

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (*nintedanibum*) (esilato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 1,2 mg sojų lecitino.

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 150 mg nintedanibo (*nintedanibum*) (esilato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 1,8 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė (kapsulė).

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės

Persiko spalvos, matinės, pailgos, minkštos želatinos kapsulės (maždaug 16 x 6 mm), kurios vienoje pusėje ženklintos *Boehringer Ingelheim* kompanijos simboliu ir skaičiumi „100“.

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės

Rudos spalvos, matinės, pailgos, minkštos želatinos kapsulės (maždaug 18 x 7 mm), kurios vienoje pusėje ženklintos *Boehringer Ingelheim* kompanijos simboliu ir skaičiumi „150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vargatef derinyje su docetakseliu skirtas lokaliai progresavusiu, metastaziniu ar lokaliai recidyviniu nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu (NSPV), kurio histologinis naviko tipas – adenokarcinoma, sergantiems suaugusiems pacientams gydyti po pirmosios chemoterapijos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Vargatef turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 200 mg. Ji vartojama du kartus per parą, maždaug kas 12 valandų nuo 2 iki 21 dienos įprastinio 21 dienos gydymo docetakseliu ciklo metu.

Vargatef negalima vartoti tą pačią parą, kurią taikoma chemoterapija docetakseliu (= 1 dieną).

Jei nintedanibo dozė praleidžiama, vartojimą reikia atnaujinti rekomenduojamą dozę vartojant planuotą artimiausios dozės laiką. Individualių nintedanibo paros dozių negalima didinti iki didesnės už rekomenduojamą dozę norint kompensuoti praleistas dozes. Negalima viršyti didžiausios rekomenduojamos 400 mg paros dozės.

Nutraukus gydymą docetakseliu, pacientai gydymą nintedanibu gali tęsti tol, kol nustatoma klinikinė nauda arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Informacijos apie docetakselio dozavimą, vartojimo metodus ir dozės koregavimą ieškokite atitinkamuose docetakselio vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Dozės koregavimas

Pradinė priemonė nepageidaujamoms reakcijoms (žr. 1 ir 2 lenteles) valdyti yra laikinas gydymo nintedanibu pertraukimas, kol specifinė nepageidaujama reakcija susilpnės iki tokio laipsnio, kuris leidžia gydymą tęsti (iki 1 laipsnio arba pradinės būklės).

Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas sumažinta doze. Remiantis individualiu saugumu ir toleravimu, dozę rekomenduojama mažinti 100 mg per parą (t. y. kiekvieną vienkartinę dozę sumažinti 50 mg), kaip parodyta 1 ir 2 lentelėse.

Jei nepageidaujama (-os) reakcija (-os) dar išlieka, t. y. jei pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą Vargatef reikia nutraukti visam laikui. Gydymą Vargatef reikia pertraukti, jei aspartataminotransferazės (AST) / alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas padidėja iki > 3 kartų ($> 3 \times$) virš viršutinės normos ribos (VNR) kartu su bendrojo bilirubino kiekio padidėjimu iki $\geq 2 \times$ VNR ir šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumu $< 2 \times$ VNR; žr. 2 lentelę. Jei tam nerandama kitų priežasčių, gydymą Vargatef reikia nutraukti visam laikui (taip pat žr. 4.4 skyrių).

1 lentelė. Rekomenduojamas Vargatef (nintedanibo) dozės koregavimas, pasireiškus viduriavimui, vėmimui ir kitoms nehematologinėms ar hematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujamos reakcijos pagal CTCAE*	Dozės koregavimas
≥ 2 laipsnio viduriavimas ilgiau kaip 7 paras iš eilės, nepaisant gydymo vaistiniais preparatais nuo viduriavimo ARBA ≥ 3 laipsnio viduriavimas, nepaisant gydymo vaistiniais preparatais nuo viduriavimo	Pertraukus gydymą ir nepageidaujamai reakcijai susilpnėjus iki 1 laipsnio arba pradinės būklės, dozė mažinama nuo po 200 mg du kartus per parą iki po 150 mg du kartus per parą ir – jei manoma, kad dozę būtina mažinti antrą kartą, – nuo po 150 mg du kartus per parą iki po 100 mg du kartus per parą.
≥ 2 laipsnio vėmimas IR (ARBA) ≥ 3 laipsnio pykinimas, nepaisant gydymo vaistiniais preparatais nuo vėmimo	
Kitos ≥ 3 laipsnio nehematologinės ar hematologinės nepageidaujamos reakcijos	

* CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*): nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijai

2 lentelė. Rekomenduojamas Vargatef (nintedanibo) dozės koregavimas, padidėjus AST ir (arba) ALT aktyvumui bei bilirubino kiekiui

AST / ALT aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimas	Dozės koregavimas
AST ir (arba) ALT aktyvumo padidėjimas iki $> 2,5 \times \text{VNR}$ kartu su bendrojo bilirubino kiekio padidėjimu iki $\geq 1,5 \times \text{VNR}$ ARBA AST ir (arba) ALT aktyvumo padidėjimas iki $> 5 \times \text{VNR}$	Pertraukus gydymą ir transaminazių aktyvumui sumažėjus iki $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ bei kartu bilirubino kiekiui sumažėjus iki normalaus, dozė mažinama nuo po 200 mg du kartus per parą iki po 150 mg du kartus per parą ir – jei manoma, kad dozę būtina mažinti antrą kartą, – nuo po 150 mg du kartus per parą iki po 100 mg du kartus per parą.
AST ir (arba) ALT aktyvumo padidėjimas iki $> 3 \times \text{VNR}$ kartu su bendrojo bilirubino kiekio padidėjimu iki $\geq 2 \times \text{VNR}$ ir ŠF aktyvumu $< 2 \times \text{VNR}$	Jei nerandama kitų priežasčių, gydymą Vargatef reikia nutraukti visam laikui.

AST: aspartataminotransferazė; ALT: alaninaminotransferazė

ŠF: šarminė fosfatazė; VNR: viršutinė normos riba

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Vargatef saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti.

Senyvi (≥ 65 metų) pacientai

Senyviems pacientams apskritai nebuvo pastebėta kokių nors saugumo ir veiksmingumo skirtumų. Iš pagrindiniame tyrime Nr. 1199.13 dalyvavusių pacientų 85 pacientai (12,9 % pacientų histologinis naviko tipas – adenokarcinoma) buvo 70 metų ar vyresni (amžiaus mediana: 72 metai, ribos: 70-80 metų) (žr. 5.1 skyrių).

Senyviems pacientams pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Rasė ir kūno svoris

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analizėmis, Vargatef dozės *a priori* koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Juodaodžių ir afroamerikiečių pacientų saugumo duomenys yra riboti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Per inkstus išsiskiria mažiau nei 1 % vienkartinės nintedanibo dozės (žr. 5.2 skyrių). Jei yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nebūtina. Nintedanibo saugumo, veiksmingumo ir farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nintedanibas daugiausia šalinamas su tulžimi / išmatomis (> 90 %). Ekspozicija padidėja pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A, Child Pugh B; žr. 5.2 skyrių). Remiantis klinikiniais duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), pradinės dozės koreguoti nebūtina. Gautų ribotų 9 pacientų saugumo duomenų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (Child Pugh B), nepakanka, kad būtų galima charakterizuoti šią populiaciją. Nintedanibo saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika nebuvo tirti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas buvo sunkus (Child Pugh C). Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo (Child Pugh B) arba sunkus (Child Pugh C) kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti Vargatef nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Vargatef kapsules būtina vartoti per burną, geriau su maistu. Reikia nuryti visą kapsulę, užsigeriant vandeniu. Kapsulės negalima kramtyti, atidaryti ar traiškyti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas nintedanibui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažniausiai stebėta virškinimo trakto nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas, kuris laikinai buvo glaudžiai susijęs su docetakselio vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Klinikinio tyrimo LUME-Lung 1 (žr. 5.1 skyrių) metu daugumai pacientų pasireiškė lengvas arba vidutinio sunkumo viduriavimas. Nintedanibui patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkius viduriavimo atvejus, sukėlusius dehidrataciją ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Viduriavimą reikia gydyti nuo pirmųjų jo požymių atsiradimo pakankama hidratacija ir vaistiniais preparatais nuo viduriavimo, pvz., loperamidu, ir gali prireikti Vargatef vartojimą pertraukti, sumažinti jo dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Dažnai stebėtos nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos buvo pykinimas ir vėmimas, dažniausiai lengvi ar vidutinio sunkumo (žr. 4.8 skyrių). Gali reikėti Vargatef vartojimą pertraukti, sumažinti jo dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių), nepaisant taikomo tinkamo palaikomojo gydymo. Į palaikomąjį pykinimo ir vėmimo gydymą galima įtraukti vaistinius preparatus, kuriems būdingos vėmimą slopinančios savybės, pvz., gliukokortikoidus, antihistamininius vaistinius preparatus ar 5-HT₃ receptorių blokatorius, ir tinkamą hidrataciją.

Dehidratacijos atveju būtina skirti elektrolitų ir skysčių. Jei atsiranda reikšmingų virškinimo trakto nepageidaujamų reiškinių, reikia stebėti elektrolitų kiekį kraujo plazmoje. Gali reikėti Vargatef vartojimą pertraukti, sumažinti jo dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija ir sepsis

Pastebėta, kad pacientams, gydomiems Vargatef ir docetakselio deriniu, dažniau pasireiškė CTCAE ≥ 3 laipsnio neutropenija nei gydomiems vien docetakseliu.

Buvo ir paskesnių komplikacijų, pvz., sepsio ar febrilinės neutropenijos, atvejų (įskaitant mirtinus atvejus).

Gydymo, ypač gydymo deriniu su docetakseliu, metu reikia sekti kraujo ląstelių kiekį. Pacientams, gydomiems nintedanibo ir docetakselio deriniu, reikia pakartotinai atlikti visų kraujo ląstelių kiekio tyrimus kiekvieno gydymo ciklo pradžioje ir maždaug tuo metu, kai ląstelių kiekiai būna mažiausi, ir, jei kliniškai reikia, po paskutinio gydymo deriniu ciklo.

Kepenų funkcija

Dėl didesnės ekspozicijos nepageidaujamų reiškinių rizika gali padidėti pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A; žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Gauti riboti 9 pacientų, sergančių kepenų ląstelių karcinoma ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, klasifikuotu kaip Child Pugh B, saugumo duomenys. Nors šiems pacientams nebuvo užfiksuota nenumatytų saugumo rezultatų, duomenų nepakanka pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo rekomendacijoms. Nintedanibo veiksmingumas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B). Nintedanibo saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika pacientams, kuriems yra sunkus (Child Pugh C) kepenų funkcijos sutrikimas, netirti. Nerekomenduojama gydyti Vargatef pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Gydant nintedanibu, nustatyta vaistinio preparato sukeltos kepenų pažeidimo atvejų, įskaitant sunkų kepenų pažeidimą, pasibaigusį mirtimi. Kepenų fermentų (ALT, AST, ŠF, gama glutamiltransferazės [GGT]) aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimas daugiausia buvo laikinas ir normalizavosi sumažinus dozę ar pertraukus vartojimą.

Prieš pradėdant gydymą Vargatef ir docetakselio deriniu, reikia ištirti transaminazių bei ŠF aktyvumą ir bilirubino kiekį. Gydymo metu jų reikšmės reikia stebėti taip, kaip kliniškai būtina, arba periodiškai,

t. y. gydymo deriniu su docetakseliu fazės metu kiekvieno gydymo ciklo pradžioje ir kas mėnesį tuo atveju, jei nutraukus gydymą docetakseliu, tęsiamas gydymas vien Vargatef.

Jei nustatomas reikšmingas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, gali reikėti Vargatef vartojimą pertraukti, sumažinti jo dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių). Reikia ištirti, ar nėra kitų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežasčių, prireikus imtis atitinkamų veiksmų. Gydymą Vargatef reikia pertraukti, jei atsiranda specifinių kepenų funkcijos rodiklių pokyčių (AST / ALT aktyvumas $> 3 \times \text{VNR}$; bendrojo bilirubino kiekis $\geq 2 \times \text{VNR}$ ir ŠF aktyvumas $< 2 \times \text{VNR}$). Jei tam nerandama kitų priežasčių, gydymą Vargatef reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Mažai sveriantiems pacientams ($< 65 \text{ kg}$), pacientams azijiečiams ir pacientėms moterims fermentų aktyvumo padidėjimo rizika yra didesnė. Nintedanibo ekspozicija didėjo proporcingai paciento amžiui, o tai gali sąlygoti didesnę kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo riziką (žr. 5.2 skyrių). Pacientus, kuriems yra šių rizikos veiksnių, reikia atidžiai stebėti.

Inkstų funkcija

Gauta pranešimų apie inkstų funkcijos sutrikimo / nepakankamumo atvejus, kartais pasibaigusius mirtimi, nintedanibo vartojusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Nintedanibu gydomus pacientus reikia stebėti, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, turintiems inkstų funkcijos sutrikimo / nepakankamumo rizikos veiksnių. Inkstų funkcijos sutrikimo / nepakankamumo atvejais reikia apsvarstyti gydymo koregavimo galimybes (žr. „Dozės koregavimas“ 4.2 skyriuje).

Kraujavimas

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR) slopinimas gali būti susijęs su kraujavimo rizikos padidėjimu. Vargatef klinikinio tyrimo (LUME-Lung 1; žr. 5.1 skyrių) metu pacientams kraujavimo dažnis abiejose gydymo grupėse buvo panašus (žr. 4.8 skyrių). Dažniausias kraujavimo reiškinys buvo silpnas arba vidutinio stiprumo kraujavimas iš nosies. Dauguma mirtino kraujavimo reiškinų buvo susiję su naviku. Kraujavimo į kvėpavimo organus ar mirtino kraujavimo neatitikimų nebuvo ir intracerebrinio kraujavimo atvejų nebuvo.

Pacientai, neseniai patyrę kraujavimą iš plaučių ($> 2,5 \text{ ml}$ gryno kraujo), taip pat pacientai, kuriems nustatytas centrinės lokalizacijos navikas ir rentgenologiškai patvirtintas stambių kraujagyslių įtraukimas ar rentgenologiškai matomos naviko kavernos ar nekrozė, į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti. Todėl šių pacientų nerekomenduojama gydyti Vargatef.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie nesunkaus ir sunkaus kraujavimo atvejus, kai kurie iš jų buvo mirtini, įskaitant pacientus, gydomus ar negydomus antikoaguliantais ar kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti kraujavimą (klinikinių tyrimų duomenys taip pat pateikiami skyriuje „Gydomasis krešėjimo slopinimas“, žr. toliau). Kraujavimo atveju reikia apsvarstyti, ar, remiantis klinikiniu įvertinimu, nereikėtų koreguoti dozės, pertraukti arba nutraukti vaistinio preparato vartojimo (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimo atvejai, nustatyti vaistiniam preparatui patekus į rinką, be kitų organų sistemų, pasireiškė virškinimo, kvėpavimo ir centrinės nervų sistemos organuose, dažniausiai registruotas kraujavimas iš kvėpavimo takų.

Gydomasis krešėjimo slopinimas

Nėra klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, turinčius įgimtą polinkį kraujuoti arba gavusių visą dozę antikoagulantų prieš pradedant gydyti Vargatef (patirtį vaistiniam preparatui patekus į rinką žr. ankstesniame skyriuje „Kraujavimas“). Pacientams, ilgą laiką gydomiems mažomis mažos molekulinės masės heparinų ar acetilsalicilo rūgšties dozėmis, kraujavimo dažnio padidėjimo nepastebėta. Pacientams, kuriems gydymo metu atsirado tromboembolinių reiškinų ir kuriuos reikėjo gydyti antikoaguliantais, buvo leista tęsti gydymą Vargatef ir jiems kraujavimo reiškinų dažnis nepadidėjo. Pacientus, kartu vartojančius antikoagulantų, pvz., varfarino ar fenpropumono, reikia reguliariai stebėti dėl protrombino laiko, tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) pokyčių ir klinikinio kraujavimo epizodų.

Metastazės galvos smegenyse

Stabilios metastazės galvos smegenyse

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą Vargatef buvo taikytas tinkamas metastazių galvos smegenyse gydymas ir kurios stabilios išliko ≥ 4 savaites prieš padedant gydyti Vargatef, intracerebrinio kraujavimo dažnio padidėjimo nepastebėta. Vis dėlto tokius pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda intracerebrinio kraujavimo požymių ir simptomų.

Aktyvios metastazės galvos smegenyse

Pacientai, kurių metastazės galvos smegenyse aktyvios, į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti ir jų nerekomenduojama gydyti Vargatef.

Venų tromboembolija

Pacientams, gydomiems Vargatef, yra didesnė venų tromboembolijos, įskaitant plaučių emboliją ir giliųjų venų trombozę, rizika. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda tromboembolinių reiškinių. Ypač atsargiai reikia gydyti pacientus, turinčius papildomų rizikos veiksnių, susijusių su tromboemboliniais reiškiniais. Pacientams, kuriems pasireiškia gyvybei pavojingų venų tromboembolijos reakcijų, gydymą Vargatef reikia nutraukti.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai

III fazės tyrimo 1199.13 (LUME-Lung 1) metu arterijų tromboembolinių reiškinių dažnis dviejose gydymo grupėse buvo panašus. Pacientai, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas ar insultas, į šį tyrimą nebuvo įtraukti. Vis dėlto idiopatine plaučių fibroze (IPF) sergantiems pacientams, gydomiems vien nintedanibu, arterijų tromboembolinių reiškinių dažnis buvo didesnis. Pacientus, kuriems širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika, įskaitant sergančius širdies vainikinių arterijų liga, yra didesnė, reikia gydyti atsargiai. Pacientams, kuriems atsiranda ūminės miokardo išemijos požymių ar simptomų, reikia įvertinti gydymo pertraukimo būtinybę.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradedant gydyti Vargatef, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aneurizma.

Virškinimo trakto perforacijos ir išeminis kolitas

Klinikinio tyrimo metu virškinimo trakto perforacijos dažnis gydymo grupėse buvo panašus. Vis dėlto remiantis veikimo mechanizmu, pacientams, gydomiems Vargatef, gali būti didesnė virškinimo trakto perforacijų rizika. Vaistinių preparatų pateikus į rinką, vartojant nintedanibą buvo gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijų ir išeminio kolito atvejus, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Ypač atsargiai reikia gydyti pacientus, kuriems anksčiau buvo atlikta operacija pilvo ertmėje ar neseniai yra buvusi tuščiavidurio organo perforacija. Vargatef galima pradėti vartoti praėjus mažiausiai 4 savaitėms po didelės apimties operacijos. Pacientams, kurie patyrė virškinimo trakto perforaciją, gydymą Vargatef reikia nutraukti visam laikui. Pacientams, kuriems išsivystė išeminis kolitas, gydymą Vargatef reikia nutraukti ir, išskirtiniais atvejais, Vargatef vėl galima pradėti vartoti visiškai praėjus išeminiam kolitui ir atidžiai įvertinus paciento būklę bei kitus rizikos veiksnius.

Nefrozinio lygio proteinurija

Poregistraciniu laikotarpiu gauta labai mažai pranešimų apie nefrozinio lygio proteinurijos atvejus. Individualių atvejų histologiniai radiniai rodė glomerulų mikroangiopatiją su inkstų trompais arba be jų. Pastebėta, kad simptomai išnyko nutraukus gydymą Vargatef. Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinio sindromo požymių ar simptomų, reikia įvertinti gydymo pertraukimo būtinybę.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Poregistraciniu laikotarpiu nustatyta keletas užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (UGES) atvejų.

UGES – tai neurologinis sutrikimas (patvirtinamas magnetinio rezonanso tyrimu), galintis pasireikšti galvos skausmu, hipertenzija, regėjimo sutrikimais, traukuliais, letargija, sumišimu ir kitais regos bei neurologiniais simptomais ir galintis baigtis mirtimi. Pranešimų apie UGES gauta vartojant kitų KEAF inhibitorių.

Įtarus UGES, gydymą nintedanibu būtina nutraukti. Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė UGES, kartotinio gydymo nintedanibu poveikis nežinomas; sprendimas dėl gydymo atnaujinimo paliekamas gydytojui.

Žaizdos gijimo komplikacija

Remiantis veikimo mechanizmu, nintedanibas gali pabloginti žaizdos gijimą. LUME-Lung 1 tyrimo metu žaizdos gijimo sutrikimo dažnio padidėjimo nepastebėta. Nebuvo atlikta nintedanibo tyrimų, skirtų jo poveikiui žaizdos gijimui iširti. Todėl gydymą Vargatef reikia pradėti, o tuo atveju, kai jo vartojimas buvo nutrauktas prieš operaciją – atnaujinti tik remiantis klinicine nuomone dėl pakankamo žaizdos gijimo.

Poveikis QT intervalui

Klinikinių tyrimų su nintedanibu metu nebuvo pastebėta QT intervalo pailgėjimo (žr. 5.1 skyrių). Kadangi žinoma, kad kai kurie kiti tirozinkinazės inhibitoriai daro poveikį QT intervalui, reikia atsargiai skirti nintedanibą pacientams, kuriems gali pailgėti QTc intervalas.

Alerginė reakcija

Žinoma, kad sojai jautriems asmenims dietiniai sojos produktai gali sukelti alergines reakcijas, įskaitant sunkią anafilaksiją. Pacientams, jautriems žemės riešutų baltymams, yra didesnė rizika patirti sunkias reakcijas į sojos preparatus.

Ypatingos populiacijos

Tyrimo 1199.13 (LUME-Lung 1) metu pacientams, gydytiems nintedanibu kartu su docetakseliu, kurių kūno svoris buvo mažesnis kaip 50 kg, dažniau pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų (SNR), palyginus su tais pacientais, kurie svėrė ≥ 50 kg, tačiau tokių pacientų, kurių svoris buvo mažesnis nei 50 kg, buvo nedaug. Rekomenduojama atidžiai stebėti tuos pacientus, kurie sveria < 50 kg.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

P glikoproteinas (P-gp)

Nintedanibas yra P-gp substratas (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikai skirtu tyrimo metu kartu vartojamas stipriai veikiantis P-gp inhibitorius ketokonazolas nintedanibo ekspoziciją, remiantis AUC, padidino 1,61 karto, remiantis $C_{\max}$ – 1,83 karto. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo metu kartu vartojamas stipriai veikiantis P-gp induktorius rifampicinas nintedanibo ekspoziciją, remiantis AUC, sumažino 50,3 %, remiantis $C_{\max}$ – 60,3 %, palyginti su ekspozicija monoterapijos nintedanibu metu. Nintedanibą derinant su stipriai veikiančiais P-gp inhibitoriais (pvz., ketokonazolu ar eritromicinu), gali padidėti nintedanibo ekspozicija. Tais atvejais reikia atidžiai stebėti, kaip pacientas toleruoja nintedanibą. Dėl nepageidaujamų reakcijų valdymo gali prireikti Vargatef vartojimą pertraukti, sumažinti jo dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Stipriai veikiantys P-gp induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas ir jonažolių preparatai) gali sumažinti nintedanibo ekspoziciją. Reikia rūpestingai apsvarstyti jų derinimo su nintedanibu galimybę.

Citochromo (CYP) fermentai

Tik maža dalis nintedanibo biotransformacijos vyksta veikiant CYP fermentams. Iki klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad nintedanibas ir jo metabolitai, t. y. laisvos rūgšties dalis BIBF 1202 ir jos gliukuronidas – BIBF 1202 gliukuronidas – CYP fermentų neslopina ir neindukuoja (žr. 5.2 skyrių). Taigi manoma, kad CYP metabolizmu pagrįstos vaistinių preparatų sąveikos su nintedanibu tikimybė yra maža.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Nintedanibo derinimas su docetakseliu (75 mg/m²) reikšmingai nepakeitė nė vieno vaistinio preparato farmakokinetikos.

Nintedanibą vartojant kartu su geriamaisiais hormoniniais kontraceptikais, geriamųjų hormoninių kontraceptikų farmakokinetika reikšmingai nepakito (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Nintedanibas gali pakenkti žmogaus vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti gydymo Vargatef metu. Pradedant gydymą, gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės Vargatef dozės pavartojimo jos turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą. Nintedanibas reikšmingai neveikia etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicijos kraujo plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Geriamųjų hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali sumažėti dėl vėmimo ir (arba) viduriavimo arba kitų būklių, kurios gali paveikti absorbciją. Geriamųjų hormoninių kontraceptikų vartojančios moterys, kurios patiria minėtas būkles, turi būti informuotos naudoti alternatyvią labai veiksmingą kontracepcijos priemonę.

Nėštumas

Informacijos apie Vargatef vartojimą nėštumo metu nėra, bet su gyvūnais atlikti ikiklinikiniai tyrimai parodė šios veikliosios medžiagos toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi nintedanibas gali pakenkti ir žmogaus vaisiui, nėštumo metu vaistinis preparatas neturi būti vartojamas, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti. Nėštumo tyrimą reikia atlikti bent prieš pradedant gydymą Vargatef.

Pacientes moteris reikia perspėti, kad jos praneštų savo gydytojui ar vaistininkui, jei pastoja gydymo Vargatef metu.

Jei pacientė pastoja vartodama Vargatef, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui. Reikia apsvarstyti gydymo Vargatef nutraukimą.

Žindymas

Nėra informacijos apie tai, ar nintedanibo ir jo metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Iki klinikiniai tyrimai parodė, kad nedideli kiekiai nintedanibo ir jo metabolitų ($\leq 0,5$ % pavartotos dozės) išsiskyrė į žindamų žiurkių pieną. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Gydymo Vargatef metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais, vyrų vaisingumo sutrikimo įrodymų nėra (žr. 5.3 skyrių). Nėra tyrimų, atliktų su žmonėmis ar gyvūnais, duomenų apie galimą nintedanibo poveikį moterų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vargatef gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant ir valdant mechanizmus gydymo Vargatef metu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau pateikti saugumo duomenys yra paremti globaliu, dvigubai koduotu atsitiktinių imčių pagrindiniu III fazės tyrimu 1199.13 (LUME-Lung 1), kurio metu buvo lyginamas lokaliai progresavusiu, metastaziniu ar recidyviniu NSPV sergančių pacientų gydymas nintedanibo ir docetakselio deriniu su gydymu placebo ir docetakselio deriniu po pirmaeilės chemoterapijos, bei remiantis duomenimis, gautais vaistinių preparatą pateikus į rinką. Dažniausiai pasireiškusios nintedanibui būdingos nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą (NRV) buvo viduriavimas, kepenų fermentų (ALT ir AST) aktyvumo padidėjimas ir vėmimas. 3 lentelėje pateikta nepageidaujamų reakcijų pagal organų sistemų klases (OSK) santrauka. Apie atrinktų nepageidaujamų reakcijų valdymą žr. 4.4 skyrių. Informacija apie atrinktas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas LUME-Lung 1 tyrimo metu, pateikta toliau.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje susumuoti vaistinio preparato nepageidaujamų reakcijų, kurios buvo nustatytos pagrindinio tyrimo LUME-Lung 1 metu pacientams, sergantiems NSPV, kurio histologinis naviko tipas – adenokarcinoma (n = 320), arba iš duomenų, gautų po vaistinio preparato pateikimo į rinką, dažniai. NRV dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. NRV santrauka pagal dažnį

Organų sistemų klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Febrilinė neutropenija, abscesai, sepsis		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija (įskaitant febrilinę neutropeniją)	Trombocitopenija		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas	Dehidratacija, sumažėjęs svoris		
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija	Galvos skausmas ¹⁾		Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas
Širdies sutrikimai			Miokardo infarktas (žr. 4.4 skyrių)	
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujavimas ¹⁾ (žr. 4.4 skyrių)	Venų tromboembolija ³⁾ , hipertenzija		Aneurizmos ir arterijų disekacijos
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas		Perforacija ¹⁾ , pankreatitas ²⁾	Kolitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo kraujyje padidėjimas	Hiperbilirubinemija, padidėjęs gama glutamiltransferazės (GGT) aktyvumas	Vaistinių preparatų sukeltas kepenų pažeidimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Mukozitas (įskaitant stomatitą), išbėrimas, alopecija ¹⁾	Niežėjimas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija ¹⁾	Inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)	

¹⁾ Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems nintedanibu ir docetakselio deriniu, dažnis nebuvo didesnis nei gydytiems placebo ir docetakselio deriniu.

²⁾ Buvo pranešta apie pankreatito reiškinius, nustatytus nuo IPF ir NSPV nintedanibu gydytiems pacientams. Dauguma šių reiškinių pacientams nustatyta gydant IPF indikaciją.

³⁾ Gauta pranešimų apie plaučių embolijos atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Viduriavimas

Nintedanibu gydomoje grupėje viduriavimas pasireiškė 43,4 % (≥ 3 laipsnio: 6,3 %) adenokarcinoma sergančių pacientų. Dauguma nepageidaujamų reakcijų laiko atžvilgiu buvo glaudžiai susijusios su docetakselio vartojimu. Daugumai pacientų viduriavimas praėjo pertraukus gydymą, skyrus gydymą

nuo viduriavimo ir sumažinus nintedanibo dozę.

Rekomenduojamos priemonės ir dozės koregavimas viduriavimo atveju aprašyti atitinkamai 4.4 ir 4.2 skyriuose.

Kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas ir hiperbilirubinemija

Su kepenų sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškė 42,8 % nintedanibu gydomų pacientų. Maždaug trečdaliui šių pacientų pasireiškė ≥ 3 laipsnio sunkumo su kepenų sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos. Pacientams, kurių kepenų funkcijos rodikliai padidėjo, tinkama priemonė buvo laipsniškas dozės mažinimas pagal nustatytą schemą ir gydymą reikėjo nutraukti tik 2,2 % pacientų. Daugumai pacientų kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas buvo laikinas.

Informacijos apie ypatingas populiacijas, rekomenduojamas priemones ir dozės koregavimą kepenų fermentų aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimo atvejais ieškokite atitinkamai 4.4 ir 4.2 skyriuose.

Neutropenija, febrilinė neutropenija ir sepsis

Neutropenijos komplikacijos buvo sepsis ir febrilinė neutropenija. Sepsis (1,3 %) ir febrilinė neutropenija (7,5 %) dažniau pasireiškė nintedanibu gydomoje grupėje negu gydomoje placebo. Gydymo, ypač gydymo deriniu su docitakseliu, metu svarbu sekti pacientų kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie nesunkaus ir sunkaus kraujavimo atvejus, kai kurie iš jų buvo mirtini, įskaitant pacientus, gydomus ar negydomus antikoaguliantais ar kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti kraujavimą. Kraujavimo atvejai, nustatyti vaistiniam preparatui patekus į rinką, be kitų organų sistemų, pasireiškė virškinimo, kvėpavimo ir centrinės nervų sistemos organuose, dažniausiai registruotas kraujavimas iš kvėpavimo takų (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Perforacija

Remiantis nintedanibo veikimo mechanizmu, pacientams, gydomiems nintedanibu, galima perforacija. Vis dėlto virškinimo trakto perforacijos dažnis pacientams buvo mažas.

Periferinė neuropatija

Taip pat žinoma, kad gydant docitakseliu gali pasireikšti periferinė neuropatija. Periferinė neuropatija buvo nustatyta 16,5 % pacientų placebo gydomoje grupėje ir 19,1 % pacientų nintedanibu gydomoje grupėje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus nintedanibo, specifinio priešnuodžio ar gydymo nėra. Didžiausia vienkartinė nintedanibo dozė, vartota I fazės tyrimų metu, buvo 450 mg vieną kartą per parą. Be to, 2 pacientai vartojo per didelę dozę: daugiausia po 600 mg du kartus per parą iki 8 parų. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomą nintedanibo saugumo pobūdį, t. y. padidėjo kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir virškinimo trakto simptomų dažnis. Abiems pacientams šios nepageidaujamos reakcijos praėjo. Perdozavimo atveju reikia pertraukti gydymą ir tinkamai taikyti įprastines palaikomąsias gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX09.

Veikimo mechanizmas

Nintedanibas yra trilypis angiokinazės inhibitorius, kuris blokuoja kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR 1-3), trombocitų augimo faktoriaus receptorių (TAFR α ir β) ir fibroblastų augimo faktoriaus receptorių (FAFR 1-3) kinazės aktyvumą. Nintedanibas konkurenciniu būdu prisijungia prie šių receptorių adenozintrifosfato (ATF) prisijungimo vietos ir užblokuoja ląstelės viduje signalų perdavimą, kuris yra būtinas endotelio ir perivaskulinių ląstelių (pericitų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių) proliferacijai ir išlikimui. Be to, nuslopinamos į Fms panaši tirozino proteinkinazė (Flt)-3, specifinė limfocitų tirozino proteinkinazė (Lck) ir proto-onkogeno tirozino proteinkinazė Src (Src).

Farmakodinaminis poveikis

Naviko angiogenezė yra esminė savybė, nuo kurios priklauso naviko augimas, progresavimas ir metastazių formavimasis. Angiogenezę daugiausiai sukelia atsipalaidavę proangiogeneziniai faktoriai, kuriuos išskiria naviko ląstelės (t. y. KEAF ir bFAF), kurie pritraukia šeimininko endotelio ir perivaskulines ląsteles, kad palengvintų deguonies ir maitinamųjų medžiagų pristatymą šeimininko kraujagyslių sistema. Ikiklinikiniuose ligos modeliuose nintedanibas, kaip vienintelis vaistinis preparatas, veiksmingai trukdė naviko kraujagyslių sistemai susidaryti ir ją palaikyti, dėl to buvo slopinamas naviko augimas ir tai lėmė jo stazę. Ypač veikiant naviko ksenotransplantatus nintedanibu greitai sumažėjo naviko mikrokraujagyslių tankis, kraujagyslių pericitinis dangalas ir naviko perfuzija.

Dinaminiu kontrastu sustiprinto magnetinio rezonanso tyrimo (DCE-MRT) rezultatai rodo antiangiogenezinį nintedanibo poveikį žmonėms. Jis nebuvo aiškiai priklausomas nuo dozės, bet daugiausia organizmo atsako atvejų buvo pastebėta nuo ≥ 200 mg dozių. Logistinė regresija atskleidė statistiškai reikšmingą ryšį tarp antiangiogenezinio poveikio ir nintedanibo ekspozicijos. Tiriant DCE-MRT, poveikis buvo matomas praėjus 24-48 valandoms po pirmosios vaistinio preparato dozės pavartojimo ir išliko arba net sustiprėjo tęsiant gydymą kelias savaites. Nebuvo nustatyta ryšio tarp DCE-MRT nustatyto organizmo atsako ir paskesnio kliniškai reikšmingo pažeidimo sumažėjimo, bet DCE-MRT nustatomas organizmo atsakas buvo susijęs su ligos stabilizavimu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas, nustatytas pagrindiniu III fazės tyrimu LUME-Lung 1

Vargatef veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas 1 314 lokaliai progresavusiu, metastaziniu ar recidyviniu NSPV sergantiems suaugusiems pacientams po taikytos vienos pirmaeilės chemoterapijos. Lokaliai recidyvinis reiškė, kad įtraukiant į tyrimą navikas buvo recidyvavęs lokalus be metastazių. Į tyrimą buvo įtraukti 658 pacientai (50,1 %), sergantys adenokarcinoma, 555 pacientai (42,2 %), sergantys plokščialąsteline karcinoma, ir 101 pacientas (7,7 %), kurio histologinis naviko tipas buvo kitoks.

Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu (1:1) atrinkti vartoti po 200 mg nintedanibo per burną du kartus per parą kartu su 75 mg/m² docetakselio į veną kas 21 dieną (n = 655) arba placebo du kartus per parą per burną ir 75 mg/m² docetakselio į veną kas 21 dieną (n = 659). Atsitiktinė imtis buvo stratifikuojama pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) nustatytą būklės vertinimo skalę (0, palyginti su 1), prieš tai taikytą gydymą bevacizumabu (taip, palyginti su ne), metastazes galvos smegenyse (taip, palyginti su ne) ir histologinį naviko tipą (plokščialąstelinį, palyginti su neplokščialąstelinio naviko tipu).

Bendros populiacijos gydymo grupėse ir pagal histologinį naviko tipą sudarytuose pogrupiuose pacientų charakteristikos buvo panašiai pasiskirsčiusios. Bendroje populiacijoje 72,7 % pacientų buvo vyrai. Dauguma pacientų buvo ne azijiečiai (81,6 %), jų amžiaus mediana – 60 metų, pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 (28,6 %) arba 1 (71,3 %) balas; vieno paciento pradinė funkcinė būklė

pagal ECOG buvo 2 balai. Penki ir aštuonios dešimtosios procento (5,8 %) pacientų turėjo stabilias metastazes galvos smegenyse juos įtraukiant į tyrimą ir 3,8 % pacientų pirma buvo gydyti bevacizumabu.

Ligos stadija diagnozavimo metu buvo nustatyta pagal *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* / *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 6 laidą ar 7 laidą. Bendroje populiacijoje 16 % pacientų ligos stadija buvo < IIIB/IV, 22,4 % pacientų ligos stadija buvo IIIB ir 61,6 % pacientų ligos stadija buvo IV. 9,2 % pacientų, įtrauktų į tyrimą, sirgo lokalios recidyvinės ligos stadija, nustatyta tyrimo pradžioje. Tarp pacientų, kurių histologinis naviko tipas buvo adenokarcinoma, 15,8 % atvejų ligos stadija buvo < IIIB/IV, 15,2 % atvejų ligos stadija buvo IIIB ir 69 % atvejų ligos stadija buvo IV. 5,8 % adenokarcinoma sergančių pacientų, įtrauktų į tyrimą, sirgo lokalios recidyvinės ligos stadija, nustatyta tyrimo pradžioje.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), nustatytas nepriklausomo peržiūros komiteto (angl. *Independent Review Committee, IRC*), remiantis gydyti numatyta populiacija (angl. *intent-to treat, ITT*) ir histologiniais naviko tyrimais. Pagrindinė antraeilė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (BI). Kiti veiksmingumo rodikliai buvo objektyvus organizmo atsakas, ligos kontrolė, naviko dydžio pokytis ir su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė.

Gydymą docetakseliu papildžius nintedanibu, nepriklausomas peržiūros komitetas nustatė, kad bendroje populiacijoje statistiškai reikšmingai 21 % sumažėjo ligos progresavimo ar mirties rizika (rizikos santykis (RS) 0,79; 95 % pasikliautinis intervalas (PI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$). Šį rezultatą patvirtino paskesnė IBLP analizė (RS: 0,85; 95 % PI: 0,75-0,96; $p = 0,007$), į kurią buvo įtraukti visi reiškiniai, surinkti galutinės BI analizės laiku. Bendroje pacientų populiacijoje atliktos bendro išgyvenamumo analizės duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi (RS: 0,94; 95 % PI: 0,83-1,05). Verta paminėti, kad suplanuotos analizės pagal histologinį naviko tipą atskleidė reikšmingus BI skirtumus tarp gydymo grupių tik sergančiųjų adenokarcinoma populiacijoje (4 lentelė).

Kaip parodyta 4 lentelėje, gydymą docetakseliu papildžius nintedanibu, sergančiųjų adenokarcinoma populiacijoje statistiškai reikšmingai 23 % sumažėjo ligos progresavimo ar mirties rizika (RS: 0,77; 95 % PI: 0,62-0,96). Sutinkamai su šiais duomenimis, susijusios tyrimo vertinamosios baigtys – ligos kontrolė ir naviko dydžio pokytis – reikšmingai pagerėjo.

4 lentelė. Tyrimo LUME-Lung 1 veiksmingumo rezultatai pacientams, kurių histologinis naviko tipas – adenokarcinoma

	Vargatef + docetakselis	Placebas + docetakselis
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)* – pirminė analizė		
Pacientai, n	277	285
Mirčių ar ligos progresavimo atvejų skaičius, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
IBLP mediana [mėnesiai]	4	2,8
RS (95 % PI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratifikuoto logaritminio rango testo p reikšmė**	0,0193	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP)*** – tolesnio stebėjimo analizė		
Pacientai, n	322	336
Mirčių ar ligos progresavimo atvejų skaičius, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
IBLP mediana [mėnesiai]	4,2	2,8
RS (95 % PI)	0,84 (0,71; 1)	
Stratifikuoto logaritminio rango testo p reikšmė**	0,0485	
Ligos kontrolė [%]	60,2	44
Šansų santykis (95 % PI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p reikšmė ⁺	< 0,0001	
Objektyvus atsakas [%]	4,7	3,6
Šansų santykis (95 % PI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p reikšmė ⁺	0,477	
Naviko sumažėjimas [%]	-7,76	-0,97
p reikšmė ⁺	0,0002	
Bendras išgyvenamumas (BI)***		
Pacientai, n	322	336
Mirčių skaičius, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
BI mediana [mėnesiai]	12,6	10,3
RS (95 % PI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifikuoto logaritminio rango testo p reikšmė*	0,0359	

RS: rizikos santykis; PI: pasikliautinis intervalas

* Pirminė IBLP analizė atlikta tada, kai remiantis NPK vertinimu nustatytas 713-as IBLP atvejis bendroje ITT populiacijoje (332 atvejai iš adenokarcinoma sergančių pacientų).

** Stratifikuota pagal pradinę funkcinę būklę pagal ECOG (0, palyginti su 1), metastazių buvimą galvos smegenyse tyrimo pradžioje (taip, palyginti su ne) ir ankstesnį gydymą bevacizumabu (taip, palyginti su ne).

*** BI analizė ir tolesnio stebėjimo IBLP analizė atliktos, kai bendroje ITT populiacijoje buvo nustatytas 1 121 mirties atvejis (535 atvejai tarp adenokarcinoma sergančių pacientų).

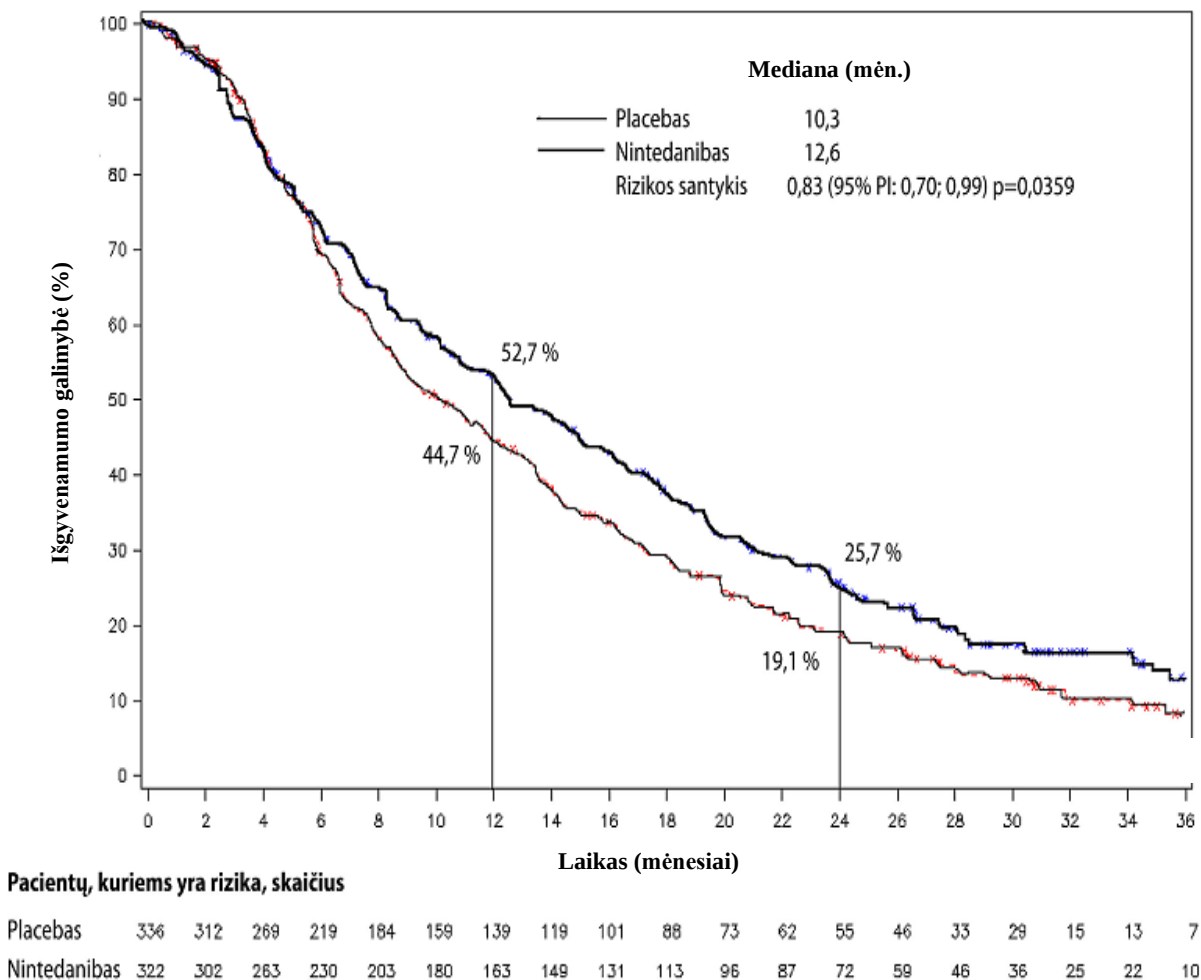
+ Šansų santykis ir p vertė reikšmė gauti iš logistinės regresijos modelio, pakoreguoto pagal pradinę ECOG būklės vertinimo tyrimo balą (0 palyginti su 1).

° Pakoreguotas geriausio % pokyčio nuo pradinės reikšmės vidurkis ir p reikšmė gauti iš ANOVA modelio, pakoreguoto pagal pradinę funkcinę būklę pagal ECOG balą (0, palyginti su 1), metastazių buvimą galvos smegenyse tyrimo pradžioje (taip, palyginti su ne) ir ankstesnį gydymą bevacizumabu (taip, palyginti su ne).

Gydant nintedanibu ir docetakselio deriniu, statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas ir 17 % mirties rizikos sumažėjimas (RS: 0,83; p = 0,0359) buvo nustatytas pacientams, sergantiems adenokarcinoma. BI medianos pagerėjimas buvo 2,3 mėnesio (10,3 mėnesio, palyginti su 12,6 mėnesio, 1 pav.).

1 pav.

Pacientų, kurių naviko histologinis tipas – adenokarcinoma, bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal gydymo grupę LUME-Lung 1 tyrimo metu



Iš anksto numatyti vertinimai buvo atlikti tiems adenokarcinoma sergantiems pacientams, kuriems pradedant tyrimą buvo nustatyta ypač prasta gydymo prognozė, būtent pacientams, kuriems prieš įtraukiant į tyrimą liga progresavo pirmaeilio gydymo metu ar netrukus po šio gydymo. Ši populiacija apėmė tuos adenokarcinoma sergančius pacientus, kuriems pradedant tyrimą buvo nustatytas ligos progresavimas ir kurie į tyrimą buvo įtraukti praėjus mažiau nei 9 mėnesiams nuo pirmaeilio gydymo pradžios. Šiems pacientams gydymas nintedanibu ir docetakselio deriniu mirties riziką sumažino 25 %, palyginti su gydymu placebo ir docetakselio deriniu (RS: 0,75; 95 % PI: 0,6-0,92; p = 0,0073). BI mediana pagerėjo 3 mėnesiais (nintedanibu gydytos grupės: 10,9 mėnesio; placebo vartojusių grupės: 7,9 mėnesio). Adenokarcinoma sergančių pacientų, kuriems pradedant tyrimą buvo nustatytas ligos progresavimas ir kurie į tyrimą buvo įtraukti po ≥ 9 mėnesių nuo pirmaeilio gydymo pradžios, *post-hoc* analizės duomenimis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (RS BI:0,89, 95 % PI 95, 1,19).

Tyrimo 1193.13 adenokarcinoma sergančių pacientų, kurių ligos stadija buvo < IIIB/IV diagnozės nustatymo metu, dalis buvo maža ir panaši gydymo grupėse (placebo grupėje 54 pacientai (16,1 %); nintedanibu grupėje 50 pacientų (15,5 %)). Šių pacientų IBLP ir BI RS buvo atitinkamai 1,24 (95 % PI: 0,68, 2,28) ir 1,09 (95 % PI: 0,7, 1,7). Tačiau imties dydis buvo mažas, nebuvo reikšmingos sąveikos, PI buvo platus ir apėmė visos adenokarcinoma sergančiųjų populiacijos BI RS.

Gyvenimo kokybė

Gydymas nintedanibu reikšmingai nepakeitė laiko iki iš anksto apibrėžtų simptomų – kosulio, dusulio ir skausmo – pasunkėjimo, tačiau lėmė reikšmingą viduriavimo simptomų masto pablogėjimą. Nepaisant to, buvo nustatyta bendra gydymo nintedanibu nauda be nepalankaus poveikio gyvenimo kokybei, nustatyta pagal paties paciento vertinimą.

Poveikis QT intervalui

QT/QTc matavimai buvo įrašyti į protokolą ir analizuoti iš tyrimo, skirto monoterepijos nintedanibu palyginimui su monoterapija sunitinibu pacientams, sergantiems inkstų ląstelių karcinoma. Šio tyrimo metu vienkartinės per burną vartotos 200 mg nintedanibo dozės ir 15 parų 2 kartus per parą pakartotiniai per burną vartojamos 200 mg nintedanibo dozės QTcF intervalo nepailgino. Vis dėlto nebuvo atliktas kruopštus QT intervalo tyrimas gydymo nintedanibo ir docetakselio deriniu metu.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Vargatef tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis nesmulkią ląstelinio plaučių vėžio gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartojus nintedanibo minkštąją želatinos kapsulę pavalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-4 val. (ribos: 0,5-8 val.). Sveikų savanorių organizme 100 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas buvo 4,69 % (90 % PI: 3,615-6,078). Absorbcija ir biologinis prieinamumas sumažėja dėl nešiklių poveikio ir žymaus metabolizmo pirmo prasiskverbimo metu. Nintedanibo ekspozicija didėjo proporcingai dozei, kai dozavimo intervalas buvo 50-450 mg vieną kartą per parą ir 150-300 mg du kartus per parą. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje atsiranda ne vėliau kaip per vieną savaitę nuo dozavimo pradžios.

Po valgio pavartoto nintedanibo ekspozicija padidėjo maždaug 20 %, palyginti su ekspozicija po pavartojimo nevalgius (PI: 95,3-152,5 %), o absorbcija buvo uždelsta (po pavartojimo nevalgius t_{max} mediana 2 val., po pavartojimo pavalgius – 3,98 val.).

Atliekant *in vitro* tyrimą nustatyta, kad sumaišius nintedanibo kapsules su mažu kiekiu obuolienės ar šokoladinio pudingo, laikotarpiu iki 15 minučių poveikio vaistinio preparato kokybei nebuvo. Pastebėta, kad ilgiau kontaktuodamos su minkštu maistu kapsulės pabrinksta ir deformuojasi, nes želatininis jų korpusas įgeria vandens. Todėl vartojant kapsules su minkštu maistu nesitikima, kad klinikinis poveikis pakinta, jeigu jos suvartojamos iškart.

Pasiskirstymas

Nintedanibo pasiskirstymo kinetika mažiausiai yra dvifazė. Po infuzijos į veną buvo nustatytas didelis pasiskirstymo tūris (V_{ss} : 1 050 l, genotipinis variacijos koeficientas, gVK – 45 %).

In vitro daug nintedanibo prisijungė prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, prisijungusios frakcijos buvo 97,8 %. Svarbiausias baltymas, prie kurio vaistinis preparatas prisijungia, yra serumo albuminas. Nintedanibas pirmiausiai pasiskirsto kraujo plazmoje, pasiskirstymo kraujyje ir kraujo plazmoje santykis yra 0,869.

Biotransformacija

Vyraujanti nintedanibo metabolizmo reakcija yra esterazių vykdomas hidrolizinis skaldymas, lemiantis laisvos rūgšties liekaną BIBF 1202. BIBF 1202 toliau gliukuroninimo, vykdomo UGT fermentų, t. y. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ir UGT 1A10, metu verčiamas BIBF 1202 gliukuronidu.

Tik maža nintedanibo dalis biotransformuojama veikiant CYP fermentams. Vyraujantis metabolizme dalyvaujantis fermentas yra CYP 3A4. Absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo, eliminacijos (APME) tyrimo metu žmonių kraujo plazmoje pagrindinio nuo CYP priklausomo metabolito neaptikta. *In vitro* nuo CYP priklausomas metabolizmas sudarė apie 5 %, palyginti su maždaug 25 % esterio skaldymu.

Ikiklinikinių tyrimų *in vivo* metu BIBF 1202 buvo neveiksmingas nepaisant jo aktyvumo prie tikslinių medžiagos receptorių.

Eliminacija

Bendras klirensas kraujo plazmoje po infuzijos į veną buvo didelis (Kl: 1 390 ml/min., gVK –

28,8 %). Per 48 valandas su šlapimu nepakitęs veikliosios medžiagos pavaldus išsiskyrimas maždaug 0,05 % per burną pavartotos dozės (gVK: 31,5 %) ir maždaug 1,4 % į veną suleistos dozės (gVK: 24,2 %); inkstų klirensas buvo 20 ml/min. (gVK: 32,6 %). Per burną pavartojus [¹⁴C] nintedanibo, su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo pagrindinis eliminacijos būdas buvo išsiskyrimas su išmatomis / tulžimi (93,4 % dozės, gVK – 2,61 %).

Išsiskyrimas per inkstus, palyginti su bendru klirensu, buvo mažas (0,649 % dozės, gVK – 26,3 %). Bendras išsiskyrimas buvo vertinamas kaip visiškai (virš 90 %) per 4 paras po dozės pavartojimo. Nintedanibo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo tarp 10 ir 15 val. (gVK: maždaug 50 %).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nintedanibo farmakokinetika gali būti laikoma tiesine atsižvelgiant į laiką (t. y. vienkartinės dozės duomenys gali būti ekstrapoliuoti į daugkartinių dozių duomenis). Kaupimasis po daugkartinių pavartojimų buvo toks: C_{max} padidėjo 1,04 karto, AUC_{τ} – 1,38 karto. Nintedanibo mažiausia koncentracija išliko pastovi ilgiau nei vienerius metus.

Kita informacija apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką

Metabolizmas

Nintedanibo ir CYP substratų, CYP inhibitorių ar CYP induktorių tarpusavio sąveika nėra tikėtina, kadangi ikiklinikinių tyrimų metu nintedanibas, BIBF 1202 ir BIBF 1202 gliukuronidas CYP fermentų neslopino ir neindukavo ir kadangi reikšmingo nintedanibo kiekio CYP fermentai nemetabolizavo.

Pernaša

Nintedanibas yra P-gp substratas. Apie galimą nintedanibo sąveiką su šiuo nešikliu žr. 4.5 skyriuje. Buvo įrodyta, kad *in vitro* nintedanibas nėra OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ar MRP-2 substratas ar inhibitorius. Nintedanibas taip pat nėra BCRP substratas. *In vitro* buvo nustatyta tik silpna geba slopinti OCT-1, BCRP ir P-gp, kuri laikoma kliniškai nereikšminga. Tai pasakytina ir apie nintedanibo buvimą OCT-1 substratu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Žvalgomosios farmakokinetikos ir nepageidaujamų reiškinių santykio analizės rodo, kad didesnė nintedanibo ekspozicija linkusi būti susijusi su kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, bet ne su virškinimo trakto nepageidaujamais reiškiniais.

Klinikinėms vertinamosioms baigtims nebuvo atliekamos farmakokinetikos (FK) ir veiksmingumo santykio analizės. Logistinė regresija atskleidė statistiškai reikšmingą ryšį tarp nintedanibo ekspozicijos ir DCE-MRT nustatomo atsako.

Populiacijos farmakokinetikos analizė ypatingose populiacijose

Nintedanibo farmakokinetinės savybės buvo panašios sveikų savanorių, vėžiu sergančių pacientų ir tikslinės populiacijos pacientų organizme. Nintedanibo ekspozicijai nedarė įtakos lytis (kūno svoris pakoreguotas), lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotas pagal kreatinino klirensą), metastazės kepenyse, funkcinės būklės balas pagal ECOG skalę, alkoholio vartojimas ir P-gp genotipas.

Populiacijos FK analizės parodė vidutinį poveikį nintedanibo ekspozicijai, priklausantį nuo amžiaus, kūno svorio ir rasės (žr. toliau). Remiantis tuo, kad klinikinio LUME-Lung-1 tyrimo metu ekspozicija atskirų asmenų organizme labai kito, manoma, kad šis poveikis nėra kliniškai reikšmingas. Vis dėlto pacientus, turinčius kelis iš šių rizikos veiksnių, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Amžius

Nintedanibo ekspozicija su amžiumi didėja tiesiniu būdu. Palyginti su pacientais, kurių amžiaus mediana 62 metai, 45 metų pacientų organizme $AUC_{\tau,ss}$ sumažėjo 16 % (5-asis procentilis), o 76 metų pacientų organizme padidėjo 13 % (95-asis procentilis). Analizė apėmė 29-85 metų amžiaus pacientus, maždaug 5 % populiacijos buvo vyresni nei 75 metų.

Kūno svoris

Nustatytas atvirkštinis ryšys tarp kūno svorio ir nintedanibo ekspozicijos. Palyginti su pacientais, kurių

kūno svorio mediana 71,5 kg, 50 kg sveriančių pacientų organizme $AUC_{\tau,ss}$ padidėjo 25 % (5-asis procentilis), o 100 kg sveriančių pacientų organizme sumažėjo 19 % (95-asis procentilis).

Rasė

Palyginti su europidais, pacientų kinų, taivaniečių ir indų organizme populiacijos nintedanibo ekspozicijos vidurkis buvo 33-50 % didesnis, pacientų japonų organizme – 16 % didesnis, o korėjiečių organizme – 16-22 % mažesnis (kūno svoris pakoreguotas). Remiantis tuo, kad ekspozicija atskirų asmenų organizme labai kito, manoma, kad šis poveikis nėra kliniškai reikšmingas. Juodaodžių asmenų duomenys buvo labai riboti, bet svyravimo ribos atitiko europidų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specialiame I fazės vienkartinės dozės tyrime, lyginant su sveikais tiriamaisiais, savanoriams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), nintedanibo ekspozicija pagal C_{max} ir AUC buvo 2,2 karto didesnė (90 % PI: atitinkamai C_{max} 1,3-3,7 ir AUC 1,2-3,8). Savanoriams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B), ekspozicija, lyginant su sveikais savanoriais, atitinkamai pagal C_{max} buvo 7,6 karto didesnė (90 % PI: 4,4-13,2), o pagal AUC – 8,7 karto didesnė (90 % PI: 5,7-13,1). Asmenys, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C), nebuvo tirti.

Gydymas kartu su geriamaisiais hormoniniais kontraceptikais

Specialaus farmakokinetikos tyrimo metu su sistetine skleroze susijusia intersticine plaučių liga (SS-IPL) sergančioms pacientėms prieš tai ir po to, kai jos bent 10 dienų du kartus per parą vartojo po 150 mg nintedanibo, buvo paskirta vienkartinė 30 μ g etinilestradiolio ir 150 μ g levonorgestrelio derinio dozė. Etinilestradiolio koreguotųjų geometrinių vidurkių koeficientai (90 % pasikliautinasis intervalas (PI)) buvo 117 % (108 % – 127 %; C_{max}) ir 101 % (93 % – 111 %; AUC_{0-tz}), o levonorgestrelio – atitinkamai 101 % (90 % – 113 %; C_{max}) ir 96 % (91 % – 102 %; AUC_{0-tz}) ($n = 15$), tai rodo, kad kartu vartojamas nintedanibas reikšmingai neveikia etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicijos kraujo plazmoje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, parodė mažą nintedanibo gebą sukelti ūminį toksinį poveikį. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, atliktų su žiurkėmis, metu nustatyti nepageidaujami reiškiniai (pvz., epifizių plokštelių sutankėjimas, priešakinių dantų pažeidimai) daugiausia priklausė nuo nintedanibo veikimo mechanizmo (t. y. KEAFR-2 slopinimo). Yra žinoma, kad tokius pokyčius sukelia ir kiti KEAFR-2 inhibitoriai ir tai yra grupei būdingas poveikis.

Toksiškumo tyrimų, atliktų su negraužikais, metu nustatyti viduriavimas ir vėmimas, lydimi mažesnio kiekio maisto suvartojimo ir kūno svorio netekimo.

Žiurkėms, šunims ir *Cynomolgus* beždžionėms kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo požymių nebuvo. Tik Rezus beždžionėms buvo pastebėtas nedidelis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, kuris nebuvo sąlygotas sunkaus nepageidaujamo poveikio, pvz., viduriavimo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Patinų vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi iki implantacijos tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis, nenustatyta poveikio patino dauginimosi organams ir vaisingumui.

Žiurkėms nustatytas embrionų ir vaisių žuvimas ir teratogeninis poveikis esant mažesnei ekspozicijai už atsirandančią vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ), t. y. 200 mg du kartus per parą. Nedidelis poveikis ašinio skeleto ir didžiųjų arterijų vystymuisi buvo pastebėtas esant ekspozicijai, atsirandančiai vartojant subterapines dozes.

Esant maždaug 8 kartus didesnei ekspozicijai už atsirandančią vartojant DRDŽ, triušiams pasireiškė embrionų ir vaisių žuvimas ir teratogeninis poveikis. Esant ekspozicijai 4 kartus didesnei už atsirandančią vartojant DRDŽ pasireiškė teratogeninis poveikis aortos lankui kartu su poveikiu širdžiai

ir urogenitalinei sistemai, o esant ekspozicijai 3 kartus didesnei už atsirandančią vartojant DRDŽ, pasireiškė teratogeninis poveikis embrionų ir vaisių ašinio skeleto išsivystymui.

Žiurkėms į pieną išsiskyrė nedidelis kiekis radioaktyviaisiais izotopais žymėto nintedanibo ir (arba) jo metabolitų ($\leq 0,5$ % duotos dozės).

Genotoksiškumo tyrimai neparodė jokio mutageninio nintedanibo poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Trigliceridai, vidutinės grandinės

Kietieji riebalai

Sojų lecitinas (E 322)

Kapsulės korpusas

Želatina

Glicerolis (85 %)

Titano dioksidas (E 171)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 10 kapsulių.

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės

Pakuočių dydžiai: 60 arba 120 kapsulių arba sudėtinė pakuotė, kurioje yra 120 (2×60) kapsulių (2 dėžutės po 60 kapsulių, suvyniotos į plastiko foliją).

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės

Pakuotės dydis: 60 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandens kiekiu nusiplauti rankas (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės
EU/1/14/954/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. lapkričio 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (100 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 × 1 minkštųjų kapsulių
120 × 1 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vargatef 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (100 mg – 60 kapsulių sudėtinei pakuotei – be mėlynosios dėžutės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 × 1 minkštųjų kapsulių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/954/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vargatef 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINIS ĮVYNIOKLIS (100 mg – sudėtinė pakuotė su 120 kapsulių – yra mėlynoji dėžutė)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 120 (2 pakuotės po 60 × 1) minkštųjų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/954/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Vargatef 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ (150 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 × 1 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/14/954/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vargatef 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (100 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vargatef 100 mg kapsulės
nintedanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neatidaryti iki vartojimo.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (150 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vargatef 150 mg kapsulės
nintedanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neatidaryti iki vartojimo.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės nintedanibas (*nintedanibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vargatef ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vargatef
3. Kaip vartoti Vargatef
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vargatef
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vargatef ir kam jis vartojamas

Vargatef kapsulių veiklioji medžiaga yra nintedanibas. Nintedanibas slopina grupės baltymų, dalyvaujančių naujų kraujagyslių susidaryme ir augime, aktyvumą. Šios kraujagyslės reikalingos vėžio ląstelėms, kad jas aprūpintų maistu ir deguonimi. Slopindamas šių baltymų aktyvumą, nintedanibas gali padėti slopinti vėžinių ląstelių augimą ir plitimą.

Šis vaistas vartojamas derinant su kitu vaistu nuo vėžio docetakseliu plaučių vėžiui, vadinamam nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSPV), gydyti. Vaistas skirtas tam tikro tipo NSPV (*adenokarcinoma*) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie vieną kartą jau buvo gydyti kitu vaistu nuo šio vėžio, bet kurių navikas vėl pradėjo augti, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vargatef

Vargatef vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nintedanibui, žemės riešutams arba sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu yra arba yra buvę kepenų sutrikimų, jeigu yra ar yra buvę kraujavimo sutrikimų, ypač jei neseniai kraujavote iš plaučių;
- jeigu yra arba yra buvę inkstų sutrikimų arba jeigu Jūsų šlapime buvo nustatytas padidėjęs baltymų kiekis;
- jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono, heparino ar acetilsalicilo rūgšties), kad nesusidarytų kraujo krešulių. Gydydamas Vargatef gali lemti didesnę kraujavimo riziką;
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta operacija arba jei planuojama operacija. Nintedanibas gali veikti žaizdos gijimą. Taigi jei Jums atliekama operacija, gydymas Vargatef paprastai bus pertrauktas. Gydytojas nuspręs, kada Jūsų gydymą šiuo vaistu atnaujinti;
- jeigu sergate vėžiu, kuris išplito į galvos smegenis;
- jeigu Jūsų kraujospūdis padidėjęs;

- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

Remdamasis šia informacija, gydytojas gali atlikti tam tikrus kraujo tyrimus, pavyzdžiui, patikrinti Jūsų kepenų funkciją ir nustatyti, kaip greitai sukreša kraujas. Šių tyrimų rezultatus gydytojas aptars su Jumis ir nuspręs, ar Jums galima skirti Vargatef.

Vartodami šį vaistą nedelsdami praneškite gydytojui:

- jeigu pradėjote viduriuoti. Viduriavimą svarbu pradėti gydyti nuo pirmųjų požymių atsiradimo (žr. 4 skyrių);
- jeigu vemiate ar Jus pykina;
- jeigu atsirado nepaaiškinamų simptomų, pvz., pagelto oda arba akių baltymai (gelta), pastebėjote, kad šlapimas patamsėjo arba tapo rudas (tarsi arbata), skauda viršutinę dešinę pilvo sritį (pilvą), lengviau nei įprastai imate kraujuoti ar atsiranda mėlynių arba jaučiate nuovargį. Tai gali būti sunkių kepenų veiklos sutrikimų simptomai;
- jeigu pradėjote karščiuoti, ėmė krėsti šaltis, padažnėjo kvėpavimas arba ėmė dažnai plakti širdis, nes tai gali būti infekcinės ligos arba kraujo užkrėtimo (sepsio) požymiai (žr. 4 skyrių);
- jeigu patiriate stiprų skrandžio ploto skausmą, karščiavimą, šalčio krėtimą, pykinimą, vėmimą, pilvo standumą ar pilvo pūtimą, nes tai gali būti žarnos prakiurimo (virškinimo trakto perforacijos) simptomai;
- jeigu tuo pat metu patiriate kai kuriuos kelis arba visus iš toliau išvardytų simptomų: staigus stiprus pilvo skausmas arba spazmai, raudonas kraujas išmatose, viduriavimas arba vidurių užkietėjimas, pykinimas ir vėmimas, nes tai gali būti žarnyno uždegimo dėl suprastėjusios kraujotakos (išeminio kolito) simptomai;
- jeigu skauda, patino, paraudo, šyla galūnė arba jeigu jaučiate skausmą krūtinėje ir sunku kvėpuoti, nes tai gali būti vienos Jūsų venos užkimšimo kraujo krešuliu simptomai;
- jeigu patiriate bet kokią didesnę kraujavimą;
- jeigu spaudžia ar skauda krūtinę, paprastai kairėje pusėje, skauda kaklą, apatinį žandikaulį, petį ar ranką, greitai plaka širdis, trūksta oro, pykina ar vemiate, nes tai gali būti miokardo infarkto simptomai;
- jeigu patiriate tokių simptomų, kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai, arba kitų neurologinių sutrikimų (pvz., rankos arba kojos silpnumą, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui). Tai gali būti galvos smegenų sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES), simptomai;
- jeigu bet kuris Jums pasireiškęs šalutinis poveikis (-iai) (žr. 4 skyrių) pasunkėja.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto poveikis gydant plaučių vėžį (NSPV) vaikams ir paaugliams netirtas, todėl jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jo vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Vargatef

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius ir nereceptinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šis vaistas gali sąveikauti su tam tikrais kitais vaistais. Toliau išvardyti vaistai gali padidinti veikliosios Vargatef medžiagos nintedanibo koncentraciją kraujyje ir todėl gali padidinti šalutinių poveikių riziką (žr. 4 skyrių):

- ketokonazolas (vartojamas grybelinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- eritromicinas (vartojamas bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti).

Šie vaistai gali sumažinti nintedanibo koncentraciją kraujyje ir todėl gali sumažėti Vargatef veiksmingumas:

- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti),
- karbamazepinas, fenitoinas (vartojami traukuliams gydyti),
- jonažolių preparatai (augaliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto negalima vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui ir sukelti apsigimimus.

Kontracepcija

- Moterys, galinčios pastoti, tuo metu, kai pradeda vartoti Vargatef, vartoja Vargatef ir dar bent 3 mėnesius po gydymo turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Turite aptarti su gydytoju geriausiai Jums tinkamus kontracepcijos metodus.
- Vėmimas ir (arba) viduriavimas arba kitos virškinimo trakto būklės gali paveikti geriamųjų hormoninių kontraceptikų, tokių kaip kontraceptinės tabletės, absorbciją ir gali sumažinti jų veiksmingumą. Todėl, jei patiriate minėtų būklių, pasitarkite su gydytoju dėl alternatyvaus tinkamesnio kontracepcijos metodo.
- Nedelsdama pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jeigu gydymo Vargatef metu pastojate arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į gydomų moterų pieną ir ar gali pakenkti žindomam vaikui. Todėl gydymo Vargatef metu žindyti negalima.

Vaisingumas

Šio vaisto poveikis žmogaus vaisingumui netirtas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vargatef gali silpnai veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei Jus pykina, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Vargatef sudėtyje yra sojų

Kapsulėse yra sojų lecitino. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

3. Kaip vartoti Vargatef

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Negalima vartoti Vargatef tą pačią dieną, kurią Jums taikoma chemoterapija docetakseliu.

Nurykite kapsules visas užsigerdami vandeniu, kapsulių nekramtykite. Rekomenduojama kapsules gerti su maistu, t. y. valgant arba prieš pat ar tuoj pat po valgio. Kapsulės neatidarykite ir netraiškykite (žr. 5 skyrių).

Rekomenduojama dozė yra keturios kapsulės per parą (tai reiškia 400 mg nintedanibo per parą). Negalima vartoti didesnės nei ši dozė.

Šią paros dozę reikia padalyti į dvi dozes geriant po dvi kapsules maždaug kas 12 valandų, pavyzdžiui, gerkite dvi kapsules ryte ir dvi kapsules vakare. Šias dvi dozes reikia išgerti kiekvieną dieną maždaug tokiu pačiu laiku. Taip vartojant vaistą bus palaikomas pastovus nintedanibo kiekis organizme.

Dozės sumažinimas

Jeigu netoleruojate rekomenduojamos 400 mg per parą dozės dėl šalutinio poveikio (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti Vargatef paros dozę. Patys nemažinkite dozės ir nenutraukite gydymo pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Gydytojas gali sumažinti Jums rekomenduojamą dozę iki 300 mg per parą (dvi kapsulės po 150 mg). Tokiu atveju gydytojas Jums gydyti išrašys Vargatef 150 mg minkštųjų kapsulių.

Jei reikia, gydytojas gali dar sumažinti paros dozę iki 200 mg per parą (dvi kapsulės po 100 mg). Jei reikės, gydytojas išrašys Jums tinkamo stiprumo kapsules.

Abiem atvejais gerkite su maistu po vieną tinkamo stiprumo kapsulę du kartus per parą maždaug tokiu pačiu paros laiku, darydami maždaug 12 valandų pertrauką tarp jų vartojimo (pavyzdžiui, gerkite vieną kapsulę ryte ir vieną kapsulę vakare).

Tuo atveju, jei gydytojas nutraukė chemoterapiją docetakseliu, turite toliau vartoti Vargatef du kartus per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Vargatef dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Vargatef

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą Vargatef dozę gerkite kaip numatyta įprastu laiku ir išgerkite tokią dozę, kokią Jums rekomendavo gydytojas ar vaistininkas.

Nustojus vartoti Vargatef

Nepasitarę su savo gydytoju, Vargatef vartojimo nenutraukite. Svarbu šį vaistą gerti kiekvieną dieną ir tiek laiko, kiek Jums skyrė gydytojas. Jei nevartosite šio vaisto taip, kaip nurodė gydytojas, vėžio gydymas gali būti nesėkmingas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite kreipti ypatingą dėmesį, jeigu gydymo Vargatef metu Jums pasireiškia toliau išvardyti šalutiniai poveikiai:

- **Viduriavimas** (*labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*)

Dėl viduriavimo Jūsų organizmas gali netekti skysčių ir svarbių druskų (elektrolitų, pvz., natrio ar kalio). Pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams, gerkite daug skysčių ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Susisiekę su gydytoju kuo greičiau pradėkite tinkamą viduriavimo gydymą, pvz., loperamidu.

- **Febrilinė neutropenija ir sepsis** (*dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*)

Gydymas Vargatef gali lemti baltųjų kraujo ląstelių, kurios vaidina svarbų vaidmenį organizmui kovojant su bakterinėmis ar grybelinėmis infekcijomis, skaičiaus sumažėjimą (*neutropeniją*). Dėl neutropenijos gali pasireikšti karščiavimas (*febrilinė neutropenija*) ir kraujo užkrėtimas (*sepsis*). Jei pradėjote karščiuoti, ėmė krėsti šaltis, padažnėjo kvėpavimas arba ėmė dažnai plakti širdis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Gydymo Vargatef metu gydytojas reguliariai seks kraujo ląstelių skaičių bei stebės, ar neatsiranda infekcijos požymių, pvz., uždegimo, karščiavimo ar nuovargio.

Gydant šiuo vaistu, buvo pastebėti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas – žr. anksčiau.
- Rankų ir kojų pirštų skausmingumas, tirpimas ir (arba) dilgčiojimas (*periferinė neuropatija*).
- Pykinimas.
- Vėmimas.

- Pilvo skausmas.
- Kraujavimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (*neutropenija*).
- Virškinimo trakto gleivinės uždegimas, įskaitant burnos erozijas ir opas (*mukozitas, įskaitant stomatitą*).
- Išbėrimas.
- Sumažėjęs apetitas.
- Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas.
- Kepenų fermentų (alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės, šarminės fosfatazės) aktyvumo padidėjimas kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu.
- Nuplikimas (alopecija).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujo užkrėtis (*sepsis*) – žr. anksčiau.
- Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, lydimas karščiavimo (*febrilinė neutropenija*).
- Kraujo krešuliai venose (*venų tromboembolija*), ypač kojų venose (gali pasireikšti šiais simptomais: skausmu, paraudimu, tinimu ir galūnės šilumu); krešuliai gali judėti kraujagyslėmis iki plaučių ir sukelti skausmą krūtinėje bei sunkumą kvėpuojant (pastebėję bet kurį iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos).
- Kraujospūdžio padidėjimas (*hipertenzija*).
- Skysčių netekimas (*dehidratacija*).
- Abscesai.
- Mažas trombocitų skaičius (*trombocitopenija*).
- Gelta (*hiperbilirubinemija*).
- Padidėjęs kepenų fermento (gama glutamiltransferazės) aktyvumas kraujyje, nustatomas kraujo tyrimais.
- Sumažėjęs svoris.
- Niežėjimas.
- Galvos skausmas.
- Padidėjęs baltymų kiekis Jūsų šlapime (*proteinurija*).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Žarnų sienelės prakiurimai (*virškinimo trakto perforacija*).
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- Kasos uždegimas (*pankreatitas*).
- Miokardo infarktas.
- Inkstų nepakankamumas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Storosios žarnos uždegimas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtis ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai arba kiti neurologiniai sutrikimai, pvz., rankos arba kojos silpnumas, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui (užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vargatef

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, įvynioklio ir lizdinių plokštelių po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad lizdinė plokštelė, kurioje yra kapsulės, atidaryta ar kapsulė sulaužyta, šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandens kiekiu nusiplauti rankas (žr. 3 skyrių).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vargatef sudėtis

Veiklioji medžiaga yra nintedanibas. Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys: trigliceridai, vidutinės grandinės; kietieji riebalai, sojų lecitinas (E 322).

Kapsulės korpusas: želatina, glicerolis (85 %), titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172).

Vargatef išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės (kapsulės) yra persiko spalvos, matinės, pailgos kapsulės (maždaug 16 x 6 mm), kurios vienoje pusėje ženklintos *Boehringer Ingelheim* kompanijos simboliu ir skaičiumi „100“.

Vargatef 100 mg minkštosios kapsulės tiekiamos trijų dydžių pakuotėse.

- Viena dėžutė, kurioje yra 60 kapsulių (6 aliuminio lizdinės plokštelės su 10 kapsulių kiekvienoje).
- Viena dėžutė, kurioje yra 120 kapsulių (12 aliuminio lizdinių plokštelių su 10 kapsulių kiekvienoje).
- Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 120 kapsulių (2 dėžutės su 60 kapsulių kiekvienoje, abi dėžutės kartu supakuotos į įvyniojamąją foliją).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių Vargatef 100 mg minkštųjų kapsulių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Magyarország
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

Eli Lilly Polska 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės nintedanibas (*nintedanibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Vargatef ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vargatef
3. Kaip vartoti Vargatef
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vargatef
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Vargatef ir kam jis vartojamas

Vargatef kapsulių veiklioji medžiaga yra nintedanibas. Nintedanibas slopina grupės baltymų, dalyvaujančių naujų kraujagyslių susidaryme ir augime, aktyvumą. Šios kraujagyslės reikalingos vėžio ląstelėms, kad jas aprūpintų maistu ir deguonimi. Slopindamas šių baltymų aktyvumą, nintedanibas gali padėti slopinti vėžinių ląstelių augimą ir plitimą.

Šis vaistas vartojamas derinant su kitu vaistu nuo vėžio docetakseliu plaučių vėžiui, vadinamam nesmulkiąsteline plaučių vėžiu (NSPV), gydyti. Vaistas skirtas tam tikro tipo NSPV (*adenokarcinoma*) sergantiems suaugusiems pacientams, kurie vieną kartą jau buvo gydyti kitu vaistu nuo šio vėžio, bet kurių navikas vėl pradėjo augti, gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Vargatef

Vargatef vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nintedanibui, žemės riešutams arba sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu yra arba yra buvę kepenų sutrikimų, jeigu yra ar yra buvę kraujavimo sutrikimų, ypač jei neseniai kraujavote iš plaučių;
- jeigu yra arba yra buvę inkstų sutrikimų arba jeigu Jūsų šlapime buvo nustatytas padidėjęs baltymų kiekis;
- jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono, heparino ar acetilsalicilo rūgšties), kad nesusidarytų kraujo krešulių. Gydydamas Vargatef gali lemti didesnę kraujavimo riziką;
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta operacija arba jei planuojama operacija. Nintedanibas gali veikti žaizdos gijimą. Taigi jei Jums atliekama operacija, gydymas Vargatef paprastai bus pertrauktas. Gydytojas nuspręs, kada Jūsų gydymą šiuo vaistu atnaujinti;
- jeigu sergate vėžiu, kuris išplito į galvos smegenis;
- jeigu Jūsų kraujospūdis padidėjęs;

- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

Remdamasis šia informacija, gydytojas gali atlikti tam tikrus kraujo tyrimus, pavyzdžiui, patikrinti Jūsų kepenų funkciją ir nustatyti, kaip greitai sukreša kraujas. Šių tyrimų rezultatus gydytojas aptars su Jumis ir nuspręs, ar Jums galima skirti Vargatef.

Vartodami šį vaistą nedelsdami praneškite gydytojui:

- jeigu pradėjote viduriuoti. Viduriavimą svarbu pradėti gydyti nuo pirmųjų požymių atsiradimo (žr. 4 skyrių);
- jeigu vemiate ar Jus pykina;
- jeigu atsirado nepaaiškinamų simptomų, pvz., pagelto oda arba akių baltymai (gelta), pastebėjote, kad šlapimas patamsėjo arba tapo rudas (tarsi arbata), skauda viršutinę dešinę pilvo sritį (pilvą), lengviau nei įprastai imate kraujuoti ar atsiranda mėlynių arba jaučiate nuovargį. Tai gali būti sunkių kepenų veiklos sutrikimų simptomai;
- jeigu pradėjote karščiuoti, ėmė krėsti šaltis, padažnėjo kvėpavimas arba ėmė dažnai plakti širdis, nes tai gali būti infekcinės ligos arba kraujo užkrėtimo (sepsio) požymiai (žr. 4 skyrių);
- jeigu patiriate stiprų skrandžio ploto skausmą, karščiavimą, šalčio krėtimą, pykinimą, vėmimą, pilvo standumą ar pilvo pūtimą, nes tai gali būti žarnos prakiurimo (virškinimo trakto perforacijos) simptomai;
- jeigu tuo pat metu patiriate kai kuriuos kelis arba visus iš toliau išvardytų simptomų: staigus stiprus pilvo skausmas arba spazmai, raudonas kraujas išmatose, viduriavimas arba vidurių užkietėjimas, pykinimas ir vėmimas, nes tai gali būti žarnyno uždegimo dėl suprustėjusios kraujotakos (išeminio kolito) simptomai;
- jeigu skauda, patino, paraudo, šyla galūnė arba jeigu jaučiate skausmą krūtinėje ir sunku kvėpuoti, nes tai gali būti vienos Jūsų venos užkimšimo kraujo krešuliu simptomai;
- jeigu patiriate bet kokią didesnę kraujavimą;
- jeigu spaudžia ar skauda krūtinę, paprastai kairėje pusėje, skauda kaklą, apatinį žandikaulį, petį ar ranką, greitai plaka širdis, trūksta oro, pykina ar vemiate, nes tai gali būti miokardo infarkto simptomai;
- jeigu patiriate tokių simptomų, kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai, arba kitų neurologinių sutrikimų (pvz., rankos arba kojos silpnumas, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui). Tai gali būti galvos smegenų sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromu (UGES), simptomai;
- jeigu bet kuris Jums pasireiškęs šalutinis poveikis (-iai) (žr. 4 skyrių) pasunkėja.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto poveikis gydant plaučių vėžį (NSPV) vaikams ir paaugliams netirtas, todėl jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jo vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Vargatef

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius ir nereceptinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šis vaistas gali sąveikauti su tam tikrais kitais vaistais. Toliau išvardyti vaistai gali padidinti veikliosios Vargatef medžiagos nintedanibo koncentraciją kraujyje ir todėl gali padidinti šalutinių poveikių riziką (žr. 4 skyrių):

- ketokonazolas (vartojamas grybelinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- eritromicinas (vartojamas bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti).

Šie vaistai gali sumažinti nintedanibo koncentraciją kraujyje ir todėl gali sumažėti Vargatef veiksmingumas:

- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti),
- karbamazepinas, fenitoinas (vartojami traukuliams gydyti),
- jonažolių preparatai (augaliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš

vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Šio vaisto negalima vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui ir sukelti apsigimimus.

Kontracepcija

- Moterys, galinčios pastoti, tuo metu, kai pradeda vartoti Vargatef, vartoja Vargatef ir dar bent 3 mėnesius po gydymo turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Turite aptarti su gydytoju geriausiai Jums tinkamus kontracepcijos metodus.
- Vėmimas ir (arba) viduriavimas arba kitos virškinimo trakto būklės gali paveikti geriamųjų hormoninių kontraceptikų, tokių kaip kontraceptinės tabletės, absorbciją ir gali sumažinti jų veiksmingumą. Todėl, jei patiriate minėtų būklių, pasitarkite su gydytoju dėl alternatyvaus tinkamesnio kontracepcijos metodo.
- Nedelsdama pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jeigu gydymo Vargatef metu pastojate arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar šio vaisto išsiskiria į gydomų moterų pieną ir ar gali pakenkti žindomam vaikui. Todėl gydymo Vargatef metu žindyti negalima.

Vaisingumas

Šio vaisto poveikis žmogaus vaisingumui netirtas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vargatef gali silpnai veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei Jus pykina, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Vargatef sudėtyje yra sojų

Kapsulėse yra sojų lecitino. Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

3. Kaip vartoti Vargatef

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Negalima vartoti Vargatef tą pačią dieną, kurią Jums taikoma chemoterapija docetakseliu.

Nurykite kapsules visas užsigerdami vandeniu, kapsulių nekramtykite. Rekomenduojama kapsulę gerti su maistu, t. y. valgant arba prieš pat ar tuoj pat po valgio. Kapsulės neatidarykite ir netraiškykite (žr. 5 skyrių).

Rekomenduojama dozė yra dvi kapsulės per parą (tai reiškia 300 mg nintedanibo per parą). Negalima vartoti didesnės nei ši dozė.

Šią paros dozę reikia padalyti į dvi dozes geriant po vieną kapsulę maždaug kas 12 valandų, pavyzdžiui, gerkite vieną kapsulę ryte ir vieną kapsulę vakare. Šias dvi dozes reikia išgerti kiekvieną dieną maždaug tokiu pačiu laiku. Taip vartojant vaistą bus palaikomas pastovus nintedanibo kiekis organizme.

Dozės sumažinimas

Jeigu netoleruojate rekomenduojamos 300 mg per parą dozės dėl šalutinio poveikio (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti Jums rekomenduojamą Vargatef paros dozę iki 200 mg per parą (dvi kapsulės po 100 mg). Tokiu atveju gydytojas Jums gydyti išrašys Vargatef 100 mg minkštųjų kapsulių. Turite gerti po vieną šio stiprumo kapsulę su maistu du kartus per parą maždaug kas 12 valandų

(pavyzdžiui, ryte ir vakare) maždaug tokiu pačiu paros laiku.

Patys nemažinkite dozės ir nenutraukite gydymo pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Tuo atveju, jei gydytojas nutraukė chemoterapiją docetakseliu, turite toliau vartoti Vargatef du kartus per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Vargatef dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Vargatef

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą Vargatef dozę gerkite kaip numatyta įprastu laiku ir išgerkite tokią dozę, kokią Jums rekomendavo gydytojas ar vaistininkas.

Nustojus vartoti Vargatef

Nepasitarę su savo gydytoju, Vargatef vartojimo nenutraukite. Svarbu šį vaistą gerti kiekvieną dieną ir tiek laiko, kiek Jums skyrė gydytojas. Jei nevartosite šio vaisto taip, kaip nurodė gydytojas, vėžio gydymas gali būti nesėkmingas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite kreipti ypatingą dėmesį, jeigu gydymo Vargatef metu Jums pasireiškia toliau išvardyti šalutiniai poveikiai:

- **Viduriavimas** (*labai dažnas, gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*)

Dėl viduriavimo Jūsų organizmas gali netekti skysčių ir svarbių druskų (elektrolitų, pvz., natrio ar kalio). Pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams, gerkite daug skysčių ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Susisiekę su gydytoju kuo greičiau pradėkite tinkamą viduriavimo gydymą, pvz., loperamidu.

- **Febrilinė neutropenija ir sepsis** (*dažnas, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*)

Gydymas Vargatef gali lemti baltųjų kraujo ląstelių, kurios vaidina svarbų vaidmenį organizmui kovojant su bakterinėmis ar grybelinėmis infekcijomis, skaičiaus sumažėjimą (*neutropeniją*). Dėl neutropenijos gali pasireikšti karščiavimas (*febrilinė neutropenija*) ir kraujo užkrėtimas (*sepsis*). Jei pradėjote karščiuoti, ėmė krėsti šaltis, padažnėjo kvėpavimas arba ėmė dažnai plakti širdis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Gydymo Vargatef metu gydytojas reguliariai seks kraujo ląstelių skaičių bei stebės, ar neatsiranda infekcijos požymių, pvz., uždegimo, karščiavimo ar nuovargio.

Gydant šiuo vaistu, buvo pastebėti toliau išvardyti šalutiniai poveikiai.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas – žr. anksčiau.
- Rankų ir kojų pirštų skausmingumas, tirpimas ir (arba) dilgčiojimas (*periferinė neuropatija*).
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Pilvo skausmas.
- Kraujavimas.
- Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (*neutropenija*).
- Virškinimo trakto gleivinės uždegimas, įskaitant burnos erozijas ir opas (*mukozitas, įskaitant stomatitą*).
- Išbėrimas.

- Sumažėjęs apetitas.
- Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas.
- Kepenų fermentų (alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės, šarminės fosfatazės) aktyvumo padidėjimas kraujyje, nustatomas kraujo tyrimu.
- Nuplikimas (alopecija).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Kraujo užkrėtimas (sepsis) – žr. anksčiau.
- Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, lydimas karščiavimo (*febrilinė neutropenija*).
- Kraujo krešuliai venose (*venų tromboembolija*), ypač kojų venose (gali pasireikšti šiais simptomais: skausmu, paraudimu, tinimu ir galūnės šilimu); krešuliai gali judėti kraujagyslėmis iki plaučių ir sukelti skausmą krūtinėje bei sunkumą kvėpuojant (pastebėję bet kurį iš šių simptomų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos).
- Kraujospūdžio padidėjimas (*hipertenzija*).
- Skysčių netekimas (*dehidracija*).
- Abscesai.
- Mažas trombocitų skaičius (*trombocitopenija*).
- Gelta (*hiperbilirubinemija*).
- Padidėjęs kepenų fermento (gama glutamiltransferazės) aktyvumas kraujyje, nustatomas kraujo tyrimais.
- Sumažėjęs svoris.
- Niežėjimas.
- Galvos skausmas.
- Padidėjęs baltymų kiekis Jūsų šlapime (*proteinurija*).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Žarnų sienelės prakiurimai (*virškinimo trakto perforacija*).
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- Kasos uždegimas (*pankreatitas*).
- Miokardo infarktas.
- Inkstų nepakankamumas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Storosios žarnos uždegimas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Galvos smegenų sutrikimas, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip galvos skausmas, regėjimo pokyčiai, sumišimas, traukuliai arba kiti neurologiniai sutrikimai, pvz., rankos arba kojos silpnumas, esant ar nesant padidėjusiam kraujospūdžiui (užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Vargatef

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad lizdinė plokštelė, kurioje yra kapsulės, atidaryta ar kapsulė sulaužyta, šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandens kiekiu nusiplauti rankas (žr. 3 skyrių).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Vargatef sudėtis

Veiklioji medžiaga yra nintedanibas. Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 150 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys: trigliceridai, vidutinės grandinės; kietieji riebalai, sojų lecitinas (E 322).

Kapsulės korpusas: želatina, glicerolis (85 %), titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172).

Vargatef išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vargatef 150 mg minkštosios kapsulės (kapsulės) yra rudos spalvos, matinės, pailgos kapsulės (maždaug 18 x 7 mm), kurios vienoje pusėje ženklintos *Boehringer Ingelheim* kompanijos simboliu ir skaičiumi „150“.

Viena dėžutė, kurioje yra 60 kapsulių (6 aliuminio lizdinės plokštelės su 10 kapsulių kiekvienoje).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Magyarország
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

Eli Lilly Polska 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.