

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vargatef 100 mg lágy kapszula

Vargatef 150 mg lágy kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Vargatef 100 mg lágy kapszula

100 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában).

Ismert hatású segédanyagok

1,2 mg szójalecitint tartalmaz kapszulánként.

Vargatef 150 mg lágy kapszula

150 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában).

Ismert hatású segédanyagok

1,8 mg szójalecitint tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula (kapszula).

Vargatef 100 mg lágy kapszula

Barack színű, átlátszatlan, hosszúkás lágy zselatin kapszula (körülbelül 16 × 6 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim cég logójával és a „100”-as számmal jelölve.

Vargatef 150 mg lágy kapszula

Barna színű, átlátszatlan, hosszúkás lágy zselatin kapszula (körülbelül 18 × 7 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim cég logójával és a „150”-es számmal jelölve.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Vargatef docetaxellel kombinációban, felnőtt betegek lokálisan előrehaladott, metasztatikus vagy lokálisan kiújult, szövettanilag adenocarcinoma típusú, nem kissejtes tüdőrákjának (NSCLC) kezelésére javallott az első vonalbeli kemoterápia után.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vargatef-kezelést daganatellenes kezelések alkalmazásában jártas orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A nintedanib ajánlott adagja naponta kétszer 200 mg, amelyet körülbelül 12 órás különbséggel kell beadni a standard 21 napos docetaxel kezelési ciklusok 2–21. napján.

A Vargatefet tilos bevenni a docetaxel kemoterápia alkalmazásával azonos napon (= 1. nap).

A nintedanib adagjának kihagyása esetén az alkalmazást a következő esedékes időpontban, az ajánlott adaggal kell folytatni. A nintedanib egyes napi adagjait nem szabad az ajánlott napi adag fölé emelni a kihagyott adagok pótlása érdekében. A 400 mg-os ajánlott maximális napi adagot nem szabad túllépni.

A betegek a docetaxel abbahagyása után is tovább szedhetik a nintedanibot, amíg az klinikailag előnyös, illetve amíg tűrhetetlen toxicitás nem lép fel.

A docetaxel adagolását, alkalmazási módjait és dózismódosítását illetően lásd a docetaxel alkalmazási előírását.

#### Dózismódosítások

A mellékhatások kezelésében első intézkedésként (lásd 1. és 2. táblázat) átmenetileg meg kell szakítani a nintedanib-kezelést, amíg az adott mellékhatás olyan mértékűre nem rendeződik, amely lehetővé teszi a terápia folytatását (1. súlyossági fok vagy a kiindulási állapot).

A nintedanib-kezelés csökkentett dózissal kezdhető újra. Az egyéni biztonságosságtól és tolerálhatóságtól függően naponta 100 mg-os lépésekben végzett dózismódosítás (vagyis adagonként 50 mg-os csökkentés) ajánlott, amint az az 1. és a 2. táblázatban szerepel.

A mellékhatás(ok) további fennállása esetén, vagyis ha a beteg nem tolerálja a naponta kétszer 100 mg-ot, akkor a Vargatef-kezelést végleg le kell állítani. A májenzimek értékeiben bekövetkező speciális emelkedés esetén (a glutamát-oxalacetát transzamináz (GOT)/ glutamát-piruvát transzamináz (GPT) érték meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát ( $> 3 \times \text{ULN}$ ), valamint az összbilirubin-érték meghaladja a normálérték felső határának kétszeresét ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) és az alkalikus foszfatáz kisebb, mint a normálérték felső határának kétszerese ( $\text{ALP} < 2 \times \text{ULN}$ ); lásd 2. táblázat) a Vargatef-kezelést meg kell szakítani. Amennyiben más egyéb ok nem állapítható meg, a Vargatefet végleg le kell állítani (lásd még 4.4 pont).

1. táblázat: A Vargatef (nintedanib) dózisának ajánlott módosítása hasmenés, hányás és egyéb, nem hematológiai, illetve hematológiai mellékhatások esetén

CTCAE* mellékhatás	Dózismódosítás
Hasmenés elleni kezelés ellenére több mint 7, egymást követő napon át fennálló, legalább 2-es súlyossági fokú hasmenés <b>VAGY</b> Hasmenés elleni kezelés ellenére fennálló, legalább 3-as súlyossági fokú hasmenés	A kezelés megszakítása és a mellékhatás 1-es súlyossági fokúra vagy kiindulási szintűre történt rendeződése után dóziscsökkentés szükséges naponta kétszer 200 mg-ról naponta kétszer 150 mg-ra és – ha 2. dóziscsökkentést szükségesnek tartanak – naponta kétszer 150 mg-ról naponta kétszer 100 mg-ra.
Legalább 2-es súlyossági fokú hányás <b>ÉS/VAGY</b> Legalább 3-as súlyossági fokú hányinger hányáscsillapító kezelés ellenére	
Egyéb, legalább 3-as súlyossági fokú nem hematológiai vagy hematológiai mellékhatás	

\* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumok)

2. táblázat: A Vargatef (nintedanib) dózisának ajánlott módosítása GOT- és/vagy GPT (GPT)-, - és bilirubinszint emelkedés esetén

<b>GOT / GPT és bilirubin emelkedés</b>	<b>Dózismódosítás</b>
<p>Az GOT és/vagy az GPT emelkedése a normálérték felső határának (ULN) több mint 2,5-szeresére, amelyet az összbilirubinszint normálérték felső határának legalább 1,5 - szeresére történő emelkedése kísér</p> <p><b>VAGY</b></p> <p>Az GOT és/vagy az GPT emelkedése a normálérték felső határának (ULN ) 5-szöröse fölé</p>	<p>A kezelés megszakítása és a transzamináz értékeknek – a normál érték felső határának (ULN) 2,5-szeresére vagy az alá csökkenése (az <math>ULN \leq 2,5</math>-szeresére), valamint a bilirubinszint normalizálódása után – dóziscsökkentés szükséges naponta kétszer 200 mg-ról naponta kétszer 150 mg-ra – és ha 2. dóziscsökkentést szükségesnek tartanak – naponta kétszer 150 mg-ról naponta kétszer 100 mg-ra</p>
<p>Az GOT és/vagy az GPT értékének emelkedése a normálérték felső határának (ULN) több mint 3-szorosára, amelyet az össz-bilirubinszint normálérték felső határának (ULN) legalább 2-szeresére történő emelkedése és az ALP kevesebb mint normálérték felső határának (ULN) 2-szeresére történő emelkedése kísér</p>	<p>Amennyiben más ok nem állapítható meg, a Vargatefet végleg le kell állítani</p>

GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát transzamináz;  
ALP: alkalikus-foszfátáz; ULN: upper limit normal (a normál érték felső határa)

### Különleges betegcsoportok

#### *Gyermekek és serdülők*

A Vargatef biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

#### *Idősek (≥ 65 évesek)*

Idős betegeknél összességében nem figyeltek meg különbségeket a biztonságosságban és a hatásosságban.

A 1199.13 számú kulcsfontosságú vizsgálatban 85 beteg (az adenocarcinoma szövettani eredménnyel rendelkező betegek 12,9%-a) volt 70 éves vagy idősebb (medián: 72 év, terjedelem: 70 –80 év) (lásd 5.1 pont).

Idős betegeknél nem szükséges a kezdő adag módosítása (lásd 5.2 pont).

#### *Etnikai csoport és testtömeg*

Populációs farmakokinetikai (PK) elemzések alapján nem szükséges a Vargatef adagjának automatikus módosítása (lásd 5.2 pont). Fekete bőrű és afroamerikai betegekre vonatkozóan kevés biztonságossági adat áll rendelkezésre.

#### *Vesekárosodás*

A nintedanib egyszeri adagjának kevesebb, mint 1%-a választódik ki a vesén keresztül (lásd 5.2 pont). Enyhe – közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség a kezdő adag módosítására. A nintedanib biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (kreatinin-clearance (< 30 ml/perc) nem vizsgálták.

#### *Májkárosodás*

A nintedanib elsősorban az epével/széklettel választódik ki (>90%). Az expozíció májkárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb mértékű (Child-Pugh A és B stádium; lásd 5.2 pont). A klinikai adatok alapján enyhe (Child-Pugh A stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges a kezdő adag módosítása. A 9, közepes fokú (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegről származó, korlátozott mennyiségű biztonságossági adat nem elégséges a populáció jellemzéséhez. A nintedanib biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját súlyos (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Közepes

mértékű (Child-Pugh B stádiumú) és súlyos (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek esetében a Vargatef-kezelés nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Az alkalmazás módja

A Vargatef kapszulát szájon át, lehetőleg étkezés közben kell bevenni, vízzel egészben lenyelve, és tilos szétrágni. A kapszulát nem szabad felnyitni, illetve nem szabad összetörni (lásd 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A nintedanibbal, mogyoróval, illetve szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A hasmenés volt a leggyakrabban jelentett gasztrointestinalis mellékhatás, amely a docetaxel alkalmazásával szoros időbeli összefüggésben jelent meg (lásd 4.8 pont). A LUME-Lung 1 klinikai vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a betegek többségének enyhe-közepes fokú hasmenése volt.

A forgalombahozatalt követő időszakban súlyos, dehidrációt és elektrolitzavarokat okozó hasmenés eseteiről számoltak be a nintedanib kapcsán. A hasmenést már az első jelek észlelésekor megfelelő folyadékpótlással és hasmenés elleni gyógyszerekkel, például loperamiddal kezelni kell, és szükségessé válhat a kezelés megszakítása, a dózis csökkentése vagy a Vargatef-kezelés abbahagyása (lásd 4.2 pont).

A többnyire enyhe–mérsékelt fokú hányinger és hányás gyakran jelentett gasztrointesztinális mellékhatás volt (lásd 4.8 pont). A megfelelő szupportív kezelés ellenére a Vargatef adagolásának megszakítása, adagjának csökkentése, vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont). A hányingerre és hányásra alkalmazott szupportív kezelés részét képezhetik a hányáscsillapító hatású gyógyszerek, például glükokortikoidok, antihisztaminok vagy 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonisták alkalmazása, valamint a megfelelő folyadékpótlás.

Dehidráció esetén elektrolit- és folyadékpótlás szükséges. Az elektrolitok plazmaszintjét ellenőrizni kell, amennyiben ilyen jellegű gasztrointesztinális nemkívánatos esemény lép fel. A Vargatef adagolásának megszakítása, adagjának csökkentése, vagy a kezelés leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont).

#### Neutropenia és szepszis

A docetaxellel kombinációban alkalmazott Vargateffal kezelt betegek esetében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a CTCAE szerinti 3-as, vagy ezt meghaladó súlyossági fokú neutropeniát, mint docetaxel monoterápia esetén.

A későbbiekben szövődményeket, például szepszist vagy lázas neutropeniát figyeltek meg (köztük halálos eseteket is).

A vérképet a terápia alatt ellenőrizni kell, különösen a docetaxellel kombinációban végzett kezelés során. A docetaxellel kombinációban alkalmazott nintedanib-kezelésben részesülő betegeknél gyakran ellenőrizni kell a teljes vérképet az egyes kezelési ciklusok kezdetén és a nadír környékén, valamint az utolsó kombinációs ciklus alkalmazását követően, ahogy az klinikailag indokolt.

#### Májműködés

A nagyobb mértékű expozíció miatt enyhe (Child-Pugh A stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata (lásd 4.2 és 5.2 pont). Kílc, hepatocellularis carcinómában és közepes fokú, Child-Pugh B stádiumba sorolt májkárosodásban szenvedő betegtől származó, korlátozott mennyiségű biztonságossági adat áll rendelkezésre. Bár ezeknél a betegeknél nem számoltak be a biztonságossággal kapcsolatos nem várt eseményekről, az adatok nem elégségesek a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek kezelésére vonatkozó ajánlás alátámasztásához. A nintedanib hatásosságát közepes fokú (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A nintedanib biztonságosságát, hatásosságát és

farmakokinetikáját súlyos fokú (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A Vargatef-kezelés közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerindukálta májkárosodás eseteit figyelték meg nintedanib-kezelés esetén, beleértve a súlyos, fatális kimenetelű májkárosodást. A májenzimek (GPT, GOT, AP, gamma-glutamil-transzferáz [GGT]) és a bilirubin szintjének megemelkedése az esetek többségében a dózis csökkentésekor vagy a kezelés megszakításakor reverzibilis volt.

A Vargatef plusz docetaxel kombinációs kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a transzaminázok, az ALP és a bilirubin szintjét. Az értékeket ellenőrizni kell a klinikai állapottól függően, valamint a kezelés során bizonyos időközönként, vagyis a docetaxellel végzett kombinációs kezelési szakaszban az egyes kezelési ciklusok megkezdésekor, illetve havonta, amennyiben a Vargatefet monoterápia formájában folytatják a docetaxel abbahagyása után.

Amennyiben jelentős májenzim emelkedések mérhetők, a Vargatef-kezelés megszakítása, adagjának csökkentése vagy leállítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont). Ki kell vizsgálni a májenzim emelkedés egyéb okait, és szükség esetén meg kell tenni a megfelelő lépéseket. A májenzimek értékeiben bekövetkező bizonyos változások esetén (GOT/GPT > 3 × ULN; bilirubin ≥ 2 × ULN és ALP < 2 × ULN) a Vargatef-kezelést meg kell szakítani. Amennyiben egyéb ok nem állapítható meg, a Vargatef-kezelést végleg le kell állítani (lásd még 4.2 pont).

Az alacsony testtömegű (< 65 kg) betegeknél, ázsiai betegeknél és nőbetegeknél magasabb az emelkedett májenzimszintek kialakulásának kockázata. A nintedanib-expozíció lineárisan emelkedik a beteg életkorával, ami szintén a májenzimszint emelkedés kialakulásának magasabb kockázatát eredményezheti (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél ezen kockázati tényezők fennállnak, szoros ellenőrzés javasolt.

#### Veseműködés

A nintedanib alkalmazása kapcsán vesekárosodás vagy veseelégtelenség eseteiről számoltak be, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A nintedanib-kezelés alatt monitorozni kell a betegeket, különös figyelmet fordítva azokra, akiknél fennállnak a vesekárosodás vagy veseelégtelenség kockázati tényezői. Vesekárosodás vagy veseelégtelenség esetén meg kell fontolni a terápia módosítását (lásd 4.2 pont: Dózismódosítások).

#### Vérzés

A VEGFR gátlása fokozott vérzési kockázattal járhat. A Vargateffal végzett klinikai vizsgálatban (LUME-Lung1; lásd 5.1 pont) a vérzések gyakorisága hasonló volt mindkét kezelési karon (lásd 4.8 pont). A leggyakoribb vérzéstípus az enyhe-mérsékelt fokú orrvérzés volt. A fatális vérzések többsége a tumorról kapcsolatos volt. A légzőszervi, illetve a fatális vérzések között nem volt egyenlőtlenség, és intracerebrális vérzésről nem számoltak be.

A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik a közelmúltban tüdővérzésen estek át (> 2,5 ml piros vér), illetve azokat a betegeket, akiknél a centrális elhelyezkedésű daganat radiológiailag bizonyítottan lokálisan ráterjedt a nagyobb erekre vagy üregképződés vagy nekrotikus tumor radiológiailag bizonyítéka látszott. Ezért az ilyen betegek Vargateffal történő kezelése nem javasolt.

A forgalombahozatalt követő időszakban nem súlyos és súlyos vérzéses eseményekről számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt, köztük olyan betegeknél, akik véralvadást gátló terápiában részesültek vagy olyan egyéb gyógyszerkészítményeket alkalmaztak, amelyek vérzést okozhatnak, és olyan betegeknél is, akik nem kaptak ilyen gyógyszerkészítményeket (a klinikai vizsgálatokból származó adatokat lásd alább a „Terápiás antikoaguláció” alpontban is). Vérzés esetén a klinikai megítélés alapján megfontolandó a dózismódosítás, az adagolás megszakítása vagy leállítása (lásd 4.2 pont). A forgalombahozatalt követően jelentett vérzéses események a teljesség igénye nélkül gastrointestinalis, légúti és központi idegrendszeri esetek voltak, amelyek közül a légúti vérzés volt a leggyakoribb.

### Terápiás antikoaguláció

Örökletes vérzéshajlamban szenvedő, illetve a Vargatef-kezelés megkezdése előtt teljes dózisu antikoagulans kezelésben részesülő betegekre vonatkozóan nincsenek klinikai vizsgálatokból származó adatok (a forgalombahozatal követő tapasztalatokat lásd fent a „Vérzés” alponban). Tartós kisdózisú alacsony molekulású heparin vagy acetilszalicilsav terápiában részesülő betegeknél nem észleltek gyakrabban vérzéseket. Azok a betegek, akiknél a kezelés alatt thromboembóliás esemény lépett fel, illetve akik antikoagulans kezelést igényeltek, folytathatták a Vargatef szedését, és esetükben nem tapasztalták a vérzések gyakoribbá válását. Egyidejű antikoagulánst, például warfarint vagy fenpropakumont szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a prothrombin időt, az INR-t (international normalised ratio), illetve a klinikai vérzéses epizódokban bekövetkező változásokat.

### Agyi metasztázis

#### *Stabil agyi metasztázis*

Amennyiben a beteget megfelelő előzetes kezelésben részesítették, és az agyi metasztázis a Vargatef-kezelés megkezdése előtt legalább 4 héten át stabil volt, nem figyelték meg a cerebrális vérzések fokozottabb gyakoriságát. Ezeknél a betegeknél azonban szorosan kontrollálni kell az agyvérzésre utaló panaszokat és tüneteket.

#### *Aktív agyi metasztázis*

Az aktív agyi metasztázisban szenvedő beteget kizárták a klinikai vizsgálatokból, és Vargatef-kezelésük nem javasolt.

### Vénás thromboembolia

A Vargateffel kezelt betegeknél fokozottabb a vénás thromboembolia, például a tüdőembólia vagy a mélyvénás thrombosis kockázata. A betegeknél szorosan monitorozni kell a thromboembóliás eseményeket. Óvatosan kell eljárni, különösen azoknál a betegeknél, akiknél a thromboembóliás események további rizikófaktorai is fennállnak. Életveszélyes vénás thromboembóliás esemény fellépése esetén a betegnél le kell állítani a Vargatef alkalmazását.

### Artériás thromboembóliás események

Az artériás thromboembóliás események gyakorisága 1199.13 számú, III. fázisú klinikai vizsgálatban (LUME-Lung 1) hasonló volt a két kezelési karon. A közelmúltban szívinfarktuson vagy stroke-on átesett beteget kizárták ebből a vizsgálatból. Ugyanakkor nintedanib monoterápiával kezelt idiopathiás pulmonalis fibrosisban (IPF) szenvedő betegeknél az artériás thromboembóliás események fokozott gyakoriságát figyelték meg. Magasabb kardiovaszkuláris kockázatú – az ismert koszorúér-betegséget is beleértve – betegek kezelése során elővigyázatosság szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél akut myocardialis ischaemia okozta tünetek, illetve panaszok alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

### Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelátvitelgátlók alkalmazása a hipertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A Vargatef-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

### Gastrointestinalis perforációk és ischaemiás colitis

A klinikai vizsgálat során a gastrointestinalis perforációk gyakorisága hasonló volt a kezelési karok között. A Vargateffel kezelt betegeknél a hatásmechanizmusból eredően azonban fokozott lehet a gastrointestinalis perforációk kockázata. A forgalomba hozatal követően a nintedanib-kezelés ideje alatt gastrointestinalis perforációk és ischaemiás colitis eseteiről számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt. Olyan betegek kezelésekor, akik korábban hasi műtéten estek át, illetve akiknél a közelmúltban üreges szerv perforációja lépett fel, különös óvatossággal kell eljárni. Ezért nagyobb műtétek után a Vargatef-kezelés megkezdésével legalább 4 hetet kell várni. Azoknál a betegeknél, akiknél gastrointestinalis perforáció alakul ki, végleg le kell állítani a Vargatef-kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél ischaemiás colitis alakul ki, a Vargatef-kezelést le kell állítani. A Vargatef kivételes esetben újra bevezethető az ischaemiás colitis teljes gyógyulását, valamint a beteg

állapotának és egyéb rizikófaktorok gondos értékelését követően.

#### Nephrosisnak megfelelő tartományba eső proteinuria

Nagyon kevés olyan esetet jelentettek a forgalomba hozatalt követően, amelyben a proteinuria nephrosisnak megfelelő tartományba esett. Az egyedi esetek szövettani eredményei megfeleltek a glomerularis microangiopathiának, vesethrombosisal vagy anélkül. A Vargatef-kezelés megszakítását követően a tünetek megszűnése volt megfigyelhető. Azoknál a betegeknél, akiknél a nephrosis szindróma jelei vagy tünetek alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

#### Sebgyógyulási szövődmények

A nintedanib hatásmechanizmusából eredően károsan befolyásolhatja a sebgyógyulást. A LUME-Lung 1 vizsgálatban nem észleltek gyakoribb elhúzódó sebgyógyulást. A nintedanibnak kifejezetten a sebgyógyulásra gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. A Vargatef-kezelést ezért kizárólag a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján szabad megkezdeni, illetve – a gyógyszer perioperatív megszakítása esetén – újrakezdeni.

#### A QT-időre gyakorolt hatás

A klinikai vizsgálati program során a QT-idő hosszabbodását nintedanibbal kapcsolatosan nem figyelték meg (lásd 5.1 pont).

Mivel több más tirozin-kináz-inhibitor ismertén hatással van a QT-időre, óvatosan kell eljárni, ha a nintedanibot olyan betegnek adják, akinél felléphet a QT-idő hosszabbodása.

#### Allergiás reakció

A táplálékkal bevitt szójatermékekről ismert, hogy a szójára allergiás személyeknél allergiát, köztük súlyos anaphylaxiás reakciót okoznak. A földimogyoró fehérjével szemben ismertén allergiás betegeknél a szójakészítményekkel szembeni súlyos reakciók fokozottabb kockázata áll fenn.

#### Speciális betegcsoportok

Az 1199.13 jelű vizsgálatban (LUME-Lung 1) a nintedanib- és docetaxel-kezelésben részesülő, 50 kg testtömeg alatti betegek körében a súlyos mellékhatások gyakorisága nagyobb volt a legalább 50 kg testtömegű betegek csoportjához képest, bár a vizsgálatba bevont, 50 kg testtömeg alatti betegek száma alacsony volt. Ezért az 50 kg testtömeg alatti betegeknél szoros ellenőrzés javasolt.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

#### P-glikoprotein (P-gp)

A nintedanib a P-gp szubsztrátja (lásd 5.2 pont). A potens P-gp gátló ketokonazollal együtt történő alkalmazás a nintedanib-expozíciót az AUC alapján 1,61-szorosára, a  $C_{max}$  alapján pedig 1,83-szorosára növelte egy célzott gyógyszerinterakciós vizsgálatban. Az erős P-gp induktor rifampicinnel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban a nintedanib-expozíció a rifampicinnel együtt történő alkalmazáskor az AUC alapján 50,3%-kal, a  $C_{max}$  alapján pedig 60,3%-kal csökkent a nintedanib önmagában történő alkalmazásához képest. Nintedanibbal együtt alkalmazva az erős P-gp inhibitorok (például ketokonazol vagy eritromicin) növelhetik a nintedanib-expozíciót. Ilyen esetekben a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a nintedanibbal szembeni toleranciát. A nemkívánatos események kezelése a Vargatef-kezelés megszakítását, dózisának csökkentését vagy abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

Az erős P-gp induktorok (például rifampicin, karbamazepin, fenotoin és orbáncfű) csökkenthetik a nintedanib-expozíciót. A nintedanibbal együtt történő alkalmazást ezért alaposan meg kell fontolni.



### Citokróm (CYP)-enzimek

A nintedanib biotranszformációjáért csak kis mértékben felelősek a CYP-enzimek. A nintedanib és metabolitjai – a BIBF 1202 szabad sav molekularész és glükuronidja, a BIBF 1202 glükuronid – nem gátolták vagy indukálták a CYP-enzimeket a preklinikai vizsgálatokban (lásd 5.2 pont). A nintedanibbal a CYP-metabolizmus alapján fellépő gyógyszerinterakciók valószínűsége ezért alacsonynak tekinthető.

### Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

A nintedanib docetaxellel (75 mg/m<sup>2</sup>) együtt történő alkalmazása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolta jelentős mértékben.

A nintedanib orális hormonális fogamzásgátlókkal való együttes alkalmazása nem befolyásolta jelentős mértékben az orális hormonális fogamzásgátlók farmakokinetikai tulajdonságait (lásd 5.2 pont).

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás

A nintedanib emberben magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont). Fel kell hívni a fogamzóképes korban lévő nők figyelmét arra, hogy a Vargatef-kezelés alatt ne essenek teherbe, és hogy a Vargatef-kezelés kezdetekor, alatt és a Vargatef utolsó adagja után legalább 3 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. A nintedanib nem befolyásolta jelentősen az etinilösztradiol és a levonorgesztrel plazmaexpozícióját (lásd 5.2 pont). Az orális hormonális fogamzásgátlók hatásosságát ronthatja a hányás és/vagy a hasmenés, vagy egyéb olyan állapotok, amelyek befolyásolhatják a felszívódást. Az orális hormonális fogamzásgátlást alkalmazó nőknek, arra az esetre, ha ilyen tüneteket tapasztalnak, alternatív, nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert alkalmazását kell javasolni.

### Terhesség

A Vargatef terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, de állatokkal végzett preklinikai vizsgálatok során ezen hatóanyag reprodukzív toxicitását igazolták (lásd 5.3 pont). Mivel a nintedanib emberben is magzati károsodást okozhat, terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a klinikai állapot miatt szükséges a kezelés. Terhességi tesztet kell végezni legalább a Vargatef-kezelés megkezdése előtt.

A nőbetegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben a Vargatef terápia alatt teherbe esnek, tájékoztassák kezelőorvosukat.

Ha a beteg teherbe esik, miközben a Vargatefet kapja, fel kell mérni nála a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatot. Megfontolandó a Vargatef-kezelés leállítása.

### Szoptatás

A nintedanib, illetve metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásáról nincs információ. Preklinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a nintedanib és metabolitjai kis mennyiségben (a beadott adag ≤ 0,5%-a) kiválasztódtak laktáló patkányok tejébe. Az anyatejjel táplált gyermekekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Vargatef alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem igazoltak a hím állatok termékenységére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). A nintedanib nőstények termékenységére gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre humán vagy állatkísérletes adatok.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Vargatef kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy legyenek óvatosak, ha a Vargatef-kezelés alatt gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az alábbi pontokban megadott biztonságossági adatok a 1199.13 (LUME-Lung 1) jelű, világszerte végzett kettős-vak, randomizált, III. fázisú kulcsfontosságú klinikai vizsgálat eredményein alapulnak, melynek során a nintedanib-docetaxel kombinációval végzett kezelést hasonlították össze a placebo-docetaxel kombinációval az első vonalbeli kemoterápiát követően lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus vagy kiújult NSCLC-ben szenvedő betegek esetében, valamint a forgalombahozatalt követő időszakban megfigyelt adatokon alapulnak. A leggyakrabban jelentett, kifejezetten a nintedanibra jellemző gyógyszer mellékhatások a hasmenés, az emelkedett májenzimértékek (GPT és GOT), valamint a hányás voltak. A 3. táblázat mutatja a mellékhatások szervrendszerenkénti (System Organ Class – SOC) összefoglalását. A kiválasztott mellékhatások ellátását illetően lásd a 4.4 pontot. A LUME-Lung 1 vizsgálatban megfigyelték közül kiválasztott mellékhatásokra vonatkozó információk ismertetése az alábbiakban található.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 3. táblázat foglalja össze az adenocarcinoma szövettani típusú NSCLC-ban szenvedő betegek (n = 320) bevonásával végzett LUME-Lung 1 jelű kulcsfontosságú vizsgálatban vagy a forgalombahozatalt követő időszakban jelentett gyógyszer mellékhatások gyakoriságait. A gyógyszer mellékhatások gyakoriság szerinti osztályozására a következő kifejezések használatosak: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: A gyógyszer mellékhatások összefoglalása gyakorisági kategóriánként

Szervrendszer	Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )	Gyakori ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	Nem gyakori ( $\geq 1/1000 < 1/100$ )	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Lázás neutropenia, tályog, szepszis		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia (a lázas neutropenia is beletartozik)	Thrombocytopenia		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy, az elektrolitegyensúly felborulása	Dehidráció, testtömegcsökkenés		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia	Fejfájás <sup>1)</sup>		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Myocardialis infarctus (lásd 4.4 pont)	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés <sup>1)</sup> (lásd 4.4 pont)	Vénás thromboembolia <sup>3)</sup> , hypertonia		Aneurysma és arteria-dissectio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom		Perforatio <sup>1)</sup> pancreatitis <sup>2)</sup>	Colitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett glutamát-piruvát transzamináz- (GPT-) szint, emelkedett glutamát-oxalacetát transzamináz- (GOT-) szint, az alkalikus foszfatáz (ALP) emelkedése a vérben	Hyperbilirubinaemia, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz- (GGT-) szint	Gyógyszer indukálta májkárosodás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Mucositis (stomatitis is), kiütés, alopecia <sup>1)</sup>	Viszketés	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria <sup>1)</sup>	Veseelégtelenség (lásd 4.4 pont)

- <sup>1)</sup> Klinikai vizsgálatokban a nintedanib-docetaxel kombinációval kezelt betegeknél nem volt nagyobb a gyakoriság, mint a placebo-docetaxel kombinációval kezeltéknél.
- <sup>2)</sup> IPF és NSCLC kezelésére nintedanibot szedő betegeknél pancreatitis eseteiről számoltak be. Az esetek többségét a gyógyszert IPF javallatban alkalmazó betegeknél jelentették.
- <sup>3)</sup> Tüdőembóliás eseteiről számoltak be.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Hasmenés*

A nintedanib karon az adenocarcinomás betegek 43,4%-ánál lépett fel hasmenés ( $\geq 3$ -as súlyossági fokú: 6,3%). A mellékhatások többsége a docetaxel alkalmazásával szoros időbeli összefüggésben jelent meg. A hasmenés a kezelés megszakítását, hasmenés elleni terápia alkalmazását és a nintedanib dózisának csökkentését követően a legtöbb betegnél megszűnt.

A hasmenés esetén javasolt intézkedéseket és dózismódosításokat illetően lásd a 4.4, illetve 4.2 pontot.

#### *A májenzimek szintjének emelkedése és hyperbilirubinaemia:*

Májjal kapcsolatos mellékhatások a nintedanibbal kezelt betegek 42,8%-ánál fordultak elő. Ezen betegek körülbelül harmadánál alakultak ki  $\geq 3$ -as súlyossági fokú, májjal kapcsolatos mellékhatások. Emelkedett májparaméterekkel rendelkező betegeknél a megállapított lépcsőzetes dóziscsökkentési séma alkalmazása volt a megfelelő eljárás, és a kezelés abbahagyása csak a betegek 2,2%-ánál volt szükséges. A betegek többségénél a májparaméterekben bekövetkezett emelkedés reverzibilis volt.

A különleges populációkra vonatkozó információkat, valamint a májenzim és bilirubinszint emelkedések esetére javasolt intézkedéseket és dózismódosításokat illetően lásd a 4.4 illetve 4.2 pontot.

#### *Neutropenia, lázas neutropenia és szepszis*

A neutropeniát követő szövődményként beszámoltak szepsziszről és lázas neutropeniáról. A szepszis (1,3%) és a lázas neutropenia (7,5%) előfordulási gyakorisága a nintedanib kezelés mellett fokozottabb volt a placebo karhoz képest. Fontos a betegek vérképének ellenőrzése a terápia alatt, különösen a docetaxellel kombinációban végzett kezelés során (lásd 4.4 pont).

#### *Vérzés*

A forgalomba hozatalt követő időszakban nem súlyos és súlyos vérzéses eseményekről számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt, köztük olyan betegeknél, akik véralvadásgátló terápiaiban részesültek vagy olyan egyéb gyógyszerkészítményeket alkalmaztak, amelyek vérzést okozhatnak, és olyan betegeknél is, akik nem kaptak ilyen gyógyszerkészítményeket. A forgalomba hozatalt követően jelentett vérzéses események a teljesség igénye nélkül gastrointestinalis, légúti és központi

idegrendszeri esetek voltak, amelyek közül a légúti vérzés volt a leggyakoribb (lásd még 4.4 pont).

#### *Perforáció*

Amint az a hatásmechanizusból eredően várható, a nintedanibbal kezelt betegeknél perforáció következhet be. A gastrointesztinális perforáció előfordulási gyakorisága azonban alacsony volt.

#### *Perifériás neuropathia*

Ismert, hogy docetaxel-kezelés alatt perifériás neuropathia is előfordulhat. Perifériás neuropathiáról a placebo karon a betegek 16,5%-ánál, míg a nintedanib karon a betegek 19,1%-ánál számoltak be.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A nintedanib túlادagolásra nincs specifikus antidotum vagy kezelés. Az I. fázisú vizsgálatokban a nintedanib legmagasabb egyszeri dózisa naponta egyszer 450 mg volt. Ezen kívül két betegnél történt legfeljebb nyolc napon át, naponta kétszer legfeljebb 600 mg-os túlادagolás. A megfigyelt nemkívánatos események megfeleltek a nintedanib ismert biztonságossági profiljának, vagyis a májenzimszintek emelkedése és gastrointesztinális tünetek léptek fel. Mindkét beteg felépült ezekből a mellékhatásokból. Túlادagolás esetén a kezelést meg kell szakítani, és szükség szerint általános szupportív kezelést kell kezdeni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antineopláziás szerek, protein-kináz-inhibitorok, ATC kód: L01EX09

#### Hatásmechanizmus

A nintedanib a vascularis endothelialis növekedési faktor receptorok (VEGFR 1-3), a thrombocyta eredetű növekedési faktorok (PDGFR alfa és béta), valamint a fibroblast növekedési faktor receptorok (FGFR 1-3) kináz aktivitását gátló tripla angiokináz inhibitor. A nintedanib kompetitíven kötődik ezen receptorok adenosin-trifoszfátot (ATP) kötő zsebéhez, és gátolja az intracelluláris jelátvitelt, amely alapvető fontosságú az endothelialis valamint a perivascularis sejtek (pericyták és vascularis simaizomsejtek) proliferációjához és túléléséhez. Emellett az Fms-szerű tirozin-protein-kináz (Flt)-3, a limfocita-specifikus tirozin-protein-kináz (Lck) és a protoonkogén tirozin-protein-kináz src (Src) is gátlásra kerül.

#### Farmakodinámiás hatások

A tumor angiogenezise a tumor növekedéséhez, progressziójához és a metasztázisok képzéséhez hozzájáruló elengedhetetlen folyamat, amelyet elsősorban a tumorsejt által szekretált proangiogenetikusan faktorok (például VEGF és bFGF) felszabadulása indít be. Ezek a faktorok odavonzzák a gazdaszervezet endothelialis, valamint perivascularis sejtjeit, serkentve ezáltal a gazdaszervezet érrendszerén keresztül történő oxigén- és tápanyagellátást. Preklinikai betegségmodellekben a nintedanib monoterápiában hatékonyan gátolta a tumor érhalózatának kialakulását és fennmaradását, ami a tumor növekedésének gátlását és a tumor stagnálását eredményezte. A tumor xenograftok nintedanibbal végzett kezelése a tumor mikroérhalózat sűrűségének, a pericyták érhalózatának és a tumor perfúziójának gyors csökkenéséhez vezetett.

A dinamikus kontraszt MRI (DCE-MRI) mérések emberben a nintedanib antiangiogén hatását mutatták. Ez a hatás nem volt egyértelműen dózisfüggő, de a legtöbb választ 200 mg-ot elérő vagy meghaladó dózisok mellett észlelték. A logisztikus regresszió az antiangiogén hatás és a nintedanib-

expozíció statisztikailag szignifikáns összefüggését tárta fel. A DCE-MRI hatásokat a gyógyszer első adagjának bevétele után 24-48 órával észlelték, és ezek a hatások a több héten át végzett folyamatos kezelést követően fennmaradtak, vagy még fokozódtak is. A DCE-MRI válasz és a vizsgált elváltozás méretének azt követő klinikailag szignifikáns csökkenése között nem találtak korrelációt, de a DCE-MRI válasz a betegség stabilizálódásával járt együtt.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Hatásosság a kulcsfontosságú III. fázisú LUME-Lung 1 vizsgálatban*

A Vargatef hatásosságát és biztonságosságát 1314, elsővonalbeli kemoterápiát követően lokálisan előrehaladott, metasztatikus vagy kiújult NSCLC-ben szenvedő felnőtt beteg bevonásával vizsgálták. A „lokálisan kiújult betegség” meghatározás szerint a tumor lokális, metasztázis nélküli kiújulását jelentette a vizsgálatba való belépéskor. A vizsgálatba 658 (50,1%) adenocarcinómában, 555 (42,2%) laphámrákban és 101 (7,7%) egyéb szövettani kategóriába sorolt tumorban szenvedő beteget vontak be.

A betegeket randomizálták (1:1 arányban) 21 naponta, 75 mg/m<sup>2</sup> intravénás docetaxellel kombinációban alkalmazott, napi kétszeri 200 mg orális nintedanib kezelésre (n = 655), vagy 21 naponta 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxellel kombinációban alkalmazott, napi kétszeri orális placebo kezelésre (n = 659). A randomizációt az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) státusz (0 vagy 1), az előzetes bevacizumab kezelés (történt vagy nem történt), az agyi metasztázis (van vagy nincs) és a tumor szövettani típusa (laphám vagy nem laphám) alapján stratifikálták.

A betegek jellemző tulajdonságai hasonlóak voltak a kezelési karok között a teljes populációban és szövettani típus szerinti alcsoportokban. A teljes populációban a betegek 72,7%-a volt férfi. A betegek többsége nem ázsiai rasszba tartozott (81,6%), az életkor mediánja 60,0 év volt, a kiindulási ECOG teljesítményszátasz 0 (28,6%) vagy 1 (71,3%) volt; egy betegnek volt 2-es a kiindulási ECOG teljesítményszátasza. A betegek 5,8%-ának volt stabil agyi metasztázisa a vizsgálatba való belépéskor, és 3,8%-uk kapott előzőleg bevacizumab-kezelést.

A betegség stádiumát a diagnózis felállításakor határozták meg a Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6. vagy 7. kiadása alapján. A teljes populációban a betegek 16,0%-ának volt < IIIB/IV. stádiumú betegsége, 22,4%-ának IIIB stádiumú betegsége, és 61,6%-ának IV. stádiumú betegsége. A betegek 9,2%-a lépett be a vizsgálatba lokálisan kiújult betegséggel a vizsgálat kezdetén elvégzett értékelés alapján. Az adenocarcinoma szövettanú betegek 15,8%-ának volt < IIIB/IV. stádiumú betegsége, 15,2%-ának IIIB stádiumú betegsége, és 69,0%-ának IV. stádiumú betegsége.

Az adenocarcinoma szövettani típusú daganatban szenvedő betegek 5,8%-a lépett be a vizsgálatba lokálisan kiújult betegséggel a vizsgálat kezdetén elvégzett értékelés alapján.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, amelyet egy független értékelő bizottság (independent review committee – IRC) határozott meg a beválasztás szerinti (intent-to-treat – ITT) populáció alapján, szövettani típusok szerint vizsgálva. Az összesített túlélés (overall survival – OS) volt a fő másodlagos végpont. Az egyéb hatásossági végpontok közé tartozott az objektív válasz, a betegség kontrollja, a tumor méretében bekövetkezett változás, valamint az egészséggel kapcsolatos életminőség.

A nintedanib docetaxel-kezeléshez történő hozzáadása a független ellenőrző bizottság (IRC) megállapítása szerint a progresszió, illetve a halálozás statisztikailag szignifikáns, 21%-os csökkenéséhez vezetett a teljes populáció esetében (relatív házard [HR]: 0,79; 95%-os CI: 0,68–0,92; p = 0,0019). Ezt az eredményt megerősítették a követési szakasz PFS elemzése során (HR 0,85, 95%-os konfidenciaintervallum (CI): 0,75–0,96; p = 0,0070), amely a végleges OS elemzés időpontjáig regisztrált összes eseményt tartalmazta. A teljes betegpopuláció összesített túlélésének elemzése nem mutatott statisztikai szignifikanciát (HR: 0,94; 95%-os CI: 0,83; 1,05).

Megjegyzendő, hogy a szövettani típus szerint végzett előre tervezett elemzések csak az adenocarcinomás betegek populációjában igazolták az összesített túlélés statisztikailag szignifikáns különbségét a két kezelési kar között (4. táblázat).

Amint a 4. táblázat mutatja, a nintedanib docetaxelkezeléshez történő hozzáadása a progresszió, illetve a halálozás statisztikailag szignifikáns, 23%-os csökkenéséhez vezetett a teljes populáció esetében (HR: 0,77; 95%-os CI: 0,62–0,96). Ezen megfigyelésekkel összhangban szignifikáns javulás mutatkozott a kapcsolódó vizsgálati végpontokban, mint például a betegség kontrolljában és a tumor méretének változásában.

4. táblázat: A LUME-Lung 1 vizsgálat hatásossági eredményei az adenocarcinoma szövettanú betegekre vonatkozóan

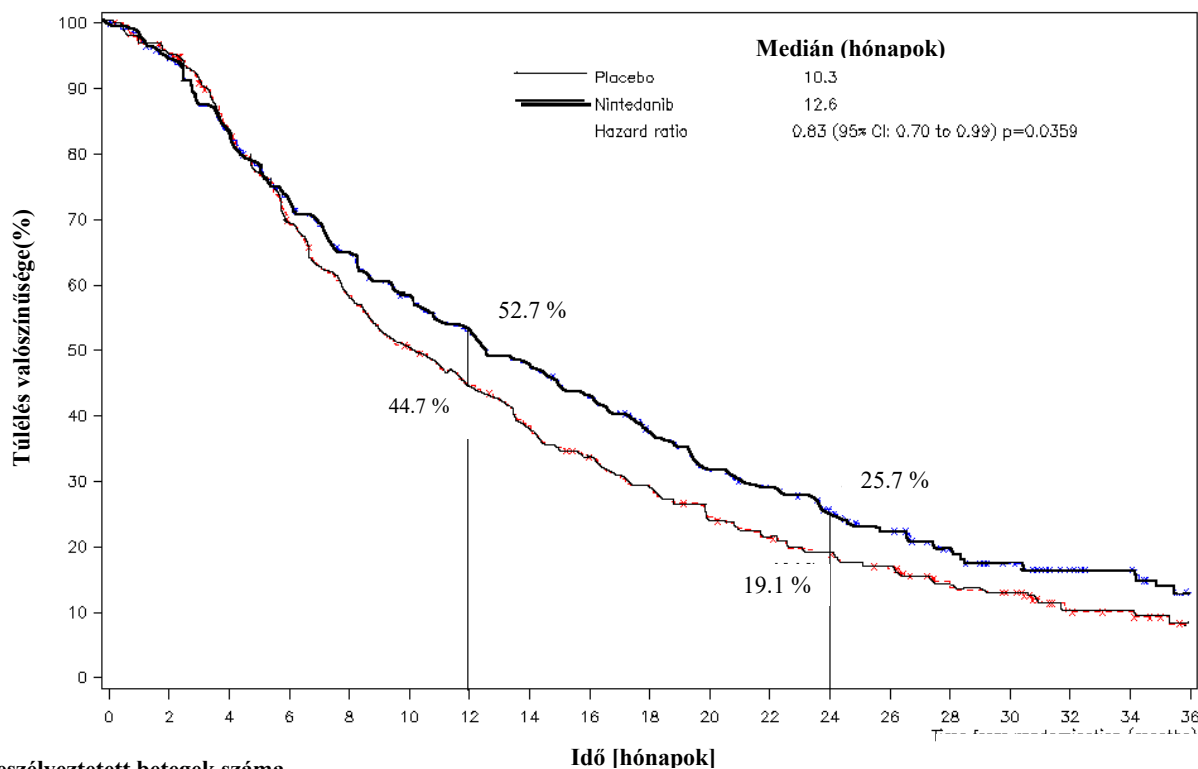
	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
<b>Progressziómentes túlélés (PFS)* - elsődleges elemzés</b>		
Betegek, n	277	285
Halálozások vagy progressziók száma, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
PFS középértéke [hónapok]	4,0	2,8
HR (95%-os CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Rétegzett log-rang próba p értéke**	0,0193	
<b>Progressziómentes túlélés (PFS)*** - kontrollvizsgálati elemzés</b>		
Betegek, n	322	336
Halálozások vagy progressziók száma, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
PFS középértéke [hónapok]	4,2	2,8
HR (95%-os CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Rétegzett log-rang próba p értéke**	0,0485	
Betegségkontroll [%]	60,2	44,0
Esélyhányados (95%-os CI) <sup>+</sup>	1,93 (1,42; 2,64)	
p-érték <sup>+</sup>	< 0,0001	
Objektív válasz [%]	4,7	3,6
Esélyhányados (95%-os CI) <sup>+</sup>	1,32 (0,61; 2,93)	
p-érték <sup>+</sup>	0,4770	
Tumor zsugorodása [%] <sup>o</sup>	-7,76	-0,97
p-érték <sup>o</sup>	0,0002	
<b>Összesített túlélés (OS)***</b>		
Betegek, n	322	336
Halálozások száma, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Teljes túlélés középértéke [hónapok]	12,6	10,3
HR (95%-os CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Rétegzett log-rang próba p-értéke*	0,0359	

HR: Relatív hazard; CI: Konfidencia intervallum

- \* Az elsődleges PFS-elemzést akkor végezték, amikor a 713. PFS eset rögzítésre került az IRC-értékelés alapján, a teljes ITT populációban (332 esemény az adenocarcinomás betegek között).
- \*\* Rétegezve a kiindulási ECOG teljesítményszámra (0 vagy 1), a vizsgálat kezdetén fennálló agyi metasztázisok (van vagy nincs), valamint a korábbi bevacizumab-kezelés (történt vagy nem történt) szerint.
- \*\*\* Az összesített túlélés elemzése és a PFS-elemzés akkor készült, amikor a halálozások száma elérte az 1121-et (535 eset az adenocarcinomás betegek között).
- + Esélyhányados és p-érték, amely logisztikus regressziós modellből származik, melyet a kiindulási ECOG teljesítményszámra (0 vagy 1) korrigáltak.
- o A kiinduláshoz képest történt legjobb %-os változás korrigált átlaga és egy ANOVA-modellből származó p-érték, amelyben korrekció történt a kiindulási ECOG teljesítményszámra (0 vagy 1), a vizsgálat kezdetén fennálló agyi metasztázisokra (van vagy nincs), valamint a korábbi bevacizumab-kezelésre (történt vagy nem történt).

Az adenocarcinomás betegek esetében a nintedanib-docetaxel kombinációval végzett kezelés előnyét mutató, statisztikailag szignifikáns javulás következett be a teljes túlélésben a halálozási kockázat 17%-os csökkenésével (HR 0,83, p = 0,0359), valamint a teljes túlélés mediánjának 2,3 hónapos javulásával (10,3 és 12,6 hónap, 1. ábra).

1. ábra: Az adenocarcinoma szövettanú betegek összesített túlélésének Kaplan-Meier görbéje a LUME-Lung 1 vizsgálatban, kezelési csoportonként



Veszélyeztetett betegek száma

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

Egy előre meghatározott értékelést végeztek az adenocarcinomás betegek azon populációjában, akikről úgy vélték, hogy különösen rossz kezelési prognózissal léptek be a vizsgálatba, vagyis azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége a vizsgálatba való belépésük előtt alkalmazott első vonalbeli terápia alatt, vagy röviddel az után progrediált. Ebben a populációba beletartoztak azok az adenocarcinomás betegek, akikről a vizsgálat kezdetén megállapították, hogy betegségük progrediált, és az első vonalbeli terápiájuk kezdetéhez képest kevesebb, mint 9 hónap elteltével léptek be a vizsgálatba. Ezen betegek docetaxellel kombinációban alkalmazott nintedanib kezelése 25%-kal csökkentette a halálozás kockázatát a placebo és docetaxel kombinációjával végzett kezeléshez képest (HR 0,75; 95%-os megbízhatósági tartomány: 0,60–0,92; p = 0,0073). A teljes túlélés középértéke 3 hónappal javult (nintedanib: 10,9 hónap; placebo: 7,9 hónap). A különbség nem mutatott statisztikai szignifikanciát azon adenocarcinomás betegek post hoc elemzése esetén, akik betegségük progrediált, és az első vonalbeli terápiájuk kezdetéhez képest több mint 9 hónap elteltével léptek be a vizsgálatba (HR túlélés: 0,89, 95%-os CI: 0,66-1,19).

A diagnóziskor legalább IIIB/IV. stádiumú adenocarcinomás betegek aránya alacsony és a két kezelési kar között kiegyensúlyozott volt (placebo: 54 beteg (16,1%); nintedanib: 50 beteg (15,5%)). Az összesített túlélés és a PFS HR-értéke ezen betegek esetében 1,24 (95%-os CI: 0,68; 2,28), illetve 1,09 (95%-os CI: 0,70; 1,70). A minta mérete kicsi volt, de nem volt szignifikáns kölcsönhatás. A CI széles volt, és tartalmazta az összesített túlélés HR-értékét a teljes adenocarcinoma populációra.

### Életminőség

A nintedanibbal történő kezelés nem befolyásolta szignifikáns mértékben az előre meghatározott tünetekben, vagyis a köhögésben, dyspnoében és fájdalomban bekövetkezett progresszióig eltelt időt, de szignifikáns mértékben rontotta a hasmenés tünetskálán elért eredményt. Mindazonáltal összességében megfigyelhető volt a nintedanib kezelés előnye anélkül, hogy az beteg saját beszámolója alapján az életminőséget károsan befolyásolta volna a kezelés.

### A QT-intervallumra gyakorolt hatás

A QT/QTc méréseket a nintedanib monoterápiát vesesejtes carcinomában szenvedő betegeknel szunitinib monoterápiával összehasonlító célzott vizsgálat alapján regisztrálták és elemezték. Ebben a vizsgálatban a nintedanib egyszeri 200 mg-os orális dózisa és 15 napon át, naponta kétszer alkalmazott 200 mg-os ismételt orális dózisa nem nyújtotta meg a QTcF-intervallumot. Ugyanakkor a docetaxellel kombinációban alkalmazott nintedanib QT-időre gyakorolt hatását illetően alapos vizsgálatot nem végeztek.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Vargatef vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől kissejtes tüdőrákban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A nintedanib lágy zselatin kapszula formájában, étkezés után, szájon át bevéve körülbelül 2-4 óra elteltével érte el maximális plazmakoncentrációját (tartomány: 0,5-8 óra). Egészséges önkénteseknél a 100 mg-os adag abszolút biohasznosulása 4,69% volt (90%-os CI: 3,615–6,078). A felszívódást és a biohasznosulást transzporter hatások és jelentős first-pass metabolizmus csökkenti. A nintedanib-expozíció a dózissal arányosan növekedett a napi egyszeri 50–450 mg és a napi kétszeri 150–300 mg dózistartományban. Az egyensúlyi plazmakoncentráció legkésőbb az adagolástól számított egy héten belül kialakult.

Táplálékbevitelt követően a nintedanib expozíciója körülbelül 20%-kal nőtt az éhgyomri állapotban történő alkalmazáshoz képest (CI: 95,3–152,5%), és a felszívódás elhúzódott (medián  $t_{max}$  éhgyomri állapotban: 2,00 óra; étkezés után: 3,98 óra).

Egy *in vitro* vizsgálatban, a nintedanib kapszulák kis mennyiségű almaszósszal vagy csokoládépudinggal való összekeverése 15 percen belül nem befolyásolta a gyógyszer minőségét. A kapszula csak abban az esetben duzzadt meg, illetve derformálódott el, amikor ennél hosszabb ideig érintkezett a pépes étellel, mivel a zselatinkapszula héja magába szívta a vizet. Éppen ezért a kapszula pépes étellel történő bevétele várhatóan nem változtatja meg a klinikai hatást, amennyiben a bevétel azonnal megtörténik.

### Eloszlás

A nintedanib legalább bifázisos diszpozíciós kinetikát követ. Intravénás infúzió után magas eloszlási térfogatot ( $V_{ss}$ : 1050 l, 45,0% gCV) figyeltek meg.

A nintedanib *in vitro* fehérjekötődése humán plazmában magas volt, 97,8%-os kötött frakcióval. A szérum albumin tekinthető a legfőbb kötőfehérjének. A nintedanib inkább a plazmában oszlik el, a vér:plazma eloszlási arány 0,869.

### Biotranszformáció

A nintedanib esetében a fő metabolikus reakció az észterázok általi hidrolitikus hasítás, amely a BIBF 1202 szabad sav molekularészt eredményezi. A BIBF 1202-t ezt követően UGT-enzimek – vagyis az UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 és UGT 1A10 – BIBF 1202 glükuroniddá alakítják át.

A nintedanib biotranszformációjáért csak kis mértékben felelősek a CYP-enzimek, közülük elsősorban a CYP 3A4 enzim vesz részt a biotranszformációban. A fő CYP-függő metabolitot nem lehetett kimutatni a plazmában humán ADME-vizsgálatban. *In vitro* a CYP-függő metabolizmus 5%-ot tett ki, ezzel szemben az észterek általi hasítás körülbelül 25%-ot.

Preklinikai *in vivo* kísérletekben a vegyület célreceptorain kifejtett aktivitás ellenére a BIBF 1202 nem mutatott hatásosságot.

### Elimináció

Intravénás infúziót követően a teljes plazma clearance magas volt (CL: 1390 ml/perc, 28,8% gCV). A hatóanyag változatlan formájának 48 órán belüli, vizelettel történő ürülése az adag kb. 0,05%-a



(31,5% gCV) volt orális, és az adag kb. 1,4%-a (24,2% gCV) intravénás beadást követően; a renális clearance 20 ml/perc (32,6% gCV) volt. [14C] nintedanib orális alkalmazását követően a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás kiválasztódásának fő útja a széklettel/epével történő kiválasztódás volt (az adag 93,4%-a, 2,61% gCV).

A renális excretio kis mértékben (az adag 0,649%-a, 26,3% gCV) járult hozzá a teljes clearance-hez. A visszanyerési folyamat az adag beadásától számított 4 napon belül volt befejezettnek (90% felettinek) tekinthető. A nintedanib terminális felezési ideje 10 és 15 óra között volt (gCV% kb. 50%).

#### Linearitás/nonlinearitás

A nintedanib farmakokinetikája az idő függvényében lineárisnak tekinthető (vagyis az egyszeri adagra vonatkozó adatok az ismételt adagokra vonatkozó adatokból extrapolálhatóak). Ismételt alkalmazáskor a  $C_{max}$  esetében 1,04-szoros, az  $AUC_{\tau}$  esetében pedig 1,38-szoros volt az akkumuláció. A nintedanib maradék koncentrációi több mint egy éven át állandóak maradtak.

#### A gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó egyéb információk

##### *Metabolizmus*

A nintedanib és CYP-szubsztrátok, CYP-inhibitorok, illetve CYP-induktorok között nem várhatók gyógyszerkölsönhatások, mivel preklinikai vizsgálatokban a nintedanib, a BIBF 1202 és a BIBF 1202 glükuronid nem gátolta, illetve nem indukálta a CYP-enzimeket, és a CYP-enzimek sem metabolizálták a nintedanibot jelentős mértékben.

##### *Transzport*

A nintedanib a P-gp szubsztrátja. A nintedanib ezen transzporterrel mutatott interakciós potenciálját illetően lásd a 4.5 pontot. A nintedanibról *in vitro* kimutatták, hogy nem szubsztrátja, illetve nem inhibitora az OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vagy MRP-2 transzportereknek. A nintedanib a BCRP-nek sem szubsztrátja. *In vitro* csak az OCT-1-re, BCRP-re, és P-gp-re gyakorolt gyenge gátló hatást figyeltek meg, amelynek klinikai jelentősége vélhetően csekély. Ugyanez vonatkozik a nintedanib OCT-1 szubsztrátként való viselkedésére.

#### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Feltáró jellegű farmakokinetikai nemkívánatos esemény elemzésekben a magasabb nintedanib-expozíció inkább májenzim emelkedésekkel, mintsem gasztrointesztinális nemkívánatos eseményekkel járt együtt.

A klinikai végpontok esetében PK-hatásossági elemzéseket nem végeztek. A logisztikus regresszió a nintedanib-expozíció és a DCE-MRI válasz között statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott.

#### Különleges betegcsoportokban végzett populációs farmakokinetikai elemzés

A nintedanib farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak egészséges önkénteseknél, rákos betegeknél és a célpopulációba tartozó betegeknél. A nintedanib-expozíciót nem befolyásolta a nem (testtömegre korrigálva), az enyhe-mérsékelt fokú vesekárosodás (a kreatinin-clearance alapján meghatározva), a májmetasztázis, az ECOG teljesítménystátusz pontszám, az alkoholfogyasztás és a P-gp genotípus.

Populációs farmakokinetikai elemzések a nintedanib-expozícióra gyakorolt közepes mértékű hatásokat mutattak az életkortól, a testtömegetől és az etnikai hovatartozástól függően (lásd alább). A LUME-Lung-1 klinikai vizsgálat során az expozícióban megfigyelt nagymértékű, egyének közötti változatosság alapján ezek a hatások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. Ugyanakkor olyan betegeknél, akiknél ezen kockázati tényezők közül több is fennáll, szoros ellenőrzés javasolt (lásd 4.4 pont).

##### *Életkor*

A nintedanib-expozíció az életkorral lineárisan növekedett. Az  $AUC_{\tau,ss}$  45 éves (5. percentilis) betegek esetében 16%-kal csökkent, míg 76 éves betegek (95. percentilis) esetében 13%-kal nőtt a 62 éves életkorú (középtérték) betegekhez képest. Az elemzés által lefedett életkortartomány 29-től 85 évig terjedt; a populációnak körülbelül 5%-a volt 75 évesnél idősebb.

### *Testtömeg*

A testtömeg és a nintedanib-expozíció között fordított arányosságot figyeltek meg. Az  $AUC_{\tau,ss}$  50 kg-os betegek (5. percentilis) esetében 25%-kal nőtt, míg 100 kg-os betegek esetében (95. percentilis) 19%-kal csökkent a 71,5 kg-os medián testtömegű betegekhez képest.

### *Etnikai csoportok*

A nintedanib-expozíció populációs átlaga kínai, tajvani és indiai betegeknél 33–50%-kal, japán betegeknél 16%-kal magasabb volt, míg koreaiaknál 16–22%-kal alacsonyabb volt a fehér bőrű betegekhez képest (testtömegre korrigálva). Az expozícióban megfigyelt nagymértékű egyének közötti változatosság alapján ezek a hatások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. A fekete bőrű egyénektől származó adatok nagyon korlátozottak, de ugyanabba a tartományba esnek, mint a kaukázusi betegeké.

### *Májkárosodás*

Egy erre a célra kialakított, egyszeri adaggal végzett I. fázisú vizsgálatban egészséges egyénekekkel összehasonlítva a nintedanib  $C_{max}$  és AUC-értékeken alapuló expozíciója 2,2-szer nagyobb volt az enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh A stádium; 90%-os konfidenciaintervallum 1,3–3,7 a  $C_{max}$  esetén, míg 1,2–3,8 az AUC esetén). Egészséges önkéntesekkel összehasonlítva a közepes mértékű (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő önkénteseknél a  $C_{max}$  AUC-értékeken alapuló expozíció 7,6-szor (90%-os konfidenciaintervallum 4,4–13,2 a  $C_{max}$  esetén) és 8,7-szer (90%-os konfidenciaintervallum 5,7–13,1 az AUC esetén) nagyobb volt. Súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak.

### *Együttes alkalmazás orális hormonális fogamzásgátlókkal*

Egy célzott farmakokinetikai vizsgálatban az SSC-ILD-ben szenvedő nőbetegek egyszeri dózisban 30 mikrogramm etinilösztadiol és 150 mikrogramm levonorgesztrel kombinációját kapták a napi kétszeri 150 mg nintedanib legalább 10 napig tartó adagolása előtt és után. A  $C_{max}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90%-os konfidencia intervallummal [CI]) az etinilösztadiol esetében 117% (108% – 127%;  $C_{max}$ ) és 101% (93% – 111%;  $AUC_{0-tz}$ ), a levonorgesztrel esetében pedig 101% (90% – 113) %;  $C_{max}$ ), illetve 96% (91% – 102%;  $AUC_{0-tz}$ ) volt ( $n = 15$ ), ami azt jelzi, hogy a nintedanib egyidejű alkalmazása nincs jelentős hatással az etinilösztadiol és a levonorgesztrel plazmaexpozíciójára.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Általános toxikológia

Patkányoknál és egereknél egyszeri adaggal végzett toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a nintedanib akut toxicitási potenciálja alacsony. Patkányoknál végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során a mellékhatások (például az epiphysis fugák megvastagodása, a metszőfogak elváltozásai) többnyire a nintedanib hatásmechanizmusával (vagyis a VEGFR-2 gátlásával) álltak összefüggésben. Ezek az elváltozások más VEGFR-2 gátlók alkalmazása kapcsán is ismertek, és a gyógyszercsoportra jellemző hatásoknak tekinthetők.

A hasmenést és hányást csökkent táplálékbevitel kísérte, és nem rágcslókkal végzett toxicitási vizsgálatokban a testtömeg csökkenését figyelték meg.

Patkányoknál, kutyáknál és makákó majmoknál májenzimszint-emelkedés nem volt igazolható. Nem súlyos mellékhatás, például hasmenés következményeként fellépő enyhe fokú májenzimszint-emelkedést csak Rhesus majmoknál figyelték meg.

### Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál a hímek nemzőképességének, valamint a korai embrionális fejlődésnek az implantációig terjedő vizsgálata nem tárt fel a hímek genitális traktusára és a hímek nemzőképességére gyakorolt hatást.

Patkányoknál embriofötális letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg a humán expozíció alatti szinteken, naponta kétszer 200 mg-os ajánlott maximális humán dózis (MRHD) mellett. Az axialis

vázrendszer fejlődésére és a nagyartériák fejlődésére gyakorolt enyhe fokú hatásokat is észleltek szubterápiás dózisok mellett.

Nyulaknál az MRHD körülbelül 8-szorosánál magasabb expozíció mellett embriofötális letalitást figyeltek meg. Az MRHD-nél 4-szer magasabb expozíció mellett az aortaívre és a szívre, valamint az urogenitalis rendszerre, míg az MRHD 3-szorosa mellett az embrionális fejlődés során az axiális vázrendszerre gyakorolt teratogén hatásokat észleltek.

Patkányoknál a radioaktívan jelölt nintedanib és/vagy metabolitjai kis mennyiségben kiválasztódtak az állat tejébe (a beadott dózis  $\leq 0,5\%$ -a).

Genotoxicitási vizsgálatok a nintedanib esetében nem jeleztek mutagén potenciált.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma:

Trigliceridek (közepes lánchosszúságú)

Szilárd zsír

Szójalecitin (E322)

#### Kapszulahéj

Zselatin

Glicerin (85%)

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/alumínium buborékcsoomagolás, egyenként 10 kapszulával.

#### Vargatef 100 mg lágy kapszula

Kiszerelések: 60 vagy 120 kapszula, vagy 120 (2 × 60) kapszulás gyűjtőcsomagolás (2 kartondoboz, egyenként 60 kapszulával, műanyag fóliába csomagolva).

#### Vargatef 150 mg lágy kapszula

Kiszerelés: 60 kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Abban az esetben, ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal bő vízzel kezét kell mosni (lásd 4.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Vargatef 100 mg lágy kapszula

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg lágy kapszula

EU/1/14/954/004

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014.november 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. augusztus 26.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FALTKARTON (100 mg)

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Vargatef 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szóját tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 × 1 lágy kapszula  
120 × 1 lágy kapszula

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vargatef 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ (100 mg - 60 kapszula a gyűjtőcsomagoláshoz - Blue Box nélkül)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vargatef 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szóját tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 × 1 lágy kapszula Gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/954/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vargatef 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ FÓLIA (100 mg - 120 kapszulás gyűjtőcsomagolás - Blue Box-szal)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vargatef 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 120 db (2 db 60 darabos csomag) lágy kapszula.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/954/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vargatef 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**FALTKARTON (150 mg)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vargatef 150 mg lágy kapszula  
nintedanib

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szóját tartalmaz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 × 1 lágy kapszula

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmzás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/954/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Vargatef 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (100 mg)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vargatef 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (logó)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Használat előtt ne nyissa fel.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (150 mg)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Vargatef 150 mg lágy kapszula  
nintedanib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (logó)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Használat előtt ne nyissa fel.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Vargatef 100 mg lágy kapszula nintedanib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Vargatef és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vargatef szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vargatefet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vargatefet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Vargatef és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Vargatef kapszula a nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza. A nintedanib gátolja az új erek kifejlődésében szerepet játszó fehérjék egy csoportját. A rákos sejteknek új erek kifejlődésére van szükségük a tápanyag- és oxigénellátáshoz. Ezen fehérjék működésének gátlásával a nintedanib segíthet gátolni a rákos sejtek növekedését és terjedését.

Ezt a gyógyszert a docetaxel nevű, másik rákgyógyszerrel együtt írják fel a nem kissejtes tüdőrák kezelésére. Olyan felnőtt betegek kezelésére szolgál, akiknél a nem kissejtes tüdőrák egy bizonyos típusa („adenokarcinóma”) áll fenn, és már kaptak egy másik gyógyszerrel végzett daganatgátló kezelést, de a daganatuk újra növekedésnek indult.

#### **2. Tudnivalók a Vargatef szedése előtt**

##### **Ne szedje a Vargatefet**

- a nintedanibbal, mogyoróval, illetve szójával vagy a 6. pontban felsorolt bármely összetevővel szembeni túlérzékenység esetén (lásd 6. pont).

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban, illetve ha véralvadási zavarai vannak vagy voltak korábban, különösen, ha a közelmúltban tüdővérzése volt
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy ha vizeletében emelkedett fehérjeszintet mutattak ki
- ha vérhígító gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont, heparint vagy acetilsalicilsavat) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából. A Vargatef-kezelés a vérzés fokozott kockázatához vezethet
- ha nem régen műtéten esett át, vagy Önnél műtétet terveznek. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért a Vargatef-kezelést műtét esetén általában megszakítják. Kezelőorvosa

- fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését
- ha olyan rákja van, amely ráterjedt az agyra
- ha magas a vérnyomása
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti májműködését, és meghatározhatja, hogy milyen gyorsan alvad a vére. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e a Vargatefet.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése lesz. Fontos a hasmenés kezelése már az első tünetek megjelenésekor (lásd 4. pont);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha láz, hidegrázás, szapora légzés vagy szapora szívverés alakul ki. Ezek fertőzés vagy a vér fertőzésének (szepszis) tünetei lehetnek (lásd 4. pont);
- ha erős hasi fájdalmat észlel, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek;
- ha az alábbi tünetek közül egyszerre többet, vagy azok mindegyikét tapasztalja: hirtelen fellépő, súlyos hasi fájdalom vagy görcs, piros vér a székletében, hasmenés vagy székrekedés, hányinger és hányás, mivel ezek a csökkent véráramlás miatt kialakult bélgyulladás („iszkémiás vastagbélgyulladás”) tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalmat, duzzanatot, vörösséget, melegséget észlel, vagy mellkasi fájdalmat és légzési nehézséget tapasztal, mivel ezek a vénák egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek
- ha bármilyen nagyobb vérzése van;
- ha mellkasi nyomást vagy fájdalmat érez, elsősorban a bal oldalon, illetve a nyakban, állban, vállban vagy karban, vagy ha gyors szívverést, légszomjat, hányingert, hányást tapasztal, mivel ezek a szívinfarktus tünetei lehetnek
- ha az esetleg fellépő bármely mellékhatás (lásd 4. pont) súlyossá válik.

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszert gyermekek és serdülők tüdőrákjának (angol betűszóval: NSCLC) kezelésére nem vizsgálták, ezért gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

### **Egyéb gyógyszerek és a Vargatef**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Ez a gyógyszer kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a Vargatef hatóanyagának, a nintedanibnak a vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont):

- ketokonazol (gombafertőzések kezelésre szolgál);
- eritromicin (bakteriális fertőzések kezelésre szolgál).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal a Vargatef hatékonyságának csökkenéséhez vezethetnek:

- Rifampicin (tuberkulózis kezelésére szolgáló antibiotikum);
- Karbamazepin, fenitoin (görcsrohamok kezelésére szolgálnak);
- Lyukaslevelű orbáncfű (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény).

## **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Terhesség

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel árthat a magzatnak és születési rendellenességeket okozhat.

### Fogamzásgátlás

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, a Vargatef-kezelés megkezdésétől, a kezelés alatt, továbbá a kezelés végétől még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Beszélje meg a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszereket kezelőorvosával.

A hányás és/vagy a hasmenés, vagy gyomor-bél rendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át szedett hormonális fogamzásgátlók (például fogamzásgátló tabletták) felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy más típusú, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.

Ha a Vargatef -kezelés alatt teherbe esik, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a gyógyszer bejut-e az anyatejbe és károsíthatja-e az azzal táplált gyermeket. Ezért a nők nem szoptathatnak a Vargatef-kezelés alatt.

## **Termékenység**

A gyógyszer emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Vargatef kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

## **A Vargatef szóját tartalmaz**

A kapszula szójalecitint tartalmaz. Ne alkalmazza a gyógyszert, ha allergiás a földimogyoróra vagy a szójára.

## **3. Hogyan kell szedni a Vargatefet?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne vegye be a Vargatefet ugyanazon a napon, amikor a docetaxel kemoterápiát kapja.

A kapszulákat egészben, vízzel nyelje le, és ne rágja szét őket. A kapszulát étel fogyasztása mellett javasolt bevenni, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után.

Ne nyissa fel, illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont).

A készítmény ajánlott adagja napi négy kapszula (ez összesen 400 mg nintedanib naponta). Ne szedjen ennél többet.

Ezt a napi adagot kétfelé kell osztani, két kapszulás adagokra, körülbelül 12 órás különbséggel, például két kapszula reggel és két kapszula este. A két adagot minden nap nagyjából azonos időpontban vegye be. A gyógyszert így szedve biztosítva lesz, hogy a nintedanib folyamatosan, állandó mennyiségben legyen jelen a szervezetében.

### **Dóziscsökkentés**

Ha szervezete nem viseli jól a napi 400 mg-os ajánlott adagot a mellékhatások miatt (lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa csökkentheti a Vargatef napi adagját. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosával előzőleg megbeszélte volna.

Kezelőorvosa csökkentheti az Ön számára ajánlott adagot 300 mg-ra (2 db 150 mg-os kapszula). Ebben az esetben kezelőorvosa a Vargatef 150 mg lágy kapszulát fogja felírni az Ön kezeléséhez.

Szükség esetén kezelőorvosa tovább csökkentheti a napi adagját 200 mg-ra (2 db 100 mg-os kapszula). Önnek megfelelő erősségű kapszulát ír fel a kezelőorvosa ilyen esetben is..

Mindkét esetben a megfelelő erősségű kapszulából naponta kétszer vegyen be körülbelül 12 órás különbséggel, étkezés közben (például reggel és este), nagyjából ugyanabban a napszakban.

Amennyiben kezelőorvosa leállította a docetaxel kemoterápiát, folytatnia kell a Vargatef szedését minden nap, naponta kétszer.

### **Ha az előírtnál több Vargatefet vett be**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Ha elfelejtette bevenni a Vargatefet**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a Vargatef közvetkező adagját, amikor az esedékessé válik, és a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt adagot alkalmazza.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Vargatef szedését**

Ne hagyja abba a Vargatef szedését anélkül, hogy kezelőorvosával előzőleg megbeszélte volna. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendel Önnek. Ha nem szedi a gyógyszert a kezelőorvosa által rendeltek szerint, lehet, hogy nem hat megfelelően ez a rák elleni kezelés.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészt.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél a Vargatef-kezelés alatt:

- **Hasmenés** (*nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet*)

A hasmenés folyadékvesztéshez és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) veszteséhez vezethet a szervezetben. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Az orvosa értesítése után amint lehet, kezdjen el megfelelő, hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

- **Lázás neutropénia és vérmérgezés (szepszis)** (*gyakori, 10-ből 1 beteget érinthet*)

A Vargatef-kezelés csökkent fehérvérsejtszámhoz (*neutropéniához*) vezethet. Ezek a sejtek fontosak a szervezet baktériumok, illetve gombák elleni védekezéséhez. A neutropénia következtében láz (*lázás neutropénia*) és a vér fertőzése (*szepszis*) léphet fel. Ha láz, hidegrázás, szapora légzés vagy szapora szívverés alakul ki Önnél, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Vargatef-kezelés során kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja vérképét, és vizsgálni fogja Önnél a fertőzés tüneteinek – például gyulladás, láz vagy fáradtság – fennállását.

A gyógyszer szedése során a következő mellékhatásokat figyelték meg:

*Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)*

- hasmenés – lásd fent
- a kéz és lábujjakban érzett fájdalom, zsibbadás és/vagy bizsergés (*perifériás neuropátia*);
- hányinger
- hányás
- gyomor- (hasi) fájdalom
- vérzés
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (*neutropénia*)
- a tápcsatornát bélelő nyálkahártya gyulladása, például sebek és fekélyek a szájban (*mukozitisz, beleértve a sztomatitist*)
- kiütés
- csökkent étvágy
- az elektrolitegyensúly felborulása
- emelkedett májenzimértékek (glutamát-piruvát transzamináz (GPT), glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), alkalikus foszfatáz szintje) a vérben, amelyek vérvizsgálattal állapíthatók meg
- hajhullás (alopécia).

*Gyakori mellékhatások (10-ből 1 beteget érinthet)*

- vérmérgezés (*szepszis*) – lásd fent
- a fehérvérsejtek számának csökkenése láz mellett (*lázos neutropénia*)
- véralvadékok képződése a vénákban (*vénás tromboembólia*), főleg a láb vénáiban (a tünetek közé tartozik a fájdalom, vörösség, duzzanat, melegség érzete a végtagban). A véralvadékok a vérereken keresztül a tüdőbe juthatnak, mellkasi fájdalmat és légzési nehézséget okozva (ha ezek közül bármelyik tünetet észleli, azonnal forduljon orvoshoz)
- magas vérnyomás (*hipertónia*)
- folyadékvesztés (*dehidráció*)
- tályogok
- alacsony vérlemezkeszám (*trombocitopénia*)
- sárgaság (magas bilirubinszint – *hiperbilirubinémia*)
- emelkedett májenzimértékek (gamma-glutamil-transzferáz) a vérben, amelyek vérvizsgálattal állapíthatók meg
- testtömegcsökkenés
- viszketés
- fejfájás
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (*proteinuria*).

*Nem gyakori mellékhatások (100-ból 1 beteget érinthet)*

- a bélfal átlukadása (*gastrointesztinális perforáció*)
- súlyos májbetegségek
- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*)
- szívinfarktus
- veseelégtelenség

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*

- vastagbélgyulladás
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.



## 5. Hogyan kell a Vargatefet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a fólia- és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Vargatef?

A hatóanyag a nintedanib. 100 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában).

Segédanyagok:

*Kapszula tartalma:* Közepes szénláncú trigliceridek, keményített zsír, szójalecitin (E322)

*Kapszulahéj:* Zselatin, glicerin (85 %), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)

### Milyen a Vargatef külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vargatef 100 mg lágy kapszula (kapszula) barack színű, átlátszatlan, hosszúkás kapszula (körülbelül 16 × 6 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim cég logójával és a „100”-as számmal jelölve.

A Vargatef 100 mg lágy kapszula háromféle kiszerezésben érhető el:

- Egy doboz 60 kapszulát tartalmaz (6 alumínium buboréksomagolást, egyenként 10 kapszulával).
- Egy doboz 120 kapszulát tartalmaz (12 alumínium buboréksomagolást, egyenként 10 kapszulával).
- Gyűjtőcsomagolás 120 kapszulával (2 kartondoboz, egyenként 60 kapszulával műanyag fóliába csomagolva).

A Vargatef 100 mg lágy kapszulának nem feltétlenül mindegyik kiszerezése kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Németország

### Gyártó

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Németország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**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 București  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Vargatef 150 mg lágy kapszula nintedanib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Vargatef és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vargatef szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vargatefet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vargatefet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Vargatef és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Vargatef kapszula a nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza. A nintedanib gátolja az új erek kifejlődésében szerepet játszó fehérjék csoportját. A rákos sejteknek új erek kifejlődésére van szükségük a tápanyag- és oxigénellátáshoz. Ezen fehérjék működésének gátlásával a nintedanib segíthet gátolni a rákos sejtek növekedését és terjedését.

Ezt a gyógyszert a docetaxel nevű, másik rákgyógyszerrel együtt írják fel a nem kissejtes tüdőrák kezelésére. Olyan felnőtt betegek kezelésére szolgál, akiknél a nem kissejtes tüdőrák egy bizonyos típusa („adenokarcinóma”) áll fenn, és már kaptak egy másik gyógyszerrel végzett daganatgátló kezelést, de a daganatuk újra növekedésnek indult.

#### **2. Tudnivalók a Vargatef szedése előtt**

##### **Ne szedje a Vargatefet**

- a nintedanibbal, mogyoróval, illetve szójával vagy a 6. pontban felsorolt bármely összetevővel szembeni túlérzékenység esetén (lásd 6. pont).

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban, illetve ha véralvadási zavarai vannak vagy voltak korábban, különösen, ha a közelmúltban tüdővérzése volt
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy ha vizeletében emelkedett fehérjeszintet mutattak ki
- ha vérhígító gyógyszereket (például warfarin, fenprokumont, heparint vagy acetilszalicilsavat) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából. A Vargatef-kezelés a vérzés fokozott kockázatához vezethet
- ha nem régen műtéten esett át, vagy Önnél műtétet terveznek. A nintedanib befolyásolhatja a

sebgyógyulást. Ezért a Vargatef-kezelést műtét esetén általában megszakítják. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését ;

- ha olyan rákja van, amely ráterjedt az agyra
- ha magas a vérnyomása
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti májműködését, és meghatározhatja, hogy milyen gyorsan alvad a vére. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e a Vargatefet.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése lesz. Fontos a hasmenés kezelése már az első tünetek megjelenésekor (lásd 4. pont)
- ha hány, vagy hányingere van
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek
- ha láz, hidegrázás, szapora légzés vagy szapora szívverés alakul ki. Ezek fertőzés vagy a vér fertőzésének (szepszis) tünetei lehetnek (lásd 4. pont);
- ha erős hasi fájdalmat észlel, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek
- ha az alábbi tünetek közül egyszerre többet, vagy azok mindegyikét tapasztalja: hirtelen fellépő, súlyos hasi fájdalom vagy görcs, piros vér a székletében, hasmenés vagy székrekedés, hányinger és hányás, mivel ezek a csökkent véráramlás miatt kialakult bélgyulladás („iszkémiás vastagbélgyulladás”) tünetei lehetnek
- ha valamelyik végtagjában fájdalmat, duzzanatot, vörösséget, melegséget észlel, vagy mellkasi fájdalmat és légzési nehézséget tapasztal, mivel ezek a vénák egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek
- ha bármilyen nagyobb vérzése van
- ha mellkasi nyomást vagy fájdalmat érez, elsősorban a bal oldalon, illetve a nyakban, állban, vállban vagy karban, vagy ha gyors szívverést, légszomjat, hányingert, hányást tapasztal, mivel ezek a szívinfarktus tünetei lehetnek
- ha az esetleg fellépő bármely mellékhatás (lásd 4. pont) súlyossá válik

### **Gyermekek és serdülők**

Ezt a gyógyszert gyermekek és serdülők tüdőrákjának (angol betűszóval: NSCLC) kezelésére nem vizsgálták, ezért gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

### **Egyéb gyógyszerek és a Vargatef**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Ez a gyógyszer kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a Vargatef hatóanyagának, a nintedanibnak a vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont).

- ketokonazol (gombafertőzések kezelésre szolgál)
- eritromicin (bakteriális fertőzések kezelésre szolgál)

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal a Vargatef hatékonyságának csökkenéséhez vezethetnek:

- Rifampicin (tuberkulózis kezelésére szolgáló antibiotikum)
- Karbamazepin, fenitoin (görcsrohamok kezelésére szolgálnak)
- Lyukaslevelű orbáncfű (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény)

## **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Terhesség

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel árthat a magzatnak és születési rendellenességeket okozhat.

### Fogamzásgátlás

Azoknak a nőknek, akik teherbe eshetnek, a Vargatef-kezelés megkezdésétől, a kezelés alatt, továbbá a kezelés végétől még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Beszélje meg a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszereket kezelőorvosával.

A hányás és/vagy a hasmenés, vagy más gyomor-bél rendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át szedett hormonális fogamzásgátlók (például fogamzásgátló tabletták) felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy más típusú, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.

Ha a Vargatef-kezelés alatt teherbe esik, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a gyógyszer bejut-e az anyatejbe és károsíthatja-e az azzal táplált gyermeket. Ezért a nők nem szoptathatnak a Vargatef-kezelés alatt.

## **Termékenység**

A gyógyszer emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Vargatef kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

## **A Vargatef szóját tartalmaz**

A kapszula szójalecitint tartalmaz. Ne alkalmazza a gyógyszert, ha allergiás a földimogyoróra vagy a szójára.

## **3. Hogyan kell szedni a Vargatefet?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne vegye be a Vargatefet a docetaxel kemoterápia napján.

A kapszulákat egészben, vízzel nyelje le, és ne rágja szét őket. A kapszulát étel fogyasztása mellett javasolt bevenni, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után.

Ne nyissa fel, illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont).

A készítmény ajánlott adagja napi két kapszula (ez összesen 300 mg nintedanib naponta). Ne szedjen ennél az adagnál többet.

Ezt a napi adagot kétfelé kell osztani, kétszer egy kapszulára körülbelül 12 órás különbséggel, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. A két adagot minden nap nagyjából azonos időpontban vegye be. A gyógyszert így módon szedve biztosítva lesz, hogy a nintedanib folyamatosan, állandó mennyiségben legyen jelen a szervezetében.

### **Dóziscsökkentés**

Ha szervezete nem viseli jól a napi 300 mg-os ajánlott adagot a mellékhatások miatt (lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa csökkentheti az Önnek ajánlott Vargatef napi adagot napi 200 mg-ra (2 db100 mg-os kapszula). Ebben az esetben kezelőorvosa a Vargatef 100 mg lágy kapszulát fogja felírni az Ön kezeléséhez.

Ebből az erősségű kapszulából naponta kétszer egy kapszulát vegyen be körülbelül 12 órás különbséggel, étkezés közben (például reggel és este), nagyjából ugyanabban a napszakban.

Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosával előzőleg megbeszélte volna.

Amennyiben kezelőorvosa leállította a docetaxel kemoterápiát, folytatnia kell a Vargatef szedését minden nap, naponta kétszer.

### **Ha az előírtnál több Vargatefet vett be**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

### **Ha elfelejtette bevenni a Vargatefet**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a Vargatef közvetkező adagját, amikor az esedékessé válik, és a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt adagot alkalmazza.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Vargatef szedését**

Ne hagyja abba a Vargatef szedését anélkül, hogy kezelőorvosával előzőleg megbeszélte volna. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnek. Ha nem szedi a gyógyszert a kezelőorvosa által rendelték szerint, lehet, hogy nem hat megfelelően ez a rák ellenes kezelés.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél a Vargatef-kezelés alatt:

- **Hasmenés** (*nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet*)

A hasmenés folyadékvesztéshez és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) veszteséhez vezethet a szervezetben. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. A kezelőorvosa értesítése után amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

- **Lázás neutropénia és vérmérgezés (szepszis)** (*gyakori, 10-ből 1 beteget érinthet*)

A Vargatef-kezelés csökkent fehérvérsejtszámhoz (*neutropéniához*) vezethet, ezek a sejtek fontosak a szervezet baktériumok, illetve gombák elleni védekezéséhez. A neutropénia következtében láz (*lázás neutropénia*) és a vér fertőzése (*szepszis*) léphet fel. Ha láz, hidegrázás, szapora légzés vagy szapora szívverés alakul ki Önnél, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Vargatef-kezelés során kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja vérképét, és vizsgálni fogja Önnél a fertőzés tüneteinek – például gyulladás, láz vagy fáradtság – fennállását.

A gyógyszer szedése során a következő mellékhatásokat figyelték meg:

*Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):*

- hasmenés – lásd fent
- a kéz és lábujjakban érzett fájdalom, zsibbadás és/vagy bizsergés (*perifériás neuropátia*)



- hányinger
- hányás
- gyomor (hasi) fájdalom
- vérzés
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (*neutropénia*)
- az tápcsatornát bélelő nyálkahártya gyulladása, például sebek és fekélyek a szájban (*mukozitisz, beleértve a sztomatitist*)
- kiütés
- csökkent étvágy
- az elektrolitegyensúly felborulása
- emelkedett májenzimértékek (glutamát-piruvát transzamináz (GPT), glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), alkalikus foszfatáz szintje) a vérben, amelyek vérvizsgálattal állapíthatók meg
- hajhullás (alopécia).

*Gyakori mellékhatások (10-ből 1 beteget érinthet)*

- vérmérgezés (*szepszis*) – lásd fent
- a fehérvérsejtek számának csökkenése láz mellett (*lázás neutropénia*)
- véralvadékok képződése a vénákban (*vénás tromboembólia*), főleg a láb vénáiban (a tünetek közé tartozik a fájdalom, vörösség, duzzanat, melegség érzete a végtagban). A véralvadékok a véreken keresztül a tüdőbe juthatnak, mellkasi fájdalmat és légzési nehézséget okozva (ha ezek közül bármelyik tünetet észleli, azonnal forduljon orvoshoz)
- magas vérnyomás (*hipertónia*)
- folyadékvesztés (*dehidráció*)
- tályogok
- alacsony vérlemezkeszám (*trombocitopénia*)
- sárgaság (magas bilirubinszint – *hiperbilirubinémia*)
- emelkedett májenzimértékek (gamma-glutamil-transzferáz) a vérben, amelyek vérvizsgálattal állapíthatók meg
- testtömegcsökkenés
- viszketés
- fejfájás
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (*proteinuria*).

*Nem gyakori mellékhatások (100-ból 1 beteget érinthet)*

- a bélfal átlyukadása (*gastrointesztinális perforáció*)
- súlyos májbetegségek
- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*)
- szívinfarktus
- veseelégtelenség

*Nem ismert (az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*

- vastagbélgyulladás
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio)

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Vargatefet tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buborékcsoomagolás kinyílt, vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Vargatef?**

A hatóanyag a nintedanib. 150 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában).

Segédanyagok:

*Kapszula tartalma:* Közepes szénláncú trigliceridek, keményített zsír, szójalecitin (E322)

*Kapszulahéj:* Zselatin, glicerin (85 %), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)

### **Milyen a Vargatef külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Vargatef 150 mg lágy kapszula (kapszula) barna színű, átlátszatlan, hosszúkás kapszula (körülbelül 18 × 7 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim vállalat logójával és a „150”-es számmal jelölve.

Egy doboz 60 kapszulát tartalmaz (6 alumínium buborékcsoomagolást, egyenként 10 kapszulával).

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Németország

### **Gyártó**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Németország

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**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 București  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.