I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
Katra mīkstā kapsula satur 100 mg nintedaniba *(nintedanibum)* (esilāta veidā).
Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Katra kapsula satur 1,2 mg sojas lecitīna.

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas
Katra mīkstā kapsula satur 150 mg nintedaniba *(nintedanibum)* (esilāta veidā).
Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Katra kapsula satur 1,8 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula).

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
Persiku krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstā želatīna kapsulas (aptuveni 16 x 6 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un "100" marķējumu vienā pusē.

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas
Brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstā želatīna kapsulas (aptuveni 18 x 7 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un "150" marķējumu vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vargatef ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar docetakselu pieaugušo pacientu ar lokāli progresējošu metastātisku vai lokāli recidivējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV) ar adenokarcinomas histoloģiju ārstēšanai pēc pirmās izvēles ķīmijterapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ar Vargatef jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža terapijas izmantošanā.

Devas
Ieteicamā nintedaniba deva ir 200 mg divas reizes dienā, ko lieto ar aptuveni 12 stundu intervālu standarta 21 dienas docetaksela terapijas cikla laikā no 2. dienas līdz 21. dienai.

Vargatef nedrīkst lietot docetaksela ķīmijterapijas lietošanas dienā (1. dienā).
Ja nintedaniba deva ir izlaista, lietošana jāatsāk, lietojot ieteicamo devu nākamajā ieplānotajā lietošanas reizē. Lai aizstātu izlaistās devas, nedrīkst palielināt atsevišķās nintedaniba dienas devas, pārsniedzot ieteicamo devu. Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo dienas devu 400 mg.

Pacienti var turpināt nintedaniba terapiju pēc docetaksela lietošanas pārtraukšanas tik ilgi, kamēr

pastāv klīniskais ieguvums vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Informāciju par docetaksela devām, lietošanas veidiem un devas izmaiņām skatīt attiecīgajā docetaksela zāļu aprakstā.

Devas pielāgošana
Lai mazinātu nevēlamās blakusparādības (skatīt 1. un 2. tabulu), sākumā uz laiku jāpārtrauc nintedaniba lietošana, līdz konkrētā nevēlamā blakusparādība samazinās līdz līmenim, kas ļauj turpināt terapiju (līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim).

Nintedaniba terapiju var atsākt ar samazinātu devu. Ieteicamais devas pielāgošanas solis ir 100 mg dienā (t.i., katras devas samazināšana par 50 mg), pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību, kā aprakstīts 1. tabulā un 2. tabulā.

Ja nevēlamā(-s) blakusparādība(-s) turpinās, t.i., pacients nepanes 100 mg devu divas reizes dienā, terapija ar Vargatef ir pilnībā jāpārtrauc. Ja specifiski paaugstinās aspartāta aminotransferāzes (ASAT)/alanīna aminotransferāzes (ALAT) rādītāji, > 3 × pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR), un vienlaikus ≥ 2 × NAR palielinās kopējā bilirubīna rādītājs, kā arī sārmainās fosfatāzes (SF) rādītājs sasniedz līmeni < 2 × NAR (skatīt 2. tabulu), ārstēšana ar Vargatef ir jāpārtrauc. Ja netiek konstatēts cits cēlonis, terapija ar Vargatef ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamā Vargatef (nintedanibs) devas pielāgošana caurejas, vemšanas un citu nehematoloģisku vai hematoloģisku nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības klasifikācija pēc CTCAE*	**Devas pielāgošana**
≥ 2. pakāpes caureja vairāk nekā 7 dienas pēc kārtas, neskatoties uz pretcaurejas terapiju ***VAI*** ≥ 3. pakāpes caureja, neskatoties uz pretcaurejas terapiju	Pēc ārstēšanas pārtraukšanas un atveseļošanās līdz 1. pakāpei vai sākuma stāvoklim – devas samazināšana no 200 mg divas reizes dienā līdz 150 mg divas reizes dienā un, ja nepieciešams 2. devas samazinājums – no 150 mg divas reizes dienā līdz 100 mg divas reizes dienā.
≥ 2. pakāpes vemšana ***UN/VAI*** ≥ 3. pakāpes slikta dūša, neskatoties uz pretvemšanas terapiju	
Citas ≥ 3. pakāpes nehematoloģiskas vai hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības	

* CTCAE: Vispārējie nevēlamo notikumu terminoloģijas kritēriji *(Common Terminology Criteria for Adverse Events)*

2. tabula. Ieteicamā Vargatef (nintedanibs) devas pielāgošana ASAT un/vai ALAT, un bilirubīna rādītāju paaugstināšanās gadījumā

ASAT/ALAT un bilirubīna rādītāju paaugstināšanās	Devas pielāgošana
ASAT un/vai ALAT rādītāju paaugstināšanās līdz > 2,5 × NAR kombinācijā ar kopējā bilirubīna paaugstināšanos līdz ≥ 1,5 × NAR ***VAI*** ASAT un/vai ALAT rādītāju paaugstināšanās līdz > 5 × NAR	Pēc ārstēšanas pārtraukšanas un transamināžu rādītāju atjaunošanās līdz ≤ 2,5 × NAR kombinācijā ar normālu bilirubīnu – devas samazināšana no 200 mg divas reizes dienā līdz 150 mg divas reizes dienā un, ja nepieciešams 2. devas samazinājums – no 150 mg divas reizes dienā līdz 100 mg divas reizes dienā.
ASAT un/vai ALAT rādītāju paaugstināšanās līdz > 3 × NAR kombinācijā ar kopējā bilirubīna paaugstināšanos līdz ≥ 2 × NAR un SF paaugstināšanos līdz < 2 × NAR	Ja netiek konstatēts cits cēlonis, terapija ar Vargatef ir pilnībā jāpārtrauc

ASAT: aspartāta aminotransferāze; ALAT: alanīna aminotransferāze
SF: sārmainā fosfatāze; NAR: normas augšējā robeža

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija
Vargatef drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)
Gados vecākiem pacientiem kopumā nenovēroja atšķirīgu drošumu un efektivitāti.
Pivotālajā pētījumā 1199.13 85 pacienti (12,9% no pacientiem ar adenokarcinomas histoloģiju) bija ≥ 70 gadus veci (vecuma mediāna: 72 gadi, diapazons: 70-80 gadi) (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Sākuma devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Rase un ķermeņa masa
Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzēm, Vargatef devu pielāgošana *a priori* nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par drošumu melnādainiem un afroamerikāņu pacientiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi
Caur nierēm izdalās mazāk nekā 1% no vienreizējas nintedaniba devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).
Sākuma devas pielāgošana pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Nintedaniba drošums, efektivitāte un farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi
Nintedanibs galvenokārt tiek izvadīts ar žulti un fēcēm (> 90%). Iedarbība pastiprinājās pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* A, *Child Pugh* B; skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz klīniskajiem datiem, sākuma devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* A) nav nepieciešama. Ierobežotie dati par drošumu 9 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* B) nav pietiekami, lai raksturotu šo populāciju. Nintedaniba drošums, efektivitāte un farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* C). Ārstēšana ar Vargatef nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh* B) un smagiem (*Child Pugh* C) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Vargatef kapsulas jālieto iekšķīgi, ieteicams kopā ar uzturu, norijot veselas un uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst košļāt. Kapsulu nedrīkst atvērt vai sasmalcināt (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi
Visbiežākā ziņotā ar kuņģa un zarnu traktu saistītā nevēlamā blakusparādība bija caureja, kuras rašanās laiks bija cieši saistīts ar docetaksela lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā LUME-Lung 1 (skatīt 5.1. apakšpunktu) vairumam pacientu bija viegla līdz vidēji smaga caureja. Pēcreģistrācijas periodā pēc nintedaniba lietošanas ziņots par nopietniem caurejas gadījumiem, kas izraisīja dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Caureja jāārstē, parādoties pirmajiem simptomiem, ar atbilstošiem hidratācijas un pretcaurejas līdzekļiem, piemēram, loperamīdu, un var būt nepieciešama Vargatef terapijas īslaicīga pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Slikta dūša un vemšana, galvenokārt viegla līdz vidēji smaga, bija bieži ziņotas kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Var būt nepieciešama Vargatef terapijas īslaicīga pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu), neskatoties uz atbilstošu simptomātisko terapiju. Sliktas dūšas un vemšanas simptomātiskā terapija var ietvert zāles ar pretvemšanas iedarbību, piemēram, glikokortikoīdus, antihistamīna līdzekļus vai 5-HT3 receptoru antagonistus, un atbilstošu hidratāciju.

Dehidratācijas gadījumā jālieto elektrolīti un šķidrumi. Ja rodas attiecīgās kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības, jākontrolē elektrolītu koncentrācija plazmā. Var būt nepieciešama Vargatef terapijas īslaicīga pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija un sepse
≥ 3. pakāpes neitropēniju pēc CTCAE klasifikācijas biežāk novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar Vargatef kombinācijā ar docetakselu, salīdzot ar docetaksela monoterapiju.
Ir novērotas tādas sekojošas komplikācijas, kā piemēram, sepse un febrila neitropēnija (ieskaitot letālus gadījumus).

Terapijas laikā jākontrolē asins formelementu skaits, jo īpaši kombinētās terapijas ar docetakselu laikā. Pacientiem, kuri saņem nintedanibu kombinācijā ar docetakselu, pilna asins aina bieži jākontrolē katra ārstēšanas cikla sākumā un asins formelementu maksimālās samazināšanās laikā, kā arī atbilstoši klīniskajām indikācijām pēc pēdējās kombinētā cikla zāļu lietošanas.

Aknu darbība
Ņemot vērā pastiprināto iedarbību, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* A; skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu) var būt augstāks nevēlamo blakusparādību risks. Ir pieejami ierobežoti dati par drošumu 9 pacientiem ar hepatocelulāru karcinomu un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri ir klasificēti kā *Child Pugh* B. Lai arī šiem pacientiem neziņoja par neparedzētām drošuma atradēm, dati nav pietiekami, lai pamatotu ārstēšanas ieteikumus pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nintedaniba efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* B) nav pētīta. Nintedaniba drošums, efektivitāte un farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* C) nav pētīta. Vargatef lietošana pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nintedaniba terapijas laikā novēroti zāļu izraisīta aknu bojājuma gadījumi, tai skaitā smags aknu bojājums ar letālu iznākumu. Aknu enzīmu (ALAT, ASAT, SF, gamma glutamiltransferāze (GGT)) un bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās pēc devas samazināšanas vai īslaicīgas lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu bija atgriezeniska.

Transamināžu, SF un bilirubīna koncentrācija jāpārbauda pirms kombinētās terapijas ar Vargatef un docetakselu uzsākšanas. Ārstēšanas laikā rādītāji jākontrolē atbilstoši klīniskajām indikācijām vai periodiski, t.i., kombinētas lietošanas fāzē ar docetakselu – katra ārstēšanas cikla sākumā un reizi mēnesi, ja pēc docetaksela lietošanas pārtraukšanas turpina Vargatef lietošanu monoterapijas veidā.

Ja tiek konstatēta būtiska aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās, var būt nepieciešama Vargatef terapijas īslaicīga pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāizvērtē arī citi aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās cēloņi un jāveic attiecīgi pasākumi, ja nepieciešams. Ja rodas specifiskas aknu darbības rādītāju izmaiņas (ASAT/ALAT > 3 × NAR; kopējais bilirubīns ≥ 2 × NAR un SF < 2 × NAR), terapija ar Vargatef ir īslaicīgi jāpārtrauc. Ja netiek konstatēts cits cēlonis, terapija ar Vargatef ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 65 kg), aziātu izcelsmes pacientiem un sievietēm ir lielāks aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās risks. Nintedaniba iedarbība, palielinoties pacienta vecumam, palielinājās lineāri, kas arī var palielināt aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar šiem riska faktoriem ieteicama rūpīga uzraudzība.

Nieru darbība
Lietojot nintedanibu, ziņots par nieru darbības traucējumiem/mazspēju, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Nintedaniba terapijas laikā pacienti ir jāuzrauga, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar nieru darbības traucējumu/mazspējas riska faktoriem. Nieru darbības traucējumu/mazspējas gadījumā jāapsver terapijas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana").

Asiņošana
VEGFR inhibīcija var būt saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku. Vargatef klīniskajā pētījumā (LUME-Lung 1; skatīt 5.1. apakšpunktu) asiņošanas biežums abās terapijas grupās bija līdzīgs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Viegla līdz vidēji smaga deguna asiņošana bija biežākais ar asiņošanu saistītais notikums. Vairums letālo asiņošanas notikumu bija saistīti ar audzēju. Netika konstatēta elpošanas orgānu vai letālās asiņošanas atšķirība starp grupām, un netika ziņots par intracerebrālu asiņošanu.

Pacienti ar nesenu plaušu asiņošanu (> 2,5 ml eritrocītu saturošu asiņu), kā arī pacienti ar centrāli lokalizētiem audzējiem un radiogrāfiski pierādītu invāziju lielajos asinsvados vai radiogrāfiski pierādītiem kavernoziem vai nekrotiskiem audzējiem tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Tāpēc šos pacientus nav ieteicams ārstēt ar Vargatef.

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par nebūtiskiem un nopietniem asiņošanas notikumiem, no kuriem daži bija letāli, tai skaitā pacientiem, kuri lietoja vai nelietoja antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu (datus no klīniskajiem pētījumiem skatīt arī turpmākajā sadaļā "Terapeitiska antikoagulantu lietošana"). Asiņošanas gadījumā jāapsver devas pielāgošana, terapijas īslaicīga pārtraukšana vai pilnīga pārtraukšana, pamatojoties uz klīnisku slēdzienu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par šādiem, bet ne tikai, asiņošanas notikumiem: kuņģa un zarnu trakta, elpošanas sistēmas un centrālās nervu sistēmas orgānu, visbiežāk – elpošanas sistēmas orgānu asiņošanu.

Terapeitiska antikoagulantu lietošana
Dati no klīniskajiem pētījumiem par pacientiem ar iedzimtu predispozīciju uz asiņošanu vai pacientiem, kuri saņem pilnas devas antikoagulantu terapiju pirms terapijas ar Vargatef uzsākšanas, nav pieejami (par pieredzi pēcreģistrācijas periodā skatīt iepriekš "Asiņošana"). Pacientiem, kuri ilgstoši saņem ārstēšanu ar mazas devas mazmolekulāriem heparīniem vai acetilsalicilskābi, nenovēroja biežāku asiņošanu. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā radās trombemboliski notikumi un kuriem bija nepieciešama antikoagulantu terapija, atļāva turpināt Vargatef lietošanu un viņiem nenovēroja biežākus asiņošanas notikumus. Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto antikoagulantus, piemēram, varfarīnu vai fenprokumonu, regulāri jākontrolē, vai viņiem nerodas protrombīna laika, starptautiskā standartizētā koeficienta (*international normalised ratio*, INR) izmaiņas un klīniskas asiņošanas epizodes.

Metastāzes galvas smadzenēs
Stabilas metastāzes galvas smadzenēs
Pacientiem ar iepriekš atbilstoši ārstētām metastāzēm galvas smadzenēs, kuru stāvoklis bija stabils ≥ 4 nedēļas pirms Vargatef terapijas uzsākšanas, nenovēroja biežāku galvas smadzeņu asiņošanu. Tomēr šādi pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai viņiem nerodas galvas smadzeņu asiņošanas simptomi.

Aktīvas metastāzes galvas smadzenēs
Pacienti ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, un viņiem nav ieteicama ārstēšana ar Vargatef.

Venoza trombembolija
Pacientiem, kurus ārstē ar Vargatef, ir paaugstināts venozas trombembolijas, tai skaitā plaušu embolijas un dziļo vēnu trombozes risks. Pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai viņiem nerodas trombemboliski notikumi. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar trombembolisku notikumu papildu riska faktoriem. Vargatef lietošana jāpārtrauc pacientiem ar dzīvībai bīstamām venozas trombembolijas reakcijām.

Arteriālas trombembolijas notikumi
Arteriālas trombembolijas notikumu biežums 3. fāzes pētījuma 1199.13. (LUME-Lung 1) abās terapijas grupās bija līdzīgs. Pacienti ar nesenu miokarda infarktu vai insultu anamnēzē tika izslēgti no šī pētījuma. Tomēr arteriālas trombembolijas notikumi biežāk radās pacientiem ar idiopātisku plaušu fibrozi (IPF), ja viņus ārstēja ar nintedaniba monoterapiju. Ievērojiet piesardzību, ārstējot pacientus ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, tai skaitā diagnosticētu koronāro sirds slimību. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem rodas akūtas miokarda išēmijas simptomi.

Aneirismas un artēriju disekcijas
VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē, šis risks ir rūpīgi jāizvērtē pirms Vargatef terapijas uzsākšanas.

Kuņģa un zarnu trakta perforācijas un išēmiskais kolīts
Kuņģa un zarnu trakta perforāciju biežums klīniskā pētījuma terapijas grupās bija līdzīgs. Tomēr, pamatojoties uz darbības mehānismu, ar Vargatef ārstētiem pacientiem var būt paaugstināts kuņģa un zarnu trakta perforāciju risks. Pēcreģistrācijas periodā saistībā ar nintedanibu ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta perforācijas un išēmiskā kolīta gadījumiem, no kuriem daži bija letāli. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus, kuriem iepriekš bijušas vēdera dobuma operācijas vai nesena dobā orgāna perforācija anamnēzē. Tāpēc Vargatef terapiju drīkst uzsākt tikai vismaz 4 nedēļas pēc plašas operācijas. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa un zarnu trakta perforācija, terapija ar Vargatef pilnībā jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem attīstās išēmiskais kolīts, Vargatef lietošana pilnībā jāpārtrauc, un izņēmuma kārtā Vargatef lietošanu var atsākt tikai pēc išēmiskā kolīta pilnīgas izārstēšanas un pacienta veselības stāvokļa un citu riska faktoru rūpīgas izvērtēšanas.

Nefrotiska proteinūrija
Pēcreģistrācijas periodā ziņots par dažiem nefrotiskas proteinūrijas gadījumiem. Histoloģiskā atrade atsevišķos gadījumos atbilda glomerulārajai mikroangiopātijai ar renāliem trombiem vai bez tiem. Pēc Vargatef lietošanas pārtraukšanas novērota simptomu izzušana. Pacientiem, kuriem izveidojas nefrotiskā sindroma simptomi, jāapsver ārstēšanas īslaicīga pārtraukšana.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)
Pēcreģistrācijas periodā ziņots par dažiem mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma (PRES) gadījumiem.
PRES ir neiroloģisks traucējums (apstiprināts magnētiskās rezonanses attēlveidošanas izmeklējumā), kas var izpausties kā galvassāpes, hipertensija, redzes traucējumi, krampji, letarģija, apjukums un redzes un citi neiroloģiski traucējumi, un var būt letāls. Par PRES ir ziņots citu VEGF inhibitoru lietošanas gadījumā.

Ja pastāv aizdomas par PRES, ārstēšana ar nintedanibu ir jāpārtrauc. Nintedaniba lietošanas atsākšana pacientiem ar iepriekšēju PRES nav zināma, un lēmums par to jāpieņem, konsultējoties ar ārstu.

Brūču dzīšanas komplikācijas
Ņemot vērā darbības mehānismu, nintedanibs var kavēt brūču dzīšanu. LUME-Lung 1 pētījumā nenovēroja biežākus brūču dzīšanas traucējumus. Īpaši pētījumi par nintedaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Tāpēc terapija ar Vargatef jāuzsāk vai perioperatīvas pārtraukšanas gadījumā – jāatsāk, tikai pamatojoties uz klīnisku slēdzienu par atbilstošu brūču dzīšanu.

Ietekme uz QT intervālu
Klīnisko pētījumu programmā nintedaniba lietošanas laikā QT intervāla pagarināšanās netika novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā ir zināms, ka vairāki tirozīnkināzes inhibitori ietekmē QT intervālu, ir jāievēro piesardzība, lietojot nintedanibu pacientiem, kuriem ir iespējama QT intervāla pagarināšanās.

Alerģiska reakcija
Ir zināms, ka sojas izstrādājumu lietošana uzturā personām ar sojas alerģiju izraisa alerģiskas reakcijas, tai skaitā smagu anafilaksi. Pacientiem ar zināmu alerģiju pret zemesriekstu proteīnu ir paaugstināts smagu reakciju veidošanās risks pret sojas izstrādājumiem.

Īpašas pacientu grupas
Pētījumā 1199.13 (LUME-Lung 1) pacientiem nintedaniba un docetaksela grupā ar ķermeņa masu, kas mazāka par 50 kg, nopietnu nevēlamo notikumu (NNN) biežums bija lielāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg, tomēr pacientu skaits ar ķermeņa masu, kas mazāka par 50 kg, bija neliels. Šī iemesla dēļ pacientiem ar ķermeņa masu < 50 kg ir nepieciešama rūpīga uzraudzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

P-glikoproteīns (P-gp)
Nintedanibs ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar spēcīgu P-gp inhibitoru ketokonazolu speciālā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā palielināja nintedaniba iedarbību 1,61 reizi, pamatojoties uz AUC, un 1,83 reizes, pamatojoties uz C_{max}. Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā ar spēcīgu P-gp induktoru rifampicīnu nintedaniba iedarbība pēc vienlaicīgas lietošanas ar rifampicīnu samazinājās līdz 50,3%, pamatojoties uz AUC, un līdz 60,3%, pamatojoties uz C_{max}, salīdzinot ar nintedaniba monoterapiju. Lietojot vienlaicīgi ar nintedanibu, spēcīgi P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols vai eritromicīns) var palielināt nintedaniba iedarbību. Tādos gadījumos pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai noteiktu nintedaniba panesamību. Nevēlamo blakusparādību mazināšanai var būt nepieciešama Vargatef terapijas īslaicīga pārtraukšana, devas samazināšana vai pilnīga pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi P-gp induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle) var samazināt nintedaniba iedarbību. To vienlaicīga lietošana ar nintedanibu ir rūpīgi jāizvērtē.

Citohroma (CYP) enzīmi
CYP ceļi nodrošina tikai nelielu nintedaniba biotransformācijas daļu. Nintedanibs un tā metabolīti – brīvās skābes grupa BIBF 1202 un tās glikuronīds BIBF 1202, neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus preklīniskajos pētījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc zāļu savstarpējās mijiedarbības iespējamība ar nintedanibu, pamatojoties uz CYP metabolismu, tiek uzskatīta par zemu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm
Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar docetakselu (75 mg/m²) būtiski neietekmēja nevienu zāļu farmakokinētiku.

Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar perorāliem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem būtiski neietekmēja perorālo hormonālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija
Nintedanibs var kaitēt cilvēka auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka Vargatef terapijas laikā izsargāties no grūtniecības un, uzsākot Vargatef lietošanu, ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešu pēc pēdējās Vargatef devas lietot augsti efektīvas kontracepcijas metodes. Nintedanibs būtiski neietekmē etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Perorālo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti var mazināt vemšana un/vai caureja, kā arī citi traucējumi, kas var ietekmēt šo līdzekļu absorbciju. Sievietēm, kuras lieto perorālos hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kurām rodas šādi traucējumi, jāiesaka papildus izmantot citu augsti efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība
Informācija par Vargatef lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejama, bet preklīniskie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda šīs aktīvās vielas reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nintedanibs var kaitēt arī cilvēka auglim, to grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana. Grūtniecības tests jāveic vismaz pirms Vargatef terapijas uzsākšanas.
Pacientēm jāiesaka informēt ārstu vai farmaceitu, ja Vargatef terapijas laikā viņām iestājas grūtniecība.

Ja Vargatef lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, jānovērtē iespējamais risks auglim. Jāapsver Vargatef terapijas izbeigšana.

Barošana ar krūti
Informācija par nintedaniba un tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pieejama.
Preklīniskie pētījumi liecina, ka neliels nintedaniba un tā metabolītu daudzums (≤ 0,5% no lietotās devas) izdalījās žurku mātīšu pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Terapijas laikā ar Vargatef krūts barošana būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte
Pamatojoties uz preklīniskiem pētījumiem, nav iegūti pierādījumi par vīriešu fertilitātes traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par nintedaniba iespējamo ietekmi uz sieviešu vai dzīvnieku mātīšu fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vargatef maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus Vargatef terapijas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Turpmākajos apakšpunktos aprakstītie drošuma dati pamatojas uz starptautisku, dubultmaskētu, randomizētu, pivotālu 3. fāzes pētījumu 1199.13 (LUME-Lung 1), kurā salīdzināja ārstēšanu ar nintedanibu kombinācijā ar docetakselu ar placebo kombinācijā ar docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu, metastātisku vai recidivējošu NSŠPV pēc pirmās izvēles ķīmijterapijas, kā arī datiem, kas iegūti pēcreģistrācijas periodā. Visbiežāk novērotās nintedanibam raksturīgās nevēlamās blakusparādības bija caureja, paaugstināti aknu enzīmu rādītāji (ALAT un ASAT) un vemšana.
3. tabulā sniegts nevēlamo blakusparādību kopsavilkums atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Informāciju par atsevišķu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.
Turpmāk aprakstīta informācija par atsevišķām LUME-Lung 1 pētījumā novērotām nevēlamām blakusparādībām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā
3. tabulā ir sniegts to nevēlamo blakusparādību biežuma kopsavilkums, kas novērotas pivotālajā pētījumā LUME-Lung 1 pacientiem ar NSŠPV un adenokarcinomas histoloģiju (n = 320) vai

pēcreģistrācijas periodā. Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai izmantoti šādi termini: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).
Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc biežuma kategorijas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 < 1/100)	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Febrila neitropēnija, abscesi, sepse		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija (tai skaitā febrila neitropēnija)	Trombocitopēnija		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba, elektrolītu līdzsvara traucējumi	Dehidratācija, ķermeņa masas samazināšanās		
Nervu sistēmas traucējumi	Perifērā neiropātija	Galvassāpes[1)]		Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms
Sirds funkcijas traucējumi			Miokarda infarkts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana[1)] (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Venoza trombembolija[3)], hipertensija		Aneirismas un artēriju disekcijas
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā		Perforācija[1)] Pankreatīts[2)]	Kolīts
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināta alanīna aminotransferāzes (ALAT) koncentrācija, paaugstināta aspartāta aminotransferāzes (ASAT) koncentrācija, paaugstināta sārmainās fosfatāzes (SF) koncentrācija asinīs	Hiperbilirubinēmija, paaugstināta gamma glutamiltransferāzes (GGT) koncentrācija	Zāļu izraisīts aknu bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Mukozīts (tai skaitā stomatīts), izsitumi, alopēcija[1)]	Nieze		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteinūrija[1)]	Nieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)	

1) Klīniskajos pētījumos pacientiem, kurus ārstēja ar nintedanibu un docetakselu, biežums nebija lielāks kā pacientiem, kurus ārstēja ar placebo un docetakselu.

2) Pacientiem, kuri lietoja nintedanibu IPF un NSŠPV ārstēšanai, ziņots par pankreatīta notikumiem. Vairums no šiem notikumiem radās pacientiem ar IPF indikāciju.

[3] Ziņots par plaušu embolijas gadījumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja
Caureja radās 43,4% (≥ 3. pakāpe: 6,3%) adenokarcinomas pacientu nintedaniba grupā. Lielākās daļas nevēlamo blakusparādību rašanās laiks bija cieši saistīts ar docetaksela lietošanu. Vairums pacientu atveseļojās no caurejas pēc ārstēšanas īslaicīgas pārtraukšanas, pretcaurejas terapijas un nintedaniba devas samazināšanas.

Informāciju par ieteicamajiem pasākumiem un devas pielāgošanu caurejas gadījumā skatīt attiecīgi 4.4. un 4.2. apakšpunktā.

Aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās un hiperbilirubinēmija
Ar aknām saistītas nevēlamās blakusparādības radās 42,8% ar nintedanibu ārstēto pacientu. Aptuveni trešdaļai šo pacientu bija ar aknām saistītas ≥ 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības. Pacientiem ar paaugstinātiem aknu darbības rādītājiem apstiprinātā pakāpeniskā devas samazināšanas shēma bija atbilstošs pasākums un ārstēšanu vajadzēja pārtraukt tikai 2,2% pacientu. Vairumam pacientu aknu darbības rādītāju paaugstināšanās bija atgriezeniska.

Informāciju par īpašām pacientu grupām, ieteiktajiem pasākumiem un devas pielāgošanu aknu enzīmu un bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās gadījumā skatīt attiecīgi 4.4. un 4.2. apakšpunktā.

Neitropēnija, febrila neitropēnija un sepse
Par sepsi un febrilu neitropēniju ir ziņots kā par neitropēnijas komplikācijām. Sepses (1,3%) un febrilas neitropēnijas (7,5%) sastopamības biežums bija lielāks nintedaniba grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Ārstēšanas laikā ir svarīgi kontrolēt formelementu skaitu pacientu asinīs, jo īpaši kombinētās ārstēšanas laikā ar docetakselu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana
Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par nebūtiskiem un nopietniem asiņošanas notikumiem, no kuriem daži bija letāli, tai skaitā pacientiem, kuri lietoja vai nelietoja antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par šādiem, bet ne tikai, asiņošanas notikumiem: kuņģa un zarnu trakta, elpošanas sistēmas un centrālās nervu sistēmas orgānu, visbiežāk –elpošanas sistēmas orgānu asiņošanu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Perforācija
Nintedaniba darbības mehānisma dēļ ar to ārstētiem pacientiem ir iespējama perforācija. Tomēr kuņģa un zarnu trakta perforācijas sastopamība pacientiem bija zema.

Perifērā neiropātija
Ir zināms, ka perifērā neiropātija rodas arī docetaksela terapijas laikā. Par perifēro neiropātiju ziņoja 16,5% pacientu placebo grupā un 19,1% pacientu nintedaniba grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nintedaniba pārdozēšanas gadījumā nav speciāla antidota vai terapijas. Lielākā vienreizējā nintedaniba deva I fāzes pētījumos bija 450 mg vienu reizi dienā. Turklāt 2 pacienti pārdozēja zāles, lietojot maksimāli 600 mg divas reizes dienā līdz astoņām dienām. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam nintedaniba drošuma profilam, t.i., paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija un kuņģa un zarnu trakta simptomi. Abi pacienti atveseļojās no šīm nevēlamajām

blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX09

Darbības mehānisms
Nintedanibs ir trīskāršs angiokināzes inhibitors, kas bloķē vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptoru (*vascular endothelial growth factor receptors*, VEGFR 1-3), trombocītu augšanas faktoru receptoru (*platelet-derived growth factor receptors*, PDGFR α un ß) un fibroblastu augšanas faktora receptoru (*fibroblast growth factor receptors*, FGFR 1-3) kināzes aktivitāti. Nintedanibs konkurējoši saistās ar šo receptoru adenozīntrifosfāta (ATF) saistīšanās vietu un bloķē intracelulāro signālu pārvadi, kam ir izšķiroša nozīme endotēlija, kā arī perivaskulāro šūnu (pericītu un asinsvadu gludās muskulatūras šūnu) proliferācijā un izdzīvošanā. Papildus tam notiek Fms līdzīgās tirozīna proteīnkināzes (*Fms-like tyrosine-protein kinase*, Flt)-3, limfocītiem specifiskās tirozīna proteīnkināzes (*lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase*, Lck) un protoonkogēna tirozīna proteīnkināzes Src (Src) inhibīcija.

Farmakodinamiskā iedarbība
Audzēju angioģenēze ir būtisks faktors, kas veicina audzēja augšanu, progresēšanu un metastāžu veidošanos, un to galvenokārt izraisa audzēja šūnu izdalītie proangiogēnie faktori (t.i., VEGF un bFGF), kas ietekmē saimnieka endotēlija un perivaskulārās šūnas, veicinot skābekļa un barības vielu piegādi caur saimnieka asinsvadu sistēmu. Preklīniskos slimību modeļos nintedanibs monoterapijas veidā efektīvi kavēja audzēja asinsvadu sistēmas veidošanos un uzturēšanu, izraisot audzēja augšanas inhibīciju un audzēja stāzi. It īpaši audzēja ksenotransplantātu ārstēšana ar nintedanibu izraisīja strauju audzēja mikroasinsvadu blīvuma, pericītu asinsvadu pārklājuma un audzēja perfūzijas samazināšanos.

Dinamiskās, ar kontrastvielu pastiprinātās magnētiskās rezonanses (*dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging*, DCE-MRI) mērījumi liecināja par nintedaniba antiangiogēnu iedarbību cilvēkiem. Tā vienmēr nebija atkarīga no devas, bet lielākoties atbildes reakciju novēroja, lietojot ≥ 200 mg devas. Loģistiskā regresija atklāja statistiski ticamu antiangiogēnās iedarbības saistību ar nintedanibu. Iedarbību DCE-MRI novēroja 24-48 stundas pēc pirmās zāļu lietošanas un tā saglabājās vai pat palielinājās pēc nepārtrauktas ārstēšanas vairāku nedēļu garumā. Korelācija starp DCE-MRI atbildes reakciju un turpmāku klīniski nozīmīgu mērķa bojājumu lieluma samazināšanos netika konstatēta, bet DCE-MRI atbildes reakcija bija saistīta ar slimības stabilizēšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums
Efektivitāte pivotālajā 3. fāzes pētījumā LUME-Lung 1
Vargatef efektivitāti un drošumu pētīja 1 314 pieaugušiem pacientiem ar lokāli progresējošu, metastātisku vai recidivējošu NSŠPV pēc vienas iepriekšējās izvēles ķīmijterapijas. "Lokāli recidivējošs" tika definēts kā lokāls audzēja recidīvs bez metastāzēm pētījuma sākumā. Pētījumā tika iekļauti 658 pacienti (50,1%) ar adenokarcinomu, 555 pacienti (42,2%) ar plakanšūnu vēzi un 101 pacients (7,7%) ar citu audzēja histoloģiju.

Pacienti tika randomizēti (1:1), lai iekšķīgi lietotu nintedanibu 200 mg divas reizes dienā kombinācijā ar intravenozi lietotu 75 mg/m^2 docetakselu ik pēc 21 dienas (n = 655) vai iekšķīgi lietotu placebo kombinācijā ar intravenozi lietotu 75 mg/m^2 docetakselu ik pēc 21 dienas (n = 659). Randomizācija tika stratificēta, ņemot vērā funkcionālā stāvokļa novērtējumu pēc Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group,* ECOG) kritērijiem (0 salīdzinājumā ar 1), iepriekšēju bevacizumaba terapiju (jā salīdzinājumā ar nē), metastāzes galvas smadzenēs (jā salīdzinājumā ar nē) un audzēja histoloģiju (plakanšūnu salīdzinājumā ar neplakanšūnu histoloģiju).

Pacientu raksturojums pēc histoloģijas ārstēšanas grupās bija sabalansēts kopējās populācijas un

apakšgrupu ietvaros. 72,7% pacientu no kopējās populācijas bija vīrieši. Lielākā pacientu daļa bija neaziāti (81,6%), vecuma mediāna bija 60,0 gadi, funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG sākuma stāvoklī bija 0 (28,6%) vai 1 (71,3%); vienam pacientam funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc ECOG sākuma stāvoklī bija 2. Pieciem komats astoņiem procentiem (5,8%) pacientu bija stabilas metastāzes galvas smadzenēs pētījuma sākumā, un 3,8% pacienti iepriekš bija ārstēti ar bevacizumabu. Slimības stadija tika noteikta diagnosticēšanas laikā, izmantojot Starptautiskās pretvēža apvienības/ Amerikas Apvienotās pretvēža apvienības (*Union Internationale Contre le Cancer,* UICC/ *American Joint Committee on Cancer,* AJCC) 6. izdevumu vai 7. izdevumu. 16,0% pacientu no kopējās populācijas bija slimības < IIIB/IV stadija, 22,4% – IIIB stadija, bet 61,6% – IV stadija. 9,2% pacientu uzsāka pētījumu lokāli recidivējošas slimības stadijā atbilstoši novērtējumam sākuma stāvoklī. 15,8% pacientu ar adenokarcinomas histoloģiju bija slimības < IIIB/IV stadija, 15,2% – IIIB stadija, bet 69,0% – IV stadija.
5,8% adenokarcinomas pacientu uzsāka pētījumu lokāli recidivējošas slimības stadijā atbilstoši novērtējumam sākuma stāvoklī.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival,* PFS), ko novērtēja neatkarīga vērtēšanas komiteja (*independent review committee*, IRC), pamatojoties uz terapijai paredzēto pacientu (*intent-to-treat,* ITT) populāciju un pārbaudot histoloģiju. Kopējā dzīvildze (*overall survival,* OS) bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs. Citi efektivitātes rezultāti ietvēra objektīvu atbildes reakciju, slimības kontroli, audzēja lieluma izmaiņas un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Nintedaniba pievienošana docetakselam izraisīja statistiski ticamu slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos kopējā populācijā par 21% (riska attiecība (*hazard ratio*, HR) 0,79; 95% ticamības intervāls (TI): 0,68-0,92; p = 0,0019) atbilstoši neatkarīgās vērtēšanas komitejas vērtējumam. Šo rezultātu apstiprināja turpmākā PFS analīze (HR 0,85, 95% TI: 0,75-0,96; p = 0,0070), kas ietvēra visus notikumus, kuri bija apkopoti OS galīgās analīzes laikā. Kopējās dzīvildzes analīze kopējā populācijā nesasniedza statistisku ticamību (HR 0,94; 95% TI: 0,83-1,05). Jāņem vērā, ka iepriekš ieplānotās analīzes atbilstoši histoloģijai liecināja par statistiski ticamu OS atšķirību starp ārstēšanas grupām tikai adenokarcinomas populācijā (4. tabula).

Kā parādīts 4. tabulā, nintedaniba pievienošana docetakselam izraisīja statistiski ticamu slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos par 23% adenokarcinomas populācijā (HR 0,77; 95% TI: 0,62-0,96). Kopā ar šiem novērojumiem tādi saistītie pētījuma mērķa kritēriji kā slimības kontrole un audzēja lieluma izmaiņas liecināja par būtisku uzlabošanos.

4. tabula. Pētījuma LUME-Lung 1 efektivitātes rezultāti pacientiem ar adenokarcinomas histoloģiju

	Vargatef + docetaksels	Placebo + docetaksels
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)* – primārā analīze		
Pacienti, n	277	285
Nāves vai progresēšanas gadījumu skaits, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
PFS mediāna [mēneši]	4,0	2,8
HR (95% TI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratificētā *log-rank* testa p-vērtība**	0,0193	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)* – kontroles analīze		
Pacienti, n	322	336
Nāves vai progresēšanas gadījumu skaits, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
PFS mediāna [mēneši]	4,2	2,8
HR (95% TI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratificētā *log-rank* testa p-vērtība**	0,0485	
Slimības kontrole [%]	60,2	44,0
Izredžu attiecība (95% TI)+	1,93 (1,42; 2,64)	
p vērtība+	< 0,0001	
Objektīvā atbildes reakcija [%]	4,7	3,6
Izredžu attiecība (95% TI)+	1,32 (0,61; 2,93)	
p vērtība+	0,4770	
Audzēja samazināšanās [%]°	-7,76	-0,97
p vērtība°	0,0002	
Kopējā dzīvildze (OS)* **		
Pacienti, n	322	336
Nāves gadījumu skaits, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
OS mediāna [mēneši]	12,6	10,3
HR (95% TI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratificētā *log-rank* testa p-vērtība*	0,0359	

HR: riska attiecība; TI: ticamības intervāls

* Primārā PFS analīze veikta, kad bija novēroti 713 PFS notikumi, pamatojoties uz kopējās ITT populācijas IRC vērtējumu (332 notikumi pacientiem ar adenokarcinomu).

** Stratificēts pēc sākuma stāvokļa funkcionālā stāvokļa (FS) pēc ECOG (0 salīdzinājumā ar 1), metastāzēm galvas smadzenēs sākuma stāvoklī (jā salīdzinājumā ar nē) un iepriekšējas bevacizumaba terapijas (jā salīdzinājumā ar nē).

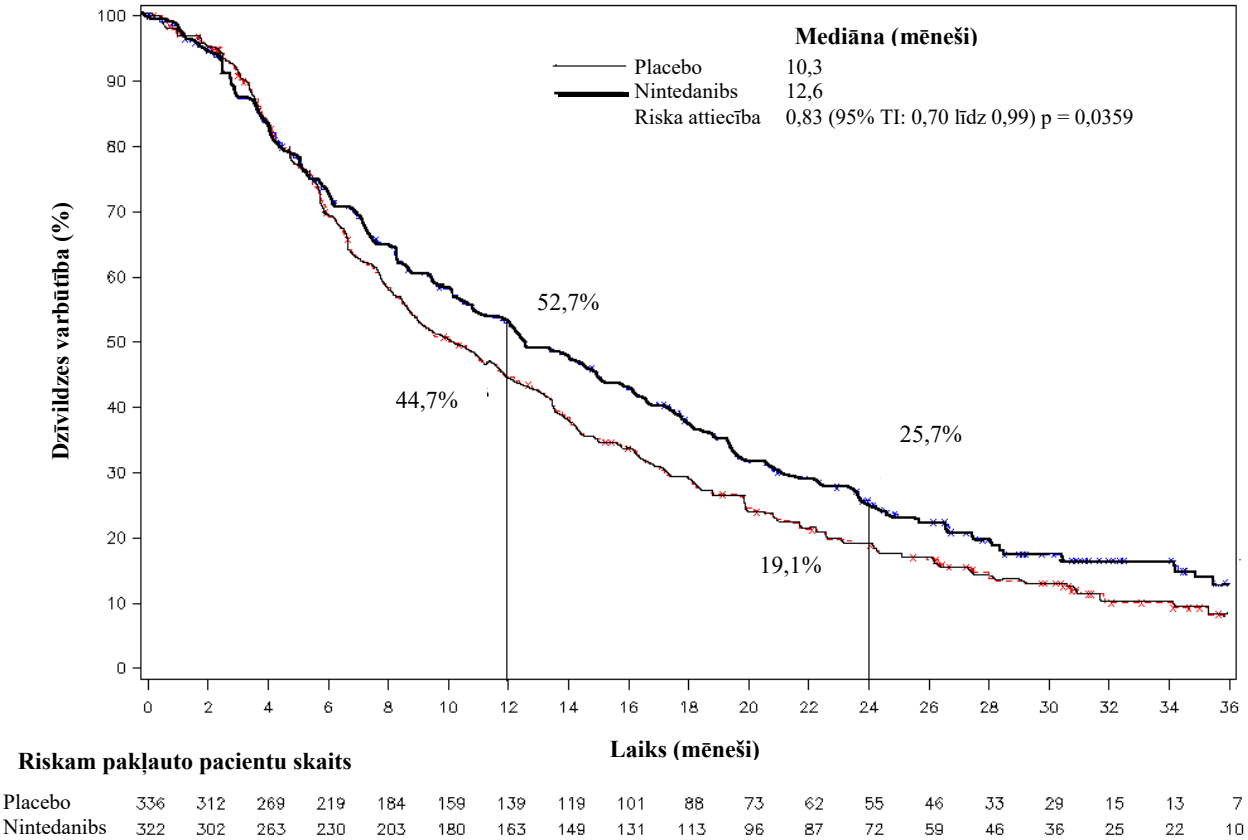
*** OS analīze un kontroles PFS analīze veikta, kad kopējā ITT populācijā konstatēts 1 121 nāves gadījums (535 notikumi pacientiem ar adenokarcinomu).

+ Izredžu attiecība un p-vērtība iegūta no loģistiskās regresijas modeļa, kas koriģēts attiecībā pret sākuma stāvokļa FS pēc ECOG punktu skaita (0 salīdzinājumā ar 1).

° Koriģētās vidējās labākās procentuālās (%) izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un p-vērtība iegūta no ANOVA modeļa, kas koriģēts atbilstoši sākuma stāvokļa FS pēc ECOG (0 salīdzinājumā ar 1), metastāzēm galvas smadzenēs (jā salīdzinājumā ar nē) un iepriekšējas bevacizumaba terapijas (jā salīdzinājumā ar nē).

Statistiski ticama OS uzlabošanās par labu nintedaniba un docetaksela kombinācijas terapijai tika pierādīta pacientiem ar adenokarcinomu, samazinot nāves risku par 17% (HR 0,83, p = 0,0359) un uzlabojot OS mediānu par 2,3 mēnešiem (10,3 salīdzinājumā ar 12,6 mēnešiem, 1. attēls).

1. attēls. Kaplāna-Meijera kopējās dzīvildzes līkne pacientiem ar adenokarcinomas histoloģiju atbilstoši terapijas grupai pētījumā LUME-Lung 1



Tiem adenokarcinomas pacientiem, kuru ārstēšanas prognoze, uzsākot pētījumu, tika uzskatīta par īpaši sliktu, t.i., pacientiem slimība pirms pētījuma uzsākšanas progresēja pirmās izvēles terapijas laikā vai uzreiz pēc tās, tika veikts iepriekš noteikts vērtējums. Šī populācija ietvēra adenokarcinomas pacientus, kuru slimība sākuma stāvoklī tika novērtēta kā progresējusi un kuri uzsāka pētījumu mazāk nekā 9 mēnešus pēc pirmās izvēles terapijas sākuma. Šo pacientu ārstēšana ar nintedanibu kombinācijā ar docetakselu samazināja nāves risku par 25% salīdzinājumā ar placebo kopā ar docetakselu (HR 0,75; 95% TI: 0,60-0,92; p = 0,0073). OS mediāna uzlabojās par 3 mēnešiem (nintedanibs: 10,9 mēneši; placebo: 7,9 mēneši). Retrospektīvi analizējot rādītājus adenokarcinomas pacientiem, kuriem slimība sākuma stāvoklī bija progresējusi un kuri uzsāka pētījumu ≥ 9 mēnešus pēc pirmās izvēles terapijas sākuma, netika iegūta statistiski ticama atšķirība (OS HR: 0,89, 95% TI 0,66-1,19). Pacientu proporcija ar adenokarcinomu < IIIB/IV stadijā diagnozes noteikšanas brīdī bija neliela un sabalansēta starp terapijas grupām (placebo: 54 pacienti (16,1%); nintedanibs: 50 pacienti, (15,5%)). Šo pacientu PFS un OS HR bija attiecīgi 1,24 (95% TI: 0,68, 2,28) un 1,09 (95% TI: 0,70, 1,70). Tomēr parauga lielums bija mazs, nozīmīga mijiedarbība netika konstatēta un TI bija plats un ietvēra kopējās adenokarcinomas populācijas OS HR.

Dzīves kvalitāte

Ārstēšana ar nintedanibu būtiski neizmainīja laiku līdz brīdim, kad pasliktinājās iepriekš noteiktie simptomi – klepus, aizdusa un sāpes, bet izraisīja būtisku caurejas simptomu novērtēšanas skalas rādītāju pasliktināšanos. Tomēr tika novērots vispārējs ieguvums no ārstēšanas ar nintedanibu bez negatīvas ietekmes uz pacienta pašnovērtēto dzīves kvalitāti.

Ietekme uz QT intervālu

QT/QTc mērījumi tika reģistrēti un analizēti speciālā pētījumā, kurā salīdzināja nintedaniba monoterapiju ar sunitiniba monoterapiju pacientiem ar nieru šūnu karcinomu. Šajā pētījumā vienreizēja iekšķīga 200 mg nintedaniba deva, kā arī vairākas iekšķīgas 200 mg nintedaniba devas, ko lietoja divas reizes dienā 15 dienas, nepagarināja QTcF intervālu. Tomēr pilnīgs (*thorough*) QT intervāla pētījums, lietojot nintedanibu kombinācijā ar docetakselu, nav veikts.

Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Vargatef visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Nintedanibs sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas mīksto želatīna kapsulu veidā kopā ar uzturu (diapazons: 0,5-8 stundas). Veseliem brīvprātīgajiem 100 mg devas absolūtā biopieejamība bija 4,69% (90% TI: 3,615-6,078). Uzsūkšanos un biopieejamību samazina transportolbaltumvielu ietekme un būtisks pirmā loka metabolisms. Nintedaniba iedarbība palielinājās proporcionāli devai, lietojot devas 50-450 mg diapazonā vienu reizi dienā un 150-300 mg diapazonā divas reizes dienā. Stabila koncentrācija plazmā tika sasniegta vēlākais vienas nedēļas laikā pēc lietošanas uzsākšanas.

Pēc uztura uzņemšanas nintedaniba iedarbība palielinājās aptuveni par 20% salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā (TI: 95,3-152,5%) un uzsūkšanās aizkavējās (t_{max} mediāna tukšā dūšā: 2,00 stundas; kopā ar uzturu: 3,98 st.).
In vitro pētījumā līdz 15 minūtēm ilga nintedaniba kapsulu sajaukšana ar nelielu daudzumu ābolu biezeņa vai šokolādes pudiņa neietekmēja farmaceitisko kvalitāti. Kapsulas uzbriešana un deformācija, ko izraisa ūdens uzsūkšanās želatīna kapsulas apvalkā, novērota pēc ilgākas saskares ar mīkstu ēdienu. Tāpēc nav sagaidāms, ka kapsulu lietošana kopā ar mīkstu ēdienu izmainīs klīnisko iedarbību, ja tās lietos nekavējoties.

Izkliede
Nintedanibam ir vismaz bifāziska dispozīcijas kinētika. Pēc intravenozas infūzijas konstatēja lielu izkliedes tilpumu (V_{ss}: 1 050 l, 45,0% gCV).

In vitro nintedanibs izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām – saistītā frakcija ir 97,8%. Seruma albumīns tiek uzskatīts par galveno saistošo olbaltumvielu. Nintedanibs galvenokārt izplatās plazmā, asins un plazmas attiecība ir 0,869.

Biotransformācija
Galvenā nintedaniba metabolisma reakcija ir esterāžu nodrošinātā hidrolītiskā sašķelšanās, kuras rezultātā rodas brīvās skābes grupa BIBF 1202. Pēc tam BIBF 1202 glikuronizē UGT enzīmi, proti, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 un UGT 1A10, līdz BIBF 1202 glikuronīdam.

Tikai nelielu nintedaniba biotransformācijas daļu nodrošina CYP ceļi, kuros vissvarīgākā loma ir CYP 3A4 enzīmam. ADME pētījumā cilvēkiem galveno no CYP atkarīgo metabolītu plazmā nekonstatēja. *In vitro* no CYP atkarīgais metabolisms veidoja aptuveni 5% salīdzinājumā ar 25%, ko nodrošināja estera sašķelšanās.
Preklīniskos *in vivo* eksperimentos BIBF 1202 nekonstatēja efektivitāti, neskatoties uz tā aktivitāti pret vielas mērķa receptoriem.

Eliminācija
Kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas infūzijas bija augsts (CL: 1 390 ml/min, 28,8% gCV). Neizmainītas aktīvās vielas izdalīšanās ar urīnu 48 stundu laikā bija aptuveni 0,05% no devas (31,5% gCV) pēc iekšķīgas lietošanas un aptuveni 1,4% no devas (24,2% gCV) pēc intravenozas lietošanas; renālais klīrenss bija 20 ml/min (32,6% gCV). Galvenais ar zālēm saistītās radioaktivitātes eliminācijas ceļš pēc [14C] nintedaniba iekšķīgas lietošanas bija izdalīšanās ar fēcēm/žulti (93,4% no devas, 2,61% gCV).
Renālās ekskrēcijas īpatsvars kopējā klīrensā bija zems (0,649% no devas, 26,3% gCV).
Deva tika uzskatīta par pilnībā atgūtu (virs 90%) 4 dienu laikā pēc devas lietošanas. Nintedaniba terminālais eliminācijas pusperiods bija no 10 līdz 15 stundām (gCV% aptuveni 50%).

Linearitāte/nelinearitāte
Nintedaniba farmakokinētiku var uzskatīt par lineāru attiecībā pret laiku (t.i., vienreizējas devas datus var ekstrapolēt uz vairāku devu datiem). Akumulācija pēc vairāku devu lietošanas bija 1,04 reizes C_{max} un 1,38 reizes – AUC_{τ}. Nintedaniba minimālā koncentrācija saglabājās stabila ilgāk nekā vienu gadu.

Cita informācija par zāļu savstarpējo mijiedarbību

Metabolisms
Savstarpēja zāļu mijiedarbība starp nintedanibu un CYP substrātiem, CYP inhibitoriem vai CYP induktoriem nav sagaidāma, jo preklīniskos pētījumos nintedanibs, BIBF 1202 un BIBF 1202 glikuronīds neinhibēja un neinducēja CYP enzīmus, kā arī CYP enzīmi būtiskā apjomā nemetabolizēja nintedanibu.

Transportēšana
Nintedanibs ir P-gp substrāts. Informāciju par nintedaniba iespējamo mijiedarbību ar šo transportvielu skatīt 4.5. apakšpunktā. Pierādījumi liecina, ka nintedanibs nav OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vai MRP-2 substrāts vai inhibitors i*n vitro*. Nintedanibs nav arī BCRP substrāts. *In vitro* novēroja tikai vāju OCT-1, BCRP un P-gp inhibēšanas spēju, kas nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Tas pats attiecas uz nintedaniba spēju darboties kā OCT-1 substrātam.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)
Pētnieciskās nevēlamo notikumu farmakokinētikas analīzēs lielāka nintedaniba iedarbība bija saistīta ar aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos, nevis ar nevēlamiem kuņģa un zarnu trakta notikumiem.
Klīnisko mērķa kritēriju farmakokinētikas (FK)-efektivitātes analīzes netika veiktas. Loģistiskā regresija liecināja par statistiski ticamu saistību starp nintedaniba iedarbību un DCE-MRI atbildes reakciju.

Populācijas farmakokinētikas analīze īpašām pacientu grupām
Nintedaniba farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas veseliem brīvprātīgajiem, onkoloģiskiem pacientiem un mērķa populācijas pacientiem. Nintedaniba iedarbību neietekmēja dzimums (koriģēts pret ķermeņa masu), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aprēķināti pēc kreatinīna klīrensa), metastāzes aknās, funkcionālā stāvokļa novērtējuma pēc ECOG punktu skaits, alkohola lietošana un P-gp genotips.

Populācijas FK analīzēs tika konstatēta vidēji izteikta vecuma, ķermeņa masas un rases ietekme uz nintedaniba iedarbību (skatīt turpmāk). Ņemot vērā izteikto individuālo iedarbības mainību, ko novēroja klīniskajā pētījumā LUME-Lung-1, šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tomēr pacientiem ar vairākiem šādiem riska faktoriem ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums
Palielinoties vecumam, nintedaniba iedarbība palielinājās lineāri. $AUC_{\tau,ss}$ samazinājās par 16% 45 gadus vecam pacientam (5. procentīle) un palielinājās par 13% 76 gadus vecam pacientam (95. procentīle) salīdzinājumā ar pacientu ar vecuma mediānu 62 gadi. Analīze aptvēra vecuma diapazonu no 29 līdz 85 gadiem; aptuveni 5% populācijas bija vecāka par 75 gadiem.

Ķermeņa masa
Starp ķermeņa masu un nintedaniba iedarbību novēroja apgrieztu korelāciju. $AUC_{\tau,ss}$ palielinājās par 25% 50 kg smagam pacientam (5. procentīle) un samazinājās par 19% 100 kg smagam pacientam (95. procentīle) salīdzinājumā ar pacientu ar ķermeņa masas mediānu 71,5 kg.

Rase
Populācijas vidējā nintedaniba iedarbība bija par 33-50% augstāka ķīniešiem, taivāniešiem un indiešiem un par 16% augstāka japāņiem, bet par 16-22% zemāka korejiešiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem (koriģēts pret ķermeņa masu). Ņemot vērā izteikto individuālo iedarbības mainību, šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Dati par melnās rases pārstāvjiem bija ļoti ierobežoti, bet to diapazons atbilda baltās rases pārstāvju diapazonam.

Aknu darbības traucējumi
Speciālā vienreizējas devas I fāzes pētījumā un salīdzinājumā ar veselām personām nintedaniba iedarbība brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, pamatojoties uz C_{max} un AUC, bija 2,2 reizes lielāka (*Child Pugh* A; 90% TI attiecīgi C_{max} 1,3-3,7 un AUC 1,2-3,8). Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* B) iedarbība salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem bija 7,6 reizes lielāka, pamatojoties uz C_{max} (90% TI 4,4-13,2), un 8,7 reizes lielāka (90% TI 5,7-13,1), pamatojoties uz AUC. Personas ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* C) nav pētītas.

Vienlaicīga lietošana ar perorāliem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem
Speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientes ar SSc-ILD saņēma vienreizēju etinilestradiola 30 µg un levonorgestrela 150 µg devas kombināciju pirms un pēc nintedaniba 150 mg devas lietošanas divas reizes dienā vismaz 10 dienas. Koriģētie ģeometriskie vidējie rādītāji (90% ticamības intervāls (TI)) bija 117% (108%-127%; C_{max}) un 101% (93%-111%; AUC_{0-tz}) attiecīgi etinilestradiolam un 101% (90%-113%; C_{max}) un 96% (91%-102%; AUC_{0-tz}) levonorgestrelam (n = 15), norādot, ka vienlaicīga nintedaniba lietošana nozīmīgi neietekmē etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija
Vienreizējas devas toksicitātes pētījumi ar žurkām un pelēm liecināja par nintedaniba zemu akūto toksicitāti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām nevēlamās blakusparādības (piemēram, epifizeālo plātnīšu sabiezēšanās, priekšzobu bojājumi) galvenokārt bija saistītas ar nintedaniba darbības mehānismu (t.i., VEGFR-2 inhibīciju). Šīs izmaiņas izraisa arī citi VEGFR-2 inhibitori, un tās var uzskatīt par zāļu grupas iedarbību.

Toksicitātes pētījumos ar negrauzējiem novēroja caureju un vemšanu kopā ar samazinātu uztura uzņemšanu un ķermeņa masas zaudēšanu.

Pierādījumi par aknu enzīmu paaugstināšanos žurkām, suņiem un makaka sugas pērtiķiem nav iegūti. Nelielu aknu enzīmu paaugstināšanos, kas nebija saistīta ar tādām smagām nevēlamām blakusparādībām kā caureja, novēroja tikai rēzus pērtiķiem.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti
Pētījums par tēviņu fertilitāti un agrīnu embrionālo attīstību līdz implantācijai žurkām neatklāja ietekmi uz tēviņu reproduktīvo sistēmu un tēviņu fertilitāti.

Žurkām embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja pie iedarbības līmeņa, kas bija mazāks par iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu (*maximum recommended human dose*, MRHD) 200 mg divas reizes dienā. Ietekmi uz aksiālā skeleta un lielo artēriju attīstību novēroja arī pie subterapeitiska iedarbības līmeņa.

Trušiem embriofetālu letalitāti novēroja, ja iedarbība bija aptuveni 8 reizes lielāka nekā iedarbība, lietojot MRHD. Teratogēnu ietekmi uz aortas loku kombinācijā ar sirdi un uroģenitālo sistēmu novēroja, ja iedarbība bija 4 reizes lielāka nekā iedarbība, lietojot MRHD, bet teratogēnu ietekmi uz aksiālā skeleta attīstību embriofetālajā stadijā – ja iedarbība bija 3 reizes lielāka nekā iedarbība, lietojot MRHD.

Žurkām neliels radioaktīvi iezīmēta nintedaniba un/vai tā metabolītu daudzums izdalījās pienā (≤ 0,5% no lietotās devas).

Genotoksicitātes pētījumos nekonstatēja nintedaniba mutagēnu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs
Triglicerīdi, vidējas virknes
Cietie tauki
Sojas lecitīns (E322)

Kapsulas apvalks
Želatīns
Glicerīns (85%)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri, kas katrs satur 10 kapsulas.

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
Iepakojuma lielumi: 60 vai 120 kapsulas, vai vairāku kastīšu iepakojums ar 120 (2 × 60) kapsulām (2 kastītes, kas katra satur 60 kapsulas, ietītas plastmasas plēvē).

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas
Iepakojuma lielums: 60 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja notiek saskare ar kapsulas saturu, nekavējoties jāmazgā rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas
EU/1/14/954/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 21. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (100 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur soju. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 × 1 mīkstā kapsula
120 × 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (100 mg – 60 kapsulas vairāku kastīšu iepakojumam – bez Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur soju. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 × 1 mīkstā kapsula. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa, aizliegts tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/954/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IETINAMAIS MATERIĀLS (100 mg – vairāku kastīšu iepakojums ar 120 kapsulām – ar Blue Box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 120 (2 iepakojumi ar 60 × 1) mīkstās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/954/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (150 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur soju. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 × 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/954/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (100 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (150 mg)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 150 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vargatef un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vargatef lietošanas
3. Kā lietot Vargatef
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vargatef
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vargatef un kādam nolūkam to lieto

Vargatef kapsulas satur aktīvo vielu nintedanibu. Nintedanibs bloķē tās proteīnu grupas aktivitāti, kas ir iesaistīta jauno asinsvadu veidošanā un augšanā; šie asinsvadi apgādā vēža šūnas ar barības vielām un skābekli. Bloķējot šo proteīnu aktivitāti, nintedanibs var palīdzēt apturēt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

Šīs zāles lieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm (docetakselu), lai ārstētu plaušu vēzi, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). Tās ir paredzētas pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir noteikta veida plaušu vēzis (*"adenokarcinoma"*) un kuri jau ir saņēmuši vienu šā vēža ārstēšanu ar citām zālēm, bet audzējs atkal ir atsācis augt.

2. Kas Jums jāzina pirms Vargatef lietošanas

Nelietojiet Vargatef šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:
- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, ja Jums ir vai ir bijuši asinsreces traucējumi, jo īpaši nesena plaušu asiņošana;
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai ja urīnā ir konstatēts palielināts proteīnu daudzums;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu, heparīnu vai acetilsalicilskābi), lai novērstu asins recekļu veidošanos. Ārstēšana ar Vargatef var paaugstināt asiņošanas risku;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir plānota operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc ārstēšanu ar Vargatef parasti pārtrauc, ja Jums tiek veikta ķirurģiska operācija. Ārsts izlems, kad atsākt ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir vēzis, kas izplatījies uz galvas smadzenēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;

- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sieniņā.

Ņemot vērā šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību un noteiktu, cik ātri sarecē Jūsu asinis. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Vargatef.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:
- ja Jums sākas caureja. Caurejas ārstēšanu ir svarīgi uzsākt, pamanot pirmās pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša;
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšs vai brūns (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, vieglāk nekā parasti rodas asiņošana vai asinsizplūdumi vai jūtaties noguris. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums sākas drudzis, drebuļi, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība. Tās var būt infekcijas vai asins infekcijas (sepse) pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir stipras sāpes vēdera rajonā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par cauruma izveidošanos zarnas sieniņā (kuņģa un zarnu trakta perforācija);
- ja Jums ir dažu vai visu šādu simptomu kombinācija: pēkšņas stipras sāpes vai krampjveidīgas sāpes vēderā, sarkanas asinis izkārnījumos, caureja vai aizcietējums, slikta dūša un vemšana, jo tie var būt zarnu iekaisuma, ko izraisījusi asins plūsmas samazināšanās, simptomi (išēmisks kolīts);
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta ekstremitātē vai ja Jums parādās sāpes krūškurvī un apgrūtināta elpošana, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā no vēnām;
- ja Jums ir jebkāda liela asiņošana;
- ja Jums rodas spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī, parasti ķermeņa kreisajā pusē, sāpes kaklā, žoklī, plecā vai augšdelmā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums rodas tādi simptomi, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā. Šīs pazīmes var liecināt par galvas smadzeņu slimību, ko sauc par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES);
- ja jebkura(-s) iespējamā(-s) blakusparādība(-s) (skatīt 4. punktu) kļūst nopietna(-s).

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nav pētītas bērniem vai pusaudžiem plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai, un tāpēc tās nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Vargatef
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu valsts preparātiem un bezrecepšu zālēm.

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Turpmāk minētās zāles var paaugstināt nintedaniba – Vargatef aktīvās vielas, līmeni asinīs un tādējādi paaugstināt blakusparādību risku (skatīt 4. punktu):
- ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- eritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai).

Turpmāk minētās zāles var pazemināt nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi var izraisīt Vargatef iedarbīguma samazināšanos:
- rifampicīns (antibiotiska, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenitoīns (lieto epileptisko lēkmju ārstēšanai);
- asinszāle (augu valsts preparāts depresijas ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība
Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Kontracepcija
- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, uzsākot Vargatef lietošanu, Vargatef lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto augsti efektīva kontracepcijas metode, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.
- Jums ar ārstu ir jāapsprież vispiemērotākās kontracepcijas metodes.
- Vemšana un/vai caureja, kā arī citi kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, uzsūkšanos un var samazināt to iedarbīgumu. Tāpēc, ja Jums rodas kāds no šiem traucējumiem, konsultējieties ar ārstu par citas, piemērotākas kontracepcijas metodes lietošanu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Vargatef Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā un vai tās var kaitēt ar krūti barotam bērnam. Tāpēc ārstēšanas laikā ar Vargatef krūts barošana būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte
Šo zāļu ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Vargatef var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja Jums ir slikta dūša.

Vargatef satur soju
Kapsulas satur sojas lecitīnu. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

3. Kā lietot Vargatef

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet Vargatef tajā pašā dienā, kad Jums ir bijusi ķīmijterapija ar docetakselu.

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni un nekošļājot tās. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, t.i., ēšanas laikā vai tieši pirms vai pēc ēšanas.
Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

Ieteicamā deva ir četras kapsulas dienā (t.i., kopā 400 mg nintedaniba dienā). Nepārsniedziet šo devu.

Šī dienas deva ir jāsadala divās lietošanas reizēs, t.i., pa divām kapsulām ik pēc aptuveni 12 stundām, piemēram, divas kapsulas no rīta un divas kapsulas vakarā. Šīs divas devas jālieto katru dienu apmēram vienā un tajā paša laikā. Lietojot zāles tādā veidā, tiek nodrošināta stabila nintedaniba daudzuma uzturēšana organismā.

Devas samazināšana
Ja Jūs blakusparādību dēļ nepanesat ieteicamo devu 400 mg dienā (skatīt 4. punktu), ārsts var samazināt Vargatef dienas devu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ārsts var samazināt ieteicamo devu līdz 300 mg dienā (divas 150 mg kapsulas). Tādā gadījumā ārsts Jums izrakstīs Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas.

Nepieciešamības gadījumā ārsts var vēl vairāk samazināt ieteicamo dienas devu līdz 200 mg dienā (divas 100 mg kapsulas). Tādā gadījumā ārsts Jums izrakstīs attiecīgā stipruma kapsulas.

Abos gadījumos Jums jālieto viena attiecīgā stipruma kapsula divas reizes dienā ik pēc aptuveni 12 stundām kopā ar uzturu (piemēram, no rīta un vakarā) apmēram vienā un tajā pašā laikā.

Ja ārsts ir pārtraucis ķīmijterapiju ar docetakselu, Jums jāturpina lietot Vargatef divas reizes dienā.

Ja esat lietojis Vargatef vairāk nekā noteikts
Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Vargatef
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo Vargatef devu nākamajā ieplānotajā lietošanas reizē tādā devā, kā ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja pārtraucat lietot Vargatef
Nepārtrauciet Vargatef lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Šīs zāles ir svarīgi lietot katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis. Ja Jūs nelietosiet šīs zāles, kā noteicis ārsts, šī vēža ārstēšana var nebūt iedarbīga.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums jāpievērš īpaša uzmanība, ja ārstēšanas laikā ar Vargatef Jums rodas šādas blakusparādības:

- ***caureja*** *(ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)*

Caureja var izraisīt šķidruma un svarīgu sāļu (elektrolītu, piemēram, nātrija vai kālija) zudumu organismā. Novērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc konsultēšanās ar ārstu pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu;

- ***febrila neitropēnija*** *un* ***sepse*** *(bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)*

Ārstēšana ar Vargatef var izraisīt viena balto asins šūnu veida daudzuma samazināšanos (*neitropēniju*). Šīs šūnas ir svarīgas organisma reakcijai pret bakteriālām vai sēnīšu infekcijām. Rezultātā var rasties neitropēnija, drudzis (*febrila neitropēnija*) un asins infekcija (*sepse*). Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas drudzis, drebuļi, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība.
Vargatef lietošanas laikā ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins šūnu skaitu un pārbaudīs, vai Jums nav infekcijas pazīmju, piemēram, iekaisuma, drudža vai noguruma.

Šo zāļu lietošanas laikā novēroja šādas blakusparādības:

ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja – skatīt iepriekš;
- sāpes, nejutīgums un/vai kņudēšanas sajūta roku un kāju pirkstos (*perifērā neiropātija*);
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes kuņģī (vēderā);
- asiņošana;

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (*neitropēnija*);
- gļotādas iekaisums gremošanas traktā, tai skaitā jēlumi un čūlas mutes dobumā (*mukozīts, tai skaitā stomatīts*);
- izsitumi;
- samazināta ēstgriba;
- elektrolītu līdzsvara traucējumi;
- paaugstināti aknu enzīmu rādītāji asinīs (alanīna aminotransferāze, aspartāta aminotransferāze, asins sārmainā fosfatāze), ko konstatē asins analīzēs;
- matu izkrišana (alopēcija).

biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- asins saindēšanās (*sepse*) – skatīt iepriekš;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās kopā ar drudzi (*febrila neitropēnija*);
- asins recekļi vēnās (*venozā trombembolija*), it īpaši kājās (simptomi ietver sāpes, apsārtumu, pietūkumu un siltuma sajūtu kādā ekstremitātē), kas var pārvietoties pa asinsvadiem uz plaušām, izraisot sāpes krūškurvī un apgrūtinātu elpošanu (ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību);
- paaugstināts asinsspiediens *(hipertensija*);
- šķidruma zudums (*dehidratācija*);
- abscesi;
- zems trombocītu skaits (*trombocitopēnija*);
- dzelte (*hiperbilirubinēmija*);
- paaugstināti aknu enzīma rādītāji asinīs (gamma glutamiltransferāze), ko konstatē asins analīzēs;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- nieze;
- galvassāpes;
- palielināts proteīnu daudzums urīnā (*proteinūrija*).

retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- caurumu veidošanās zarnu sieniņā *(kuņģa un zarnu trakta perforācija*);
- smagi aknu darbības traucējumi;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- miokarda infarkts;
- nieru mazspēja.

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- resnās zarnas iekaisums;
- asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas);
- galvas smadzeņu slimība ar tādiem simptomiem, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vargatef

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, ietinamā materiāla un blisteriem. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta.
Ja Jūs saskaraties ar kapsulas saturu, nekavējoties nomazgājiet rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 3. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vargatef satur
Aktīvā viela ir nintedanibs. Viena mīkstā kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

Palīgvielas:
Kapsulas saturs: vidējas virknes triglicerīdi, cietie tauki, sojas lecitīns (E322)
Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (85%), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Vargatef ārējais izskats un iepakojums
Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas (kapsulas) ir persiku krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas kapsulas (aptuveni 16 x 6 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un skaitļa "100" marķējumu vienā pusē.

Ir pieejami trīs Vargatef 100 mg mīksto kapsulu iepakojumu lielumi:
- viena kārba, kas satur 60 kapsulas (6 alumīnija blisteri ar 10 kapsulām katrā);
- viena kārba, kas satur 120 kapsulas (12 alumīnija blisteri ar 10 kapsulām katrā);
- vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 120 kapsulas (2 kārbas, kas katra satur 60 kapsulas, satītas kopā ar ietinamo plēvi).

Visi Vargatef 100 mg mīksto kapsulu iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vargatef un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vargatef lietošanas
3. Kā lietot Vargatef
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vargatef
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vargatef un kādam nolūkam to lieto

Vargatef kapsulas satur aktīvo vielu nintedanibu. Nintedanibs bloķē tās proteīnu grupas aktivitāti, kas ir iesaistīta jauno asinsvadu veidošanā un augšanā; šie asinsvadi apgādā vēža šūnas ar barības vielām un skābekli. Bloķējot šo proteīnu aktivitāti, nintedanibs var palīdzēt apturēt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

Šīs zāles lieto kombinācijā ar citām pretvēža zālēm (docetakselu), lai ārstētu plaušu vēzi, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). Tās ir paredzētas pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir noteikta veida plaušu vēzis (*"adenokarcinoma"*) un kuri jau ir saņēmuši vienu šā vēža ārstēšanu ar citām zālēm, bet audzējs atkal ir atsācis augt.

2. Kas Jums jāzina pirms Vargatef lietošanas

Nelietojiet Vargatef šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:
- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, ja Jums ir vai ir bijuši asinsreces traucējumi, jo īpaši nesena plaušu asiņošana;
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai ja urīnā ir konstatēts palielināts proteīnu daudzums;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu, heparīnu vai acetilsalicilskābi), lai novērstu asins recekļu veidošanos. Ārstēšana ar Vargatef var paaugstināt asiņošanas risku;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir plānota operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc ārstēšanu ar Vargatef parasti pārtrauc, ja Jums tiek veikta ķirurģiska operācija. Ārsts izlems, kad atsākt ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir vēzis, kas izplatījies uz galvas smadzenēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;

- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sieniņā.

Ņemot vērā šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību un noteiktu, cik ātri sarecē Jūsu asinis. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Vargatef.

Šo zāļu lietošanas laikā nekavējoties informējiet ārstu:
- ja Jums sākas caureja. Caurejas ārstēšanu ir svarīgi uzsākt, pamanot pirmās pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša;
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšs vai brūns (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, vieglāk nekā parasti rodas asiņošana vai asinsizplūdumi vai jūtaties noguris. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums sākas drudzis, drebuļi, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība. Tās var būt infekcijas vai asins infekcijas (sepse) pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir stipras sāpes vēdera rajonā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par cauruma izveidošanos zarnas sieniņā (kuņģa un zarnu trakta perforācija);
- ja Jums ir dažu vai visu šādu simptomu kombinācija: pēkšņas stipras sāpes vai krampjveidīgas sāpes vēderā, sarkanas asinis izkārnījumos, caureja vai aizcietējums, slikta dūša un vemšana, jo tie var būt zarnu iekaisuma, ko izraisījusi asins plūsmas samazināšanās, simptomi (išēmisks kolīts);
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta ekstremitātē vai ja Jums parādās sāpes krūškurvī un apgrūtināta elpošana, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā no vēnām;
- ja Jums ir jebkāda liela asiņošana;
- ja Jums rodas spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī, parasti ķermeņa kreisajā pusē, sāpes kaklā, žoklī, plecā vai augšdelmā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums rodas, piemēram, tādi simptomi, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā. Šīs pazīmes var liecināt par galvas smadzeņu slimību, ko sauc par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES);
- ja jebkura(-s) iespējamā(-s) blakusparādība(-s) (skatīt 4. punktu) kļūst nopietna(-s).

Bērni un pusaudži
Šīs zāles nav pētītas bērniem vai pusaudžiem plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai, un tāpēc tās nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Vargatef
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu valsts preparātiem un bezrecepšu zālēm.

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Turpmāk minētās zāles var paaugstināt nintedaniba – Vargatef aktīvās vielas, līmeni asinīs un tādējādi paaugstināt blakusparādību risku (skatīt 4. punktu):
- ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- eritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai).

Turpmāk minētās zāles var pazemināt nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi var izraisīt Vargatef iedarbīguma samazināšanos:
- rifampicīns (antibiotiska, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenitoīns (lieto epileptisko lēkmju ārstēšanai);
- asinszāle (augu valsts preparāts depresijas ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība
Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Kontracepcija
- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, uzsākot Vargatef lietošanu, Vargatef lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jāizmanto augsti efektīva kontracepcijas metode, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.
- Jums ar ārstu ir jāapsprież vispiemērotākās kontracepcijas metodes.
- Vemšana un/vai caureja, kā arī citi kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, uzsūkšanos un var samazināt to iedarbīgumu. Tāpēc, ja Jums rodas kāds no šiem traucējumiem, konsultējieties ar ārstu par citas, piemērotākas kontracepcijas metodes lietošanu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Vargatef Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā un vai tās var kaitēt ar krūti barotam bērnam. Tāpēc ārstēšanas laikā ar Vargatef krūts barošana būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte
Šo zāļu ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Vargatef var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja Jums ir slikta dūša.

Vargatef satur soju
Kapsulas satur sojas lecitīnu. Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

3. Kā lietot Vargatef

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet Vargatef tajā pašā dienā, kad Jums ir bijusi ķīmijterapija ar docetakselu.

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni un nekošļājot tās. Kapsulu ieteicams lietot kopā ar uzturu, t.i., ēšanas laikā vai tieši pirms vai pēc ēšanas.
Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

Ieteicamā deva ir divas kapsulas dienā (t.i., kopā 300 mg nintedaniba dienā). Nepārsniedziet šo devu.

Šī dienas deva ir jāsadala divās lietošanas reizēs, t.i., pa vienai kapsulai ik pēc aptuveni 12 stundām, piemēram, viena kapsula no rīta un viena kapsula vakarā. Abas devas jālieto katru dienu apmēram vienā un tajā paša laikā. Lietojot zāles tādā veidā, tiek nodrošināta stabila nintedaniba daudzuma uzturēšana organismā.

Devas samazināšana
Ja Jūs blakusparādību dēļ nepanesat ieteicamo devu 300 mg dienā (skatīt 4. punktu), ārsts var samazināt ieteicamo Vargatef dienas devu līdz 200 mg dienā (divas 100 mg kapsulas). Tādā gadījumā ārsts Jums izrakstīs Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas.

Jums jālieto viena šī stipruma kapsula divas reizes dienā ik pēc aptuveni 12 stundām kopā ar ēdienu (piemēram, no rīta un vakarā) apmēram vienā un tajā pašā laikā.

Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja ārsts ir pārtraucis ķīmijterapiju ar docetakselu, Jums jāturpina lietot Vargatef divas reizes dienā.

Ja esat lietojis Vargatef vairāk nekā noteikts
Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Vargatef
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo Vargatef devu nākamajā ieplānotajā lietošanas reizē tādā devā, kā ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja pārtraucat lietot Vargatef
Nepārtrauciet Vargatef lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Šīs zāles ir svarīgi lietot katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis. Ja Jūs nelietosiet šīs zāles, kā noteicis ārsts, šī vēža ārstēšana var nebūt iedarbīga.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Jums jāpievērš īpaša uzmanība, ja ārstēšanas laikā ar Vargatef Jums rodas šādas blakusparādības:

- ***caureja*** *(ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)*

Caureja var izraisīt šķidruma un svarīgu sāļu (elektrolītu, piemēram, nātrija vai kālija) zudumu organismā. Novērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc konsultēšanās ar ārstu pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu;

- ***febrila neitropēnija*** *un* ***sepse*** *(bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)*

Ārstēšana ar Vargatef var izraisīt viena balto asins šūnu veida daudzuma samazināšanos (*neitropēniju*). Šīs šūnas ir svarīgas organisma reakcijai pret bakteriālām vai sēnīšu infekcijām. Rezultātā var rasties neitropēnija, drudzis (*febrila neitropēnija*) un asins infekcija (*sepse*). Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas drudzis, drebuļi, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība.
Vargatef lietošanas laikā ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins šūnu skaitu un pārbaudīs, vai Jums nav infekcijas pazīmju, piemēram, iekaisuma, drudža vai noguruma.

Šo zāļu lietošanas laikā novēroja šādas blakusparādības:

ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- caureja – skatīt iepriekš;
- sāpes, nejutīgums un/vai kņudēšanas sajūta roku un kāju pirkstos (*perifērā neiropātija*);
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes kuņģī (vēderā);
- asiņošana;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās (*neitropēnija*);
- gļotādas iekaisums gremošanas traktā, tai skaitā jēlumi un čūlas mutes dobumā (*mukozīts, tai skaitā stomatīts*);
- izsitumi;
- samazināta ēstgriba;

- elektrolītu līdzsvara traucējumi;
- paaugstināti aknu enzīmu rādītāji asinīs (alanīna aminotransferāze, aspartāta aminotransferāze, asins sārmainā fosfatāze), ko konstatē asins analīzēs;
- matu izkrišana (alopēcija).

biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- asins saindēšanās (*sepse*) – skatīt iepriekš;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās kopā ar drudzi (*febrila neitropēnija*);
- asins recekļi vēnās (*venozā trombembolija*), it īpaši kājās (simptomi ietver sāpes, apsārtumu, pietūkumu un siltuma sajūtu kādā ekstremitātē), kas var pārvietoties pa asinsvadiem uz plaušām, izraisot sāpes krūškurvī un apgrūtinātu elpošanu (ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību);
- paaugstināts asinsspiediens *(hipertensija*);
- šķidruma zudums (*dehidratācija*);
- abscesi;
- zems trombocītu skaits (*trombocitopēnija*);
- dzelte (*hiperbilirubinēmija*);
- paaugstināti aknu enzīma rādītāji asinīs (gamma glutamiltransferāze), ko konstatē asins analīzēs;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- nieze;
- galvassāpes;
- palielināts proteīnu daudzums urīnā (*proteinūrija*).

retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- caurumu veidošanās zarnu sieniņā *(kuņģa un zarnu trakta perforācija*);
- smagi aknu darbības traucējumi;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- miokarda infarkts;
- nieru mazspēja.

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- resnās zarnas iekaisums;
- asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas);
- galvas smadzeņu slimība ar tādiem simptomiem, kā, piemēram, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums, krampji vai citi neiroloģiski traucējumi, piemēram, nespēks rokā vai kājā, ar augstu asinsspiedienu vai bez tā (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vargatef

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blisteriem. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta.

Ja Jūs saskaraties ar kapsulas saturu, nekavējoties nomazgājiet rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 3. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vargatef satur
Aktīvā viela ir nintedanibs. Viena Vargatef 150 mg mīkstā kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā).

Palīgvielas:
Kapsulas saturs: vidējas virknes triglicerīdi, cietie tauki, sojas lecitīns (E322)
Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (85%), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Vargatef ārējais izskats un iepakojums
Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas (kapsulas) ir brūnas, necaurspīdīgas, iegarenas kapsulas (aptuveni 18 x 7 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un skaitļa "150" marķējumu vienā pusē.

Viena kārba satur 60 kapsulas (6 alumīnija blisteri ar 10 kapsulām katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vācija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.