile raviks Vargatef 100 mg pehmekapslid.

Võtke selle toimeainesisaldusega kapsel sisse kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega ja koos toiduga ning iga päev ligikaudu samal kellaajal (näiteks hommikul ja õhtul).

Ärge annust ise vähendage ega katkestage ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata.

Juhul kui arst on lõpetanud keemiaravi dotsetakseeliga, peate jätkama Vargatefi võtmist kaks korda ööpäevas.

Kui te võtate Vargatefi rohkem, kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Vargatefi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke Vargatefi annus planeeritud viisil sisse järgmisel võtmiskorral ja arsti või apteekri poolt soovitatud annuses.

Kui te lõpetate Vargatefi võtmise

Ärge lõpetage Vargatefi võtmist ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata. Oluline on ravimit võtta iga päev seni, kuni arst on seda teile määranud. Kui te ei võta ravimit arsti määratud viisil, ei pruugi vähivastane ravi õigesti toimida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eriline tähelepanu on vajalik juhul, kui Vargatefiga ravi ajal tekivad alljärgnevad kõrvaltoimed.

▪ *Kõhulahtisus (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)*

Kõhulahtisus võib põhjustada vedelike ja oluliste soolade (elektrolüüdid, nt naatrium või kaalium) kadu organismist. Kõhulahtisuse esimeste nähtude korral jooge palju vedelikke ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Pärast arstiga konsulteerimist alustage sobiva kõhulahtisusevastase ravimi, näiteks loperamiidi, kasutamist nii kiiresti kui võimalik.

▪ *Palavikuga (febrilne) neutropeenია ja sepsis (sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)*

Ravi Vargatefiga võib põhjustada teie veres teatud tüüpi valgeliblede arvu vähenemist (*neutropeeniat*). Need rakud on olulised organismi kaitsevõime tagamisel bakteriaalsete nakkuste ja seennakkuste vastu. Neutropeenია tagajärjel võib tekkida palavik (*palavikuga neutropeenია*) ja veremürgistus (*sepsis*). Kui teil tekivad palavik, külmavärinad, südameklõppimine või hingamine muutub kiireks, siis teatage sellest kohe oma arstile.

Ravi ajal Vargatefiga jälgib teie arst regulaarselt teie vererakkude arvu ja uurib teid nakkuse nähtude, nagu põletik, palavik või väsimus, suhtes.

Ravi ajal selle ravimiga täheldati alljärgnevaid kõrvaltoimeid.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus, vt eespool
- Valu, tuimustunne ja/või surisev tunne sõrmedes ja varvastes (*perifeerne neuropaatia*)
- Iiveldus
- Oksendamine
- Valu kõhus
- Veritsus
- Vere valgeliblede arvu vähenemine (*neutropeenია*)
- Seedetrakti limaskestast põletik, sealhulgas valusate kohtade ja haavandite teke suus (*mukosiit, sealhulgas stomatiit*)
- Lööve
- Söögiisu vähenemine
- Elektrolüütide tasakaalu häire
- Maksaensüümide (alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi, vere aluselise fosfataasi) aktiivsuse suurenemine veres vereanalüüsi tulemuste põhjal

- Juuste väljalangemine (alopecia)

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Veremürgistus (sepsis), vt eespool
- Vere valgeliblede arvu vähenemine, millega kaasneb palavik (*palavikuga neutropeenia*)
- Trombid veenides (*venoosne trombemboolia*), eriti jalgades (sümptomid on muu hulgas jäsese valu, paistetus, punetus või jäse muutub soojaks), mis võivad liikuda mööda veresooni kopsudesse, põhjustades valu rindkeres ja hingamisraskusi (kui täheldate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole)
- Kõrge vererõhk (*hüpertensioon*)
- Vedelikukadu (dehüdratsioon)
- Abstsessid
- Vereliistakute vähesus (*trombotsütopeenia*)
- Kollatõbi (*hüperbilirubineemia*)
- Vereanalüüsid näitavad maksaensüümide (gammaglutamüüli transferaas) aktiivsuse suurenemist
- Kehakaalu vähenemine
- Sügelus
- Peavalu
- Valgusisalduse suurenemine uriinis (*proteinuuria*)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Aukude teke sooleseina (*seedetrakti perforatsioon*)
- Tõsised maksaprobleemid
- Kõhunäärme põletik (*pankreatiit*)
- Müokardiinfarkt
- Neerupuudulikkus

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Jämesoolepõletik
- Veresoone seinas laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridisseksioonid)
- Ajuhaigus, mille sümptomid on nt peavalu, nägemise muutused, segasus, krambihood või muud neuroloogilised häired, nt nõrkus käes või jalgas, koos kõrge vererõhuga või ilma (posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vargatefi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistritel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et kapsleid sisaldav blister on avatud või kui kapsel on katki.

Kui puutute kokku kapsli sisuga, peske käed kohe ohtra veega puhtaks (vt lõik 3).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vargatef sisaldab

Toimeaine on nintedaniib. Üks pehmekapsel sisaldab 150 mg nintedaniibi (esilaadina).

Abiained on järgmised.

Kapsli sisu: keskmise ahelaga triglütseriidid, tahke rasv, sojaletsitiin (E322)

Kapsli kest: želatiin, glütserool (85%), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)

Kuidas Vargatef välja näeb ja pakendi sisu

Vargatef 150 mg pehmekapslid (kapslid) on piklikud läbipaistmatud pruunid kapslid (ligikaudu 18 x 7 mm), mille ühele küljele on märgitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „150“.

Üks karp sisaldab 60 kapslit (6 alumiiniumblitrit, mis igaüks sisaldavad 10 kapslit).

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Pariis
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.