

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Vargatef 100 mg mjúk hylki

Vargatef 150 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Vargatef 100 mg mjúk hylki

Hvert mjúkt hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 1,2 mg af sojalesítíni.

Vargatef 150 mg mjúk hylki

Hvert mjúkt hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 1,8 mg af sojalesítíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki (hylki).

Vargatef 100 mg mjúk hylki

Ferskjulit, ógegnsæ, aflöng, mjúk gelatínhylki (u.þ.b. 16 x 6 mm), merkt með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og „100“ á annarri hliðinni.

Vargatef 150 mg mjúk hylki

Brúnt, ógegnsætt, aflangt, mjúkt gelatínhylki (u.þ.b. 18 x 7 mm), merkt með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og „150“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vargatef er ætlað til notkunar samhliða docetaxeli til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein með meinvörpum eða endurtekið staðbundið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) þar sem vefjagerðin er kirtilkrabbamein, eftir fyrstu línu krabbameinsmeðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja ætti að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Vargatef.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af nintedanibi er 200 mg tvisvar á dag með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili á dögum 2 til 21 í staðlaðri 21 dags meðferðarlotu með docetaxeli.

Ekki má taka Vargatef á sama degi og docetaxel er gefið í krabbameinslyfjameðferð (= dagur 1). Ef gleymist að taka skammt af nintedanibi skal taka ráðlagðan skammt á næsta tíma samkvæmt áætlun. Ekki má auka einstaka daglega skammta af nintedanibi umfram ráðlagðan skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka. Ekki má fara umfram ráðlagðan hámarksskammt sem er 400 mg á dag.

Sjúklingar mega halda áfram meðferð með nintedanibi eftir að meðferð með docetaxel lýkur, svo lengi sem klínískur ávinningur sést eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir docetaxel fyrir upplýsingar um skammta, lyfjagjöf og aðlögun skammta docetaxels.

Skammtaaðlögun

Fyrsta úrræði fyrir meðhöndlun aukaverkana (sjá Töflur 1 og 2) ætti að vera að gera tímabundið hlé á meðferð með nintedanibi þar til aukaverkunin hefur náð því stigi að meðferðin geti haldið áfram (1. stigi eða grunnlínugildi).

Hefja má meðferð með nintedanibi aftur að nýju með lægri skammti. Ráðlagt er að aðlaga skammta í 100 mg þrepum fyrir hvern dag (t.d. 50 mg minnkun eftir hvern skammt) og í samræmi við öryggi og þol einstaklingsins, eins og lýst er í töflu 1 og töflu 2.

Ef aukaverkanir eru áfram til staðar, t.d. ef sjúklingur þolir ekki 100 mg tvisvar á dag, skal hætta meðferð með Vargatef fyrir fullt og allt. Ef sértækar hækkunarverðar á gildum aspartatamínótransferasa (AST) / alanínamínótransferasa (ALT) upp að > 3 x eðlilegum efri mörkum samhliða hækkun á bílirúbíns upp að ≥ 2 x eðlilegum efri mörkum og alkalískum fosfatasa (ALKP) < 2 x eðlilegum efri mörkum (sjá töflu 2) skal gera hlé á meðferð með Vargatef. Finnist ekki önnur orsök skal hætta meðferð með Vargatef fyrir fullt og allt (sjá einnig kafla 4.4).

Tafla 1: Ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Vargatef (nintedanib) í tilfalli niðurgangs, uppkasta og annarra aukaverkana sem ekki tengjast blóði eða sem tengjast blóði

CTCAE* aukaverkun	Skammtaaðlögun
Niðurgangur ≥ 2 . stig, í meira en 7 daga samfleytt þrátt fyrir meðferð við niðurgangi EDA	Eftir að hlé hefur verið gert á meðferðinni og bati hefur náðst að 1. stigi eða grunnlínu skal minnka skammtinn úr 200 mg tvisvar á dag í 150 mg tvisvar á dag og, ef talið er nauðsynlegt, að minnka skammtinn í annað sinn, úr 150 mg tvisvar á dag í 100 mg tvisvar á dag.
Niðurgangur ≥ 3 . stig, þrátt fyrir meðferð við niðurgangi	
Uppköst ≥ 2 . stig OG/EDA Ógleði ≥ 3 . stig þrátt fyrir uppsölustillandi lyf	
Aðrar ≥ 3 . stigs aukaverkanir sem ekki tengjast blóði eða sem tengjast blóði	

* CTCAE: Aukaverkanaviðmið bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tafla 2: Ráðlögð skammtaaðlögun fyrir Vargatef (nintedanib) í tilfalli hækkunar á AST og/eða ALT og bílirúbíni

Hækkunar á AST/ALT og bílirúbín	Skammtaaðlögun
Hækkunar á gildum AST og/eða ALT upp að > 2,5 x eðlilegum efri mörkum samhliða hækkun á heildarbílirúbíni upp að > 1,5 x eðlilegum efri mörkum EDA Hækkunar á gildum AST og/eða ALT upp að > 5 x eðlilegum efri mörkum	Eftir að hlé hefur verið gert á meðferðinni og gildi transamínasa eru $\leq 2,5$ x eðlileg efri mörk auk þess sem bílirúbín hefur náð eðlilegu gildi skal minnka skammtinn úr 200 mg tvisvar á dag í 150 mg tvisvar á dag og, ef talið er nauðsynlegt að minnka skammtinn í annað sinn, úr 150 mg tvisvar á dag í 100 mg tvisvar á dag.
Hækkunar á gildum AST og/eða ALT upp að > 3 x eðlilegum efri mörkum samhliða aukningu á heildarbílirúbíni upp að > 2 x eðlilegum efri mörkum og ALKP < 2 x eðlilegum efri mörkum	Finnist ekki önnur orsök skal hætta meðferð með Vargatef fyrir fullt og allt.

AST: Aspartatamínótransferasi; ALT: Alanínamínótransferasi

ALKP: Alkalískur fosfatasi;

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Vargatef hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára.

Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri)

Ekki sást neinn heildarmunur á öryggi og verkun hjá öldruðum sjúklingum.

Í lykilorannsókn 1199.13 voru 85 sjúklingar (12,9 % sjúklinga með vefjagerð kirtilkrabbameins) 70 ára eða eldri (miðgildi aldurs: 72 ár, aldursbil: 70 til 80 ár) (sjá kafla 5.1).

Ekki er þörf á að aðlaga upphafsskammt hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Kynþáttur og líkamsþyngd

Á grundvelli þýðisgreininga á lyfjahvörfum er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta Vargatef fyrirfram (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi fyrir einstaklinga af svarta kynstofninum.

Skert nýrnastarfsemi

Minna en 1% af stökum skammti af nintedanibi skilst út um nýra (sjá kafla 5.2). Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Öryggi, verkun og lyfjahvörf nintedanibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Nintedanib skilst aðallega út með galli/hægðum (> 90%). Útsetning jókst hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A, Child Pugh B; sjá kafla 5.2). Á grundvelli klínískra upplýsinga þarf ekki að aðlaga upphafsskammt handa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A). Takmarkaðar öryggisupplýsingar sem liggja fyrir um 9 sjúklinga með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) nægja ekki til að segja fyrir um einkenni þessa sjúklingahóps. Öryggi, verkun og lyfjahvörf nintedanibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C). Meðferð með Vargatef er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með miðlungsmikið og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagiöf

Kyngja verður Vargatef hylkjum í heilu lagi með vatni og helst með mat. Ekki má tyggja hylkin. Ekki má opna eða mylja hylkið (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir nintedanibi, fyrir jarðhnetum eða soja, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meltingarfæri

Sú aukaverkun tengd meltingarfærum sem oftast var tilkynnt um og kom fram í nánum tengslum við gjöf docetaxels var niðurgangur (sjá kafla 4.8). Í klínísku rannsókninni LUME-Lung 1 (sjá kafla 5.1) var meirihluti sjúklinga með vægan til meðalmikinn niðurgang. Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik niðurgangs sem leiddu til vökvaskorts og truflana á blóðsöltum við notkun nintedanibs eftir markaðssetningu. Um leið og vart verður við fyrstu merki um niðurgang skal meðhöndla með því að veita næga vökvun og stoppandi lyf, s.s. lóperamíð og nauðsynlegt gæti verið að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Vargatef (sjá kafla 4.2).

Af aukaverkunum tengdum meltingarvegi var oft tilkynnt um ógleði og uppköst, oftast væg eða miðlungsalvarleg (sjá kafla 4.8). Nauðsynlegt gæti verið að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Vargatef (sjá kafla 4.2) þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð. Stuðningsmeðferð við ógleði og uppköstum getur verið með uppsölustillandi lyfjum, t.d. sykursterum, andhistamínnum eða 5-HT3 viðtakablokkum og nægri vökvun.

Ef vessaþurrð verður þarf að gefa sölt og vökva. Fylgjast skal með gildum salta í blóðvökva ef aukaverkanir koma fram í meltingarvegi sem gefa tilefni til þess. Nauðsynlegt gæti verið að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Vargatef (sjá kafla 4.2).

Daufkyrningafæð og sýklasótt

Tíðni daufkyrningafæðar ≥ 3 . stigs á CTCAE-kvarðanum var hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Vargatef samhliða docetaxeli samanborið við meðferð með docetaxeli einu og sér.

Aðrir kvillar hafa komið fram í kjölfarið, svo sem sýklasótt og daufkyrningafæð með hita (þ.m.t. banvæn tilvik).

Fylgjast skal með blóðkornatalningu meðan á meðferð stendur, sérstaklega við samsetta meðferð með docetaxeli. Fylgjast skal oft með heildarblóðkornatalningu við upphaf hverrar meðferðarlotu og við lægstu talningu hjá sjúklingum sem fá meðferð með nintedanibi samhliða docetaxeli og samkvæmt klínískum ábendingum eftir gjöf síðustu samsettu lotunnar.

Lifrarstarfsemi

Á grundvelli aukinnar útsetningar getur hætta á aukaverkunum aukist hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A; sjá kafla 4.2 og 5.2). Takmarkaðar öryggisupplýsingar liggja fyrir um 9 sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein og miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B). Þrátt fyrir að niðurstöður varðandi öryggi hafi ekki verið óvæntar fyrir þessa sjúklinga nægja gögnin ekki til að mæla megj með meðferð sjúklinga með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Verkun nintedanibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B). Öryggi, verkun og lyfjahvörf nintedanibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C). Meðferð með Vargatef er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með miðlungsmikið eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Lifrarskemmdir af völdum lyfja hafa komið fram við meðferð með nintedanibi, þ.m.t. alvarlegar lifrarskemmdir sem leiddu til dauða. Hækkun lifrarsíma (ALT, AST, ALKP, gamma-glútamýl transferasa (GGT)) og bílirúbíns gengu til baka í meirihluta tilfella þegar skammtur var minnkaður eða hlé var gert á meðferðinni.

Rannsaka skal gildi transamínasa, ALKP og bílirúbíns áður en samsett meðferð með Vargatef og docetaxeli er hafin. Fylgjast skal með gildunum í samræmi við klínískar ábendingar eða reglulega meðan á meðferð stendur, t.d. í upphafi hverrar meðferðarlotu í samsettri meðferð með docetaxeli og mánaðarlega ef haldið er áfram að nota Vargatef í einlyfjameðferð eftir að hætt er að nota docetaxel.

Mælist hækkunar á lifrarentímum sem hafa þýðingu gæti þurft að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Vargatef (sjá kafla 4.2). Kanna skal aðrar orsakir fyrir hækkun lifrarentíma og grípa til viðeigandi aðgerða eftir þörfum. Ef sértækar breytingar verða á lifrargildum (AST/ALT > 3 x eðlileg efri mörk; bílirúbín ≥ 2 x eðlileg efri mörk og ALKP < 2 x eðlileg efri mörk) skal gera hlé á meðferð með Vargatef. Finnist ekki önnur orsök skal hætta meðferð með Vargatef fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar sem eru léttir (< 65 kg), af asískum uppruna eða kvenkyns eru í aukinni hættu á hækkun lifrarentíma. Útsetning fyrir nintedaníbi jókst í línulegu sambandi við aldur sjúklings, sem einnig getur aukið hættu á hækkunum gildum lifrarentíma (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum með þessa áhættuþætti.

Nýrnastarfsemi

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi/nýrnabilunar við notkun nintedaníbs, sem í sumum tilvikum reyndist banvæn (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð með nintedaníbi stendur, einkum sjúklingum með áhættuþætti tengda skertri nýrnastarfsemi/nýrnabilun. Ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi/nýrnabilun skal íhuga að aðlaga meðferðina (sjá kafla 4.2 Skammtaaðlögun).

Blæðing

Hömlun á vaxtarþáttarviðtaka æðapels (VEGFR) gæti haft í för með sér aukna hættu á blæðingu. Í klínísku rannsókninni með Vargatef (LUME-Lung 1; sjá kafla 5.1) var tíðni blæðinga sambærileg á milli meðferðarhópanna (sjá kafla 4.8). Vægar eða miðlungsmiklar blóðnasir voru algengasta blæðingartilvikið. Meirihluti banvænna blæðinga tengdist æxlum. Ekki var ójafnvægi í blæðingum í öndunarferum eða banvænum blæðingum og ekki var tilkynnt um neinar heilablæðingar.

Sjúklingar með nýlega lungnablæðingu (> 2,5 ml af rauðu blóði) og sjúklingar með miðlægt æxli með staðfestingu með myndgreiningu á því að það hafi borist í mikilvægar blóðæðar eða staðfestingu með myndgreiningu á holu- eða drepmyndandi æxlum, voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Þess vegna er ekki ráðlagt að meðhöndla slíka sjúklinga með Vargatef.

Tilkynnt hefur verið um blæðingartilvik, ekki alvarleg og alvarleg sem sum voru banvæn, eftir markaðssetningu lyfsins, að meðtöldum sjúklingum sem nota segavarnarlyf eða önnur lyf sem geta valdið blæðingu og þeim sem nota þau ekki (fyrir upplýsingar úr klínískum rannsóknum sjá kaflann „Segavarnarlyf“ hér fyrir neðan). Ef um blæðingu er að ræða skal íhuga að aðlaga skammta, gera hlé á meðferð eða hætta meðferð á grundvelli klínísku mats (sjá kafla 4.2). Blæðingartilvik eftir markaðssetningu eru meðal annars, en takmarkast ekki við, blæðingar í meltingarvegi, öndunarvegi og miðtaugakerfi, en algengast eru blæðingar í öndunarvegi.

Segavarnarlyf

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum um sjúklinga með arfgenga blæðingarhneigð eða sjúklinga sem fá fullan skammt af segavarnarlyfi áður en meðferð hefst með Vargatef (fyrir reynslu eftir markaðssetningu, sjá kaflann „Blæðing“ hér fyrir ofan). Ekki sást aukning á tíðni blæðinga hjá sjúklingum á langvinnri meðferð með lágum skammti af léttu (*low molecular*) heparíni eða asetýlsalisýlsýru. Sjúklingar sem fengu segarek meðan á meðferð stóð og sem þurftu segavarnarlyf fengu að halda áfram meðferð með Vargatef og sýndu ekki aukna tíðni blæðingartilvika. Fylgjast skal reglulega með breytingum á prótrombín tíma, INR og klínískum blæðingum hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf samhliða, svo sem warfarín eða phenprocoumon (K-vítamín hemill).

Meinvörp í heila

Stöðug meinvörp í heila

Ekki sást aukin tíðni á heilablæðingu hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið viðunandi meðferð við meinvörpum í heila sem verið höfðu í jafnvægi í ≥ 4 vikur fyrir upphaf meðferðar með Vargatef. Engu að síður verður að fylgjast vandlega með einkennum og merkjum um heilablæðingu hjá slíkum sjúklingum.

Virk meinvörp í heila

Sjúklingar með virk meinvörp í heila voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum og ekki er ráðlagt að veita þeim meðferð með Vargatef.

Bláæðasegarek

Sjúklingar sem nota Vargatef eru í aukinni hættu á að fá bláæðasegarek, þ.m.t. lungnasegarek og segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT). Fylgjast skal náið með segareki hjá sjúklingum. Einkum skal gæta skal varúðar hjá sjúklingum með aðra áhættuþætti segareks. Hætta skal meðferð með Vargatef hjá sjúklingum sem fá lífshættulegt bláæðasegarek.

Slagæðasegarek

Tíðni slagæðasegareks var sambærileg hjá tveimur meðferðarhópum 3. stigs rannsóknar 1199.13 (LUME-Lung 1). Sjúklingar með sögu um nýlegt hjartadrep eða slag voru útilokaðir frá rannsókninni. Hins vegar sást aukin tíðni tilvika slagæðasegareks hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök (IPF) sem fengu einlyfjameðferð. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með aukna hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, þ.m.t. þeirra sem eru með kransæðasjúkdóm. Íhuga skal að gera hlé á meðferð sjúklinga sem fá einkenni eða merki um bráða blóðþurrð í hjarta.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Vargatef er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Rof í meltingarvegi og ristilbólga vegna blóðþurrðar

Tíðni rofs í meltingarvegi var sambærileg hjá meðferðarhópum klínísku rannsóknarinnar. Hins vegar gætu sjúklingar sem nota Vargatef verið í aukinni hættu á að fá rof í meltingarvegi vegna verkunarháttar lyfsins. Tilkynnt hefur verið um tilvik rofs í meltingarvegi og ristilbólgu vegna blóðþurrðar eftir markaðssetningu nintedanibs, sem í sumum tilvikum reyndust banvæn. Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem hafa gengist undir skurðaðgerð á kvið eða hafa sögu um nýlegt rof á holu líffæri. Þess vegna skal aðeins hefja meðferð með Vargatef a.m.k. 4 vikum eftir stóra skurðaðgerð. Hætta skal meðferð með Vargatef fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarveg. Hætta skal meðferð með Vargatef hjá sjúklingum sem fá ristilbólgu vegna blóðþurrðar og í undantekningartilvikum má hefja meðferð með Vargatef á ný þegar ristilbólga vegna blóðþurrðar hefur gengið til baka að fullu og ítarlegt mat hefur verið gert á ástandi sjúklings og öðrum áhættuþáttum.

Próteinmiga á nýrungasviði (nephrotic range proteinuria)

Tilkynnt hefur verið um mjög fá tilvik próteinmigu á nýrungasviði eftir markaðssetningu lyfsins. Vefjafræðilegar niðurstöður í einstökum tilvikum voru í samræmi við gaukslmáæðakvilla með eða án nýrnasega. Einkenni hafa gengið til baka eftir að meðferð með Vargatef var hætt. Íhuga skal að gera hlé á meðferð sjúklinga sem fá einkenni eða merki um nýrungeheilkenni.

Vandi við sárgræðslu

Vegna verkunarháttar nintedanibs gæti lyfið skert græðingu sára. Ekki sást aukin tíðni skertrar sárgræðslu í LUME-Lung 1 rannsókninni. Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif nintedanibs á sárgræðslu. Þess vegna skal á grundvelli klínísku mats á því hvort græðsla sára sé nægjanleg aðeins hefja meðferð með Vargatef, eða halda henni áfram á ný ef gera þurfti hlé á meðferð vegna aðgerðar.

Áhrif á QT-bil

Engin lenging á QT-bili sást fyrir nintedanib í klínísku rannsókninni (sjá kafla 5.1). Þar sem vitað er að margir aðrir týrosínkínásahemlar hafa áhrif á QT-bil skal gæta varúðar við gjöf nintedanibs til sjúklinga sem gætu þróað með sér lengingu QTc-bils.

Ofnæmisviðbrögð

Vitað er að matvæli úr sojaafurðum valda ofnæmisviðbrögðum hjá fólki með sojaofnæmi, þar á meðal alvarlegu bráðafnæmi. Sjúklingar sem hafa ofnæmi fyrir jarðhnetupróteinum eru í aukinni hættu á að fá alvarleg ofnæmisviðbrögð við sojaafurðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Í rannsókn 1199.13 (LUME-Lung 1) var tíðni alvarlegra aukaverkana hærrí hjá sjúklingum sem fengu nintedanib ásamt docetaxeli og voru undir 50 kg að þyngd miðað við þá sem voru ≥ 50 kg; hins vegar var lítill fjöldi sjúklinga undir 50 kg að þyngd. Því er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingum sem vega < 50 kg.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

P-glúkóprótein (P-gp)

Nintedanib er hvarfefni P-gp (sjá kafla 5.2). Samhliðagjöf með öflugra P-gp hemlinum ketókónazóli jók útsetningu fyrir nintedanibi 1,61-falt samkvæmt AUC og 1,83-falt samkvæmt C_{max} í sérstakri rannsókn á lyfjamilliverkunum. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum með öflugra P-gp virkjanum rífampicíni minnkaði útsetning fyrir nintedanibi niður í 50,3% samkvæmt AUC og niður í 60,3% samkvæmt C_{max} við samhliða gjöf með rífampicíni samanborið við gjöf nintedanibs eins og sér. Gjöf öflugra P-gp hemla (t.d. ketókónazól eða erytrómýsín) samhliða nintedanibi getur aukið útsetningu fyrir nintedanibi. Í slíkum tilvikum skal fylgjast náið með þoli sjúklingsins fyrir nintedanibi. Meðhöndlun aukaverkana kann að krefjast þess að gera þurfi hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Vargatef (sjá kafla 4.2).

Öflugir P-gp virkjar (t.d. rífampicín, karbamazepín, fenýtóín og jóhannesarjurt) geta minnkað útsetningu fyrir nintedanibi. Samhliða gjöf með nintedanibi þarf að íhuga vandlega.

Cýtókróm (CYP)-ensím

Aðeins lítill hluti af umbrotum nintedanibs fór fram með CYP-umbrotsferli. Nintedanib og umbrotsefni þess, óbundni sýruhlutinn BIBF 1202 og glúkúroníð þess, BIBF 1202 glúkúroníð, hömluðu hvorki né virkjuðu CYP-ensím í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Á grundvelli CYP-umbrota eru þess vegna taldar litlar líkur á milliverkunum lyfja og nintedanibs.

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Gjöf nintedanibs samhliða docetaxeli (75 mg/m^2) hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf lyfjanna.

Samhliða gjöf nintedanibs með hormónagetnaðarvörnum til inntöku hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf hormónagetnaðarvarna til inntöku (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir

Nintedanib getur valdið fósturskaða hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að forðast þungun meðan á meðferð með Vargatef stendur og að nota öruggar aðferðir til getnaðarvarnar við upphaf meðferðarinnar, meðan á meðferðinni stendur og í minnst 3 mánuði eftir að síðasti skammtur af Vargatef er tekinn. Nintedanib hefur ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir etínylestradíóli og levónorgestrelí í blóðvökva (sjá kafla 5.2). Verkun hormónagetnaðarvarna til inntöku getur verið skert vegna uppkasta og/eða niðurgangs eða annarra kvilla sem hafa áhrif á frásog. Ráðleggja skal konum sem taka hormónagetnaðarvarnir til inntöku og finna fyrir þessum kvillum að nota aðra mjög örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Vargatef á meðgöngu en forklínískar dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkun virka innihaldsefnisins á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar sem nintedanib gæti einnig valdið

fósturskaða hjá mönnum skal ekki nota það á meðgöngu nema klínískt ástand krefjist meðferðar. Taka skal þungunarpróf áður en meðferð með Vargatef hefst. Kvenkynssjúklingum skal ráðlagt að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þær verða þungaðar meðan á meðferð með Vargatef stendur.

Ef kona verður þunguð á meðan hún tekur Vargatef skal upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fósttrið. Íhuga skal að hætta meðferð með Vargatef.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað nintedanibs og umbrotsefna þess í brjóstamjólk. Forklínískar rannsóknir sýndu að nintedanib og umbrotsefni þess skildust í litlu magni ($\leq 0,5\%$ af skammtinum sem var gefinn) út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Vargatef stendur.

Frjósemi

Á grundvelli forklínískra rannsókna eru engar vísbendingar um skerta frjósemi hjá körlum (sjá kafla 5.3). Engin gögn liggja fyrir um hugsanleg áhrif nintedanib á frjósemi kvenna eða kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vargatef hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla meðan á meðferð með Vargatef stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um öryggi í köflunum hér að neðan eru byggðar á alþjóðlegri, tvíblindri, slembaðri, 3. stigs lykilrannsókn 1199.13 (LUME-Lung 1) þar sem meðferð með nintedanibi auk docetaxels var borin saman við meðferð með lyfleysu auk docetaxels hjá sjúklingum með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein með meinvörpum eða endurtekið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) eftir krabbameinslyfjameðferð sem fyrstu meðferð og byggðar á upplýsingum sem komu fram eftir markaðssetningu lyfsins. Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um sérstaklega fyrir nintedanib voru niðurgangur, hækkuð gildi lifrarensíma (ALT og AST) og uppköst. Í töflu 3 er yfirlit yfir aukaverkanir eftir líffæraflokki. Sjá einnig upplýsingar um meðhöndlun valinna aukaverkana í kafla 4.4. Völdum aukaverkunum sem sáust í LUME-Lung 1 rannsókninni er lýst hér að neðan.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 3 er yfirlit yfir tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um í lykilrannsókninni LUME-Lung 1 fyrir sjúklinga með lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, með vefjagerð kirtilkrabbameins ($n = 320$) eða eftir markaðssetningu lyfsins. Eftirfarandi hugtök eru notuð til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Samantekt á aukaverkunum eftir tíðniflokki

Líffæraflokkur	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 < 1/100)	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		Daufkyrningafæð með hita, graftarkýli, sýklasótt		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð með hita)	Blóðflagnafæð		
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst, truflun á jafnvægi salta	Vessaþurrð, þyngdartap		
Taugakerfi	Úttaugakvilli	Höfuðverkur ¹⁾		
Hjarta			Hjartadrep (sjá kafla 4.4)	
Æðar	Blæðing ¹⁾ (sjá kafla 4.4)	Bláæðasegarek ³⁾ , háþrýstingur		Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur		Rof ¹⁾ Brisbólga ²⁾	Ristilbólga
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanínámínó-transferasa (ALT), hækkuð gildi aspartatámínó-transferasa (AST), hækkuð gildi alkalískis fosfatasa í blóði (ALKP)	Gallrauðadreyri, hækkað gildi gamma-glútamýl transferasa (GGT)	Lifrarskemmdir af völdum lyfja	
Húð og undirhúð	Slímbólga (þ.m.t. munnbólga), útbrot, hármisssir ¹⁾	Kláði		
Nýru og þvaggfæri		Próteinmiga ¹⁾	Nýrnabilun (sjá kafla 4.4)	

¹⁾ Í klínískum rannsóknum sást ekki aukin tíðni hjá sjúklingum sem fengu nintedanib auk docetaxels miðað við lyfleysu auk docetaxels.

²⁾ Tilkynt hefur verið um tilvik brisbólgu hjá sjúklingum sem taka nintedanib til meðferðar við lungnatrefjun af óþektri orsök (IPF) og lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC). Tilkynt var um flestar þessara aukaverkana hjá sjúklingum með ábendinguna lungnatrefjun af óþektri orsök (IPF).

³⁾ Tilkynt hefur verið um tilvik lungnasegareks.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Niðurgangur

Niðurgangur kom fram hjá 43,4 % (≥ 3. stigs: 6,3 %) sjúklinga með kirtilkrabbamein í hópnum sem fékk nintedanib. Meirihluti aukaverkana komu fram í nánnum tengslum við gjöf docetaxels. Flestir sjúklingar fengu bata á niðurgangi eftir að hlé var gert á meðferðinni, meðferð var veitt með stoppani lyfjum við niðurgangi og nintedanib skammtur var minnkaður.

Sjá upplýsingar um ráðlögð úrræði og aðlaganir á skömmtum í tilfelli niðurgangs í köflum 4.4 og 4.2, talið í sömu röð.

Hækkuð gildi lifrarensíma og gallrauðadreyri

Aukaverkanir tengdar lifur komu fram hjá 42,8 % sjúklinga sem fengu meðferð með nintedanib. Um það bil einn þriðji hluti þessara sjúklinga fékk ≥ 3 . stigs aukaverkun tengda lifur. Hjá sjúklingum með hækkuð lifrargildi var notkun viðurkenndrar þrepaskiptrar áætlunar fyrir skammtaminnkun, viðeigandi ráðstöfun og aðeins þurfti að hætta meðferð hjá 2,2 % sjúklinga. Hjá meirihluta sjúklinga gengu hækkanir á lifrargildum til baka.

Sjá upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa, ráðlögð úrræði og aðlaganir á skömmtum í tilfelli hækkana á lifrarensímum og gallrauða í köflum 4.4 og 4.2, talið í sömu röð.

Daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita og sýklasótt

Tilkynnt hefur verið um sýklasótt og daufkyrningafæð með hita sem kvilla sem hafa komið fyrir í kjölfar daufkyrningafæðar. Hlutfall sýklasóttar (1,3 %) og daufkyrningafæðar með hita (7,5 %) jókst við meðferð með nintedanibi miðað við hópinn sem fékk lyfleysu. Mikilvægt er að hafa eftirlit með blóðkornafjölda sjúklingsins meðan á meðferð stendur, sérstaklega við samsetta meðferð með docetaxeli (sjá kafla 4.4).

Blæðing

Tilkynnt hefur verið um blæðingartilvik, ekki alvarleg og alvarleg sem sum voru banvæn, eftir markaðssetningu lyfsins, þar með talið hjá sjúklingum sem nota segavarnarlyf eða önnur lyf sem geta valdið blæðingu og þeim sem nota þau ekki. Blæðingartilvik eftir markaðssetningu eru meðal annars, en takmarkast ekki við, blæðingar í meltingarvegi, öndunarvegi og miðtaugakerfi, en algengastar eru blæðingar í öndunarvegi (sjá einnig kafla 4.4).

Rof

Eins og búast má við vegna verkunarháttar lyfsins gæti rof komið fyrir hjá sjúklingum sem hljóta meðferð með nintedanibi. Hins vegar var tíðni sjúklinga með rof í meltingarvegi lág.

Úttaugakvilli

Þekkt er að úttaugakvilli getur einnig komið fram við meðferð með docetaxeli. Tilkynnt var um úttaugakvilla hjá 16,5 % sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og 19,1 % sjúklinga í hópnum sem fékk nintedanib.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki er til sértækt mótefni eða meðferð við ofskömmun nintedanibs. Hæsti staki skammtur af nintedanib sem var gefinn í I. stigs rannsóknnum var 450 mg einu sinni á dag. Auk þess fengu tveir sjúklingar ofskömmun, 600 mg tvisvar á dag í allt að átta daga. Þær aukaverkanir sem sáust voru í samræmi við upplýsingar um öryggi nintedanibs, þ.e. hækkuð gildi lifrarensíma og einkenni í meltingarfærum. Báðir sjúklingarnir fengu bata á þessum aukaverkunum. Við ofskömmun skal gera hlé á meðferð og veita almenna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX09

Verkunarháttur

Nintedanib er hemill þriggja æðakínasa (e. angiokinase) sem hamlar virkni vaxtarþáttarviðtaka æðapels (VEGFR 1-3), vaxtarþáttarviðtaka úr blóðflögum (PDGFR α og β) og vaxtarþáttarviðtaka trefjakímfrumna (FGFR 1-3). Nintedanib binst á hamlandi hátt við bindingarluta adenósínþrífosfats (ATP) í þessum viðtökum og hamlar innanfrumuboðleiðir sem eru nauðsynlegar fyrir fjölgun og lifun æðapelsfrumna og frumna í grennd við æðar (æðagrannfrumna og frumna í sléttum vöðvum í æðum). Auk Fms-líkra týrosín-próteínkínasa (Flt)-3 er eitilfrumusértækum týrosín-próteínkínasa (Lck) og týrosín-próteínkínösum (Src) sem eru forverar æxlisgena einnig hamlað.

Lyfhrif

Æðamyndun er órjúfanlegur hluti af æxlisvexti, versnun og myndun meinvarpa sem orsakast að mestu leyti af losun þátta sem stuðla að æðamyndun, sem seytt er af æxlisfrumu (s.s. VEGF og bFGF) til að draga að innanþekjufrumur og frumur í grennd við æðar til að greiða fyrir súrefni og næringu í gegnum æðakerfi hýsilsins. Í forklínískum sjúkdómalkönnum hafði nintedanib, gefið eitt og sér, truflandi áhrif á myndun og viðhald æðakerfis æxlis, sem leiddi til hömlunar á vexti og stöðunar æxlis. Nánar tiltekið leiddi meðferð við æxlisgræðingum með nintedanibi til hraðrar minnkunar á þéttleika minnstu blóðæða æxlis, þekju æðagrannfrumna í blóðæðum og gegnflæði um æxli.

Mælingar úr DCE-segulómun (MRI) (segulómun með auknum andstæðum skuggaefnis, e. dynamic contrast enhanced) sýndu áhrif nintedanibs gegn æðamyndun hjá mönnum. Ekki var ótvírátt að þau væru skammtaháð en mest svörun sást við skammta ≥ 200 mg. Aðfallsgreining hlutfalla sýndi tölfræðilega marktæka fylgni á milli minnkaðrar æðamyndunar og útsetningar fyrir nintedanibi. Áhrif sáust í DCE-segulómun 24 til 48 klst. eftir fyrstu inntöku lyfsins og voru enn til staðar eða voru aukin eftir samfellda meðferð í nokkrar vikur. Engin fylgni var á milli svörunar úr DCE-segulómun og klínískt marktækrar minnkunar á stærð markæxlis í kjölfarið, en svörun úr DCE-segulómun var tengd við stöðugt ástand sjúkdómsins.

Verkun og öryggi

Verkun í 3. stigs lykilrannsókninni LUME-Lung 1

Verkun og öryggi Vargatef hafa verið rannsökuð hjá 1.314 fullorðnum sjúklingum með staðbundið og langt gengið lungnakrabbamein með meinvörpum eða endurtekið lungnakrabbamein, sem ekki er af smáfrumugerð, eftir eina fyrri krabbameinslyfjameðferð. „Endurtekið staðbundið“ var skilgreint sem staðbundin endurkoma æxlis án meinvarpa við upphaf rannsóknar. Í rannsókninni tóku þátt 658 sjúklingar (50,1%) með kirtilkrabbamein, 555 sjúklingar (42,2%) með flöguþekjukrabbamein og 101 sjúklingar (7,7%) með æxli af annarri vefjagerð.

Slembiröðun (1:1) réð því hvort sjúklingar fengu nintedanib 200 mg til inntöku tvisvar á dag samhliða 75 mg/m² af docetaxeli með inngjöf í bláæð á 21 dags fresti (n=655) eða lyfleysu til inntöku tvisvar á dag samhliða 75 mg/m² af docetaxeli á 21 dags fresti (n=659). Slembiröðuninni var skipt upp eftir ECOG-stöðu (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 eða 1), formeðferð með bevacízúmabi (já eða nei), meinvörpum í heila (já eða nei) og vefjagerð æxlis (flöguþekjukrabbamein eða ekki flöguþekjukrabbamein).

Jafnvægi var á einkennum sjúklinga á milli meðferðarhópanna innan heildarþýðisins og innan undirhópa eftir smáfrumugerð. 72,7% prósent sjúklinga í heildarþýðinu voru karlkyns. Meirihluti sjúklinganna var ekki af asískum kynþætti (81,6%), miðgildi aldurs var 60,0 ár, grunnildi ECOG-færnistuðuls var 0 (28,6%) eða 1 (71,3%); einn sjúklingur var með ECOG-færnistuðulinn 2. Fimm komma átta prósent (5,8%) sjúklinga voru með stöðug meinvörp í heila við upphaf rannsóknarinnar og 3,8% höfðu áður hlotið meðferð með bevacízúmabi.

Sjúkdómsstig sjúklinga var ákvarðað við greiningu samkvæmt Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC), útgáfu 6 eða 7. 16,0% sjúklinganna í

heildarþýðinu voru með sjúkdóm á stigi < IIIB/IV, 22,4%, með sjúkdóm á stigi IIIB, og 61,6% voru með sjúkdóm á stigi IV. 9,2% sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni voru með endurtekinn staðbundinn sjúkdóm þegar rannsóknin hófst samkvæmt mati á grunnástandi. Af þeim sjúklingum sem voru með kirtilkrabbamein voru 15,8% með sjúkdóm á stigi < IIIB/IV, 15,2%, með sjúkdóm á stigi IIIB, og 69,0% voru með sjúkdóm á stigi IV.

5,8% sjúklinga með kirtilkrabbamein sem tóku þátt í rannsókninni voru með endurtekinn staðbundinn sjúkdóm þegar rannsóknin hófst samkvæmt mati á grunnástandi.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati óháðrar matsnefndar á grundvelli þýðis sjúklinga sem átti að meðhöndla (ITT) og með prófun á vefjagerð. Heildarlifun var annar endapunktur. Annar árangur hvað varðar verkun var m.a. hlutlæg svörun, að ná stjórn á sjúkdómnum, breyting á stærð æxlis og heilsutengd lífsgæði.

Gjöf nintedanibs til viðbótar við docetaxel leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á áhættu á versnun eða dauða um 21% fyrir heildarþýðið (áhættuhlutfall 0,79; 95% öryggismörk (CI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$), samkvæmt ákvörðun óháðu matsnefndarinnar. Þessi niðurstaða var staðfest í eftirfylgnigreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,85, 95% CI: 0,75-0,96; $p = 0,0070$), sem tók til allra tilvika sem safnað hafði verið við lokagreiningu á heildarlifun. Greining á heildarlifun í heildarþýði sjúklinga náði ekki tölfræðilegu vægi (áhættumörk 0,94; 95% CI: 0,83-1,05). Athuga skal að fyrirframátlaðar greiningar á meinfræði sýndu aðeins tölfræðilega marktækan mun á milli meðferðarhópa með kirtilkrabbamein (tafla 4).

Eins og sýnt er í töflu 4 leiddi gjöf nintedanibs til viðbótar við docetaxel til tölfræðilega marktækrar lækkunar á áhættu á versnun eða dauða um 23% fyrir sjúklinga með kirtilkrabbamein (áhættuhlutfall 0,77; 95% CI: 0,62-0,96). Í samræmi við þessar athuganir sást marktækur árangur á tengdum endapunktum rannsóknarinnar, svo sem að ná stjórn á sjúkdómnum og breyting á stærð æxlis.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun fyrir rannsóknina LUME-Lung 1 fyrir sjúklinga með kirtilkrabbamein (adenocarcinoma)

	Vargatef + Docetaxel	Lyfleysa + Docetaxel
Lifun án versunar sjúkdóms* - aðalgreining		
Sjúklingar, n	277	285
Fjöldi dauðsfalla eða versunar sjúkdóms, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms [mánuðir]	4,0	2,8
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
P-gildi úr lagskiptu log-rank prófi**	0,0193	
Lifun án versunar sjúkdóms*** - eftirfylgnigreining		
Sjúklingar, n	322	336
Fjöldi dauðsfalla eða versunar sjúkdóms, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms [mánuðir]	4,2	2,8
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
P-gildi úr lagskiptu log-rank prófi**	0,0485	
Stjórn á sjúkdómi [%]	60,2	44,0
Líkindahlutfall (95% CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-gildi ⁺	< 0,0001	
Hlutlæg svörun [%]	4,7	3,6
Líkindahlutfall (95% CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-gildi ⁺	0,4770	
Minnkun æxlis [%] ^o	-7,76	-0,97
p-gildi ^o	0,0002	
Heildarlifun***		
Sjúklingar, n	322	336
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Miðgildi heildarlifunar [mánuðir]	12,6	10,3
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratified Log-Rank Test p-value *	0,0359	

CI: áhættuhlutfall

* Aðalgreining á lifun án versunar sjúkdóms byggð á skoðun alls 713 tilvika á grundvelli mats óháðu matsnefndarinnar í heildarþýði sjúklinga sem átti að meðhöndla (ITT) (332 tilvik hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein).

** Skipt upp eftir grunnild ECOG PS (0 eða 1), meinvörpum í heila við grunnlínu (já eða nei) og fyrri meðferð með bevacízumabi (já eða nei).

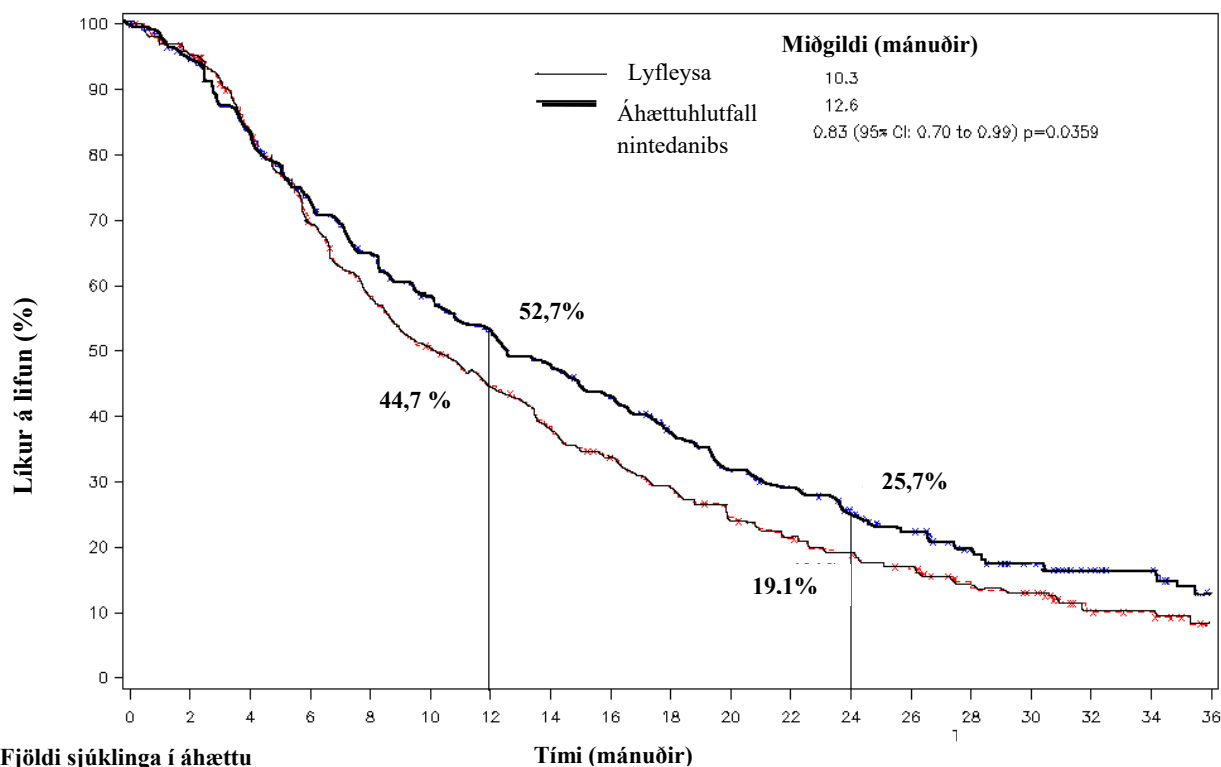
*** Greining á heildarlifun og eftirfylgnigreining á lifun án versunar eftir 1.121 tilvik um dauða í heildarþýði sjúklinga sem átti að meðhöndla (535 tilvik hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein).

+ Líkindahlutfall og p-gildi voru fengin úr líkani með aðfallsgreiningu hlutfalla sem var aðlagð eftir ECOG-færnistuðli við grunnlínu (0 eða 1).

o Aðlagð meðaltal af bestu prósentubreytingu frá grunnild og p-gildi fengið úr dreifnigreiningarlíkani (ANOVA) með aðlögun fyrir grunnild ECOG PS (0 eða 1), meinvörpum í heila við grunnlínu (já eða nei) og fyrri meðferð með bevacízumabi (já eða nei).

Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan árangur á heildarlifun við meðferð með nintedanibi auk docetaxels hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein, með 17% lækkun á áhættu á dauða (áhættuhlutfall 0,83, p = 0,0359) og miðgildi árangurs á heildarlifun upp á 2,3 mánuði (10,3 miðað við 12,6 mánuði, mynd 1).

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir heildarlifun sjúklinga með æxli af vefjagerð kirtilkrabbameins (adenocarcinoma) eftir meðferðarhópi í rannsókninni LUME-Lung 1



Forskilgreint mat var gert hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein sem töldust hafa slæmar batahorfur í upphafi rannsóknarinnar en höfðu sýnt árangur við eða stuttu eftir fyrstu meðferð áður en rannsóknin hófst. Í þessum sjúklingahópi voru sjúklingar með kirtilkrabbamein sem skráð var að höfðu sýnt árangur við grunnlínu og voru skráðir í rannsóknina innan 9 mánaða frá því að fyrsta meðferð hófst. Meðferð þessara sjúklinga með nintedanibi samhliða docetaxeli minnkaði áhættu á dauðsfalli um 25% miðað við lyfleysu með docetaxeli (áhættuhlutfall 0,75; 95% CI: 0,6-0,92; p = 0,0073). Miðgildi heildarlifunar batnaði um 3 mánuði (nintedanib: 10,9 mánuðir; lyfleysa: 7,9 mánuðir). Í viðbótargreiningu á sjúklingum með kirtilkrabbamein sem höfðu sýnt árangur við grunnlínu og voru skráðir í rannsóknina ≥ 9 mánaða frá því að fyrsta meðferð hófst hafði munurinn ekki tölfræðilegt vægi (áhættumörk fyrir heildarlifun: 0,89, 95% CI 0,66-1,19).

Hlutfall sjúklinga með kirtilkrabbamein á stigi < IIIB/IV á tíma greiningar var lítið og jafnt á milli meðferðarhópanna (lyfleysa: 54 sjúklingar (16,1%); nintedanib: 50 sjúklingar (15,5%)). Áhættuhlutfall þessara sjúklinga fyrir lifun án versnunar og heildarlifun var 1,24(95% CI: 0,68, 2,28) og 1,09 (95% CI: 0,70, 1,70), í sömu röð. Hins vegar var úrtakið lítið, engar marktækar milliverkanir sást og CI var breitt og fól í sér áhættumörk fyrir heildarlifun í heildarþýði sjúklinga með kirtilkrabbamein.

Lífsgæði

Meðferð með nintedanibi olli ekki marktækri breytingu á tíma að versnun forskilgreindu einkennanna hósta, mæði og sársauka, en olli marktækri versnun á einkennakvarða niðurgangs. Engu að síður sást heildarávinningur af meðferð með nintedanibi án þess að neikvæðra áhrifa gætti á sjálfsmat á lífsgæðum.

Áhrif á QT-bil

Mælingar á QT-/QTc-bili voru skráðar og greindar í sérstakri rannsókn þar sem einlyfjameðferð með nintedanibi var borin saman við einlyfjameðferð með sunitinib hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein. Í þessari rannsókn lengdist QTcF-bil ekki við gjöf stakra 200 mg skammta af nintedanibi til inntöku né heldur gjöf margra 200 mg skammta af nintedanibi til inntöku tvisvar á dag í

15 daga. Hins vegar var engin ítarleg QT-rannsókn gerð þar sem nintedanib var gefið samhliða docetaxeli.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Vargatef hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Nintedanib náði hámarksþéttni í plasma um það bil 2 til 4 klst. eftir inntöku í mjúkum gelatínhylkjum stuttu eftir máltíð (heildarsvið 0,5 til 8 klst.). Heildaraðgengi 100 mg skammts var 4,69% (90% CI: 3.615-6.078) hjá heilbrigðum einstaklingum. Frásog og aðgengi minnka vegna áhrifa flutningspróteins og verulegra umbrota við fyrstu umferð í lifur. Útsetning fyrir nintedanibi jókst skammtaháð á skammtabilinu 50 – 450 mg einu sinni á dag og 150 – 300 mg tvisvar á dag. Plasmáþéttni við jafnvægi náðist eftir gjöf í að hámarki eina viku.

Eftir inntöku matar jókst útsetning nintedanibs um u.þ.b. 20% miðað við gjöf á fastandi maga (CI: 95,3 – 152,5%) og tölva varð á frásogi (miðgildi t_{max} á fastandi maga: 2,00 klst.; eftir máltíð: 3,98 klst.). Í rannsókn *in vitro* hafði blöndun nintedanib hylkja saman við lítið magn af eplamauki eða súkkulaðibúðingi í allt að 15 mínútur engin áhrif á lyfjagæðin. Bólga og aflögun kom fram í hylkjunum vegna upptöku vatns í skel gelatínhylkjanna við útsetningu fyrir mjúkum mat til lengri tíma. Þess vegna er ekki búist við því að notkun hylkjanna með mjúkum mat breyti klínískum áhrifum lyfsins þegar þau eru tekin strax.

Dreifing

Nintedanib dreifist með minnst tvíþrepa lyfjahvörfum. Eftir innrennsli í bláæð sást mikil dreifing (V_{ss} : 1.050 L, 45,0 % gCV).

In vitro próteinbinding nintedanibs í blóðvökva manna var mikil, með 97,8% bindingarhlutfall. Albúmín í sermi er talið vera aðalbindipróteinið. Nintedanib dreifist helst í blóðvökva með hlutfall blóðs miðað við blóðvökva 0,869.

Umbrot

Helsta umbrotaleið nintedanibs er vatnsrof esterasa sem býr til óbundna sýruhlutann BIBF 1202. BIBF 1202 fær í kjölfarið glúkúroníðtengingu frá UGT-ensímum, nánar tiltekið UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, og UGT 1A10 við BIBF 1202 glúkúroníð.

Aðeins lítill hluti af umbrotum nintedanibs fór fram með CYP-umbrotaferli, þar sem CYP 3A4 ensímið var ríkjandi. Helsta CYP-háða umbrotaefnið fannst ekki í blóðvökva í rannsókn á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði manna. *In vitro* voru CYP-háð umbrot um 5% miðað við um 25% esteraklofnun.

Í forklínískum *in vivo* tilraunum sýndi BIBF 1202 ekki verkun þrátt fyrir virkni í markviðtökum efnisins.

Brotthvarf

Heildarplasmaúthreinsun var mikil eftir innrennsli í bláæð (CL: 1.390 ml/mín., 28,8% gCV). Útskilnaður hins virka innihaldsefnis óbreyttu í þvagi innan 48 klst. var um 0,05% af skammtinum (31,5% gCV) eftir inntöku og um 1,4% af skammti (24,2% gCV) eftir gjöf með inndælingu í bláæð; nýrnaúthreinsun var 20 ml/mín. (32,6% gCV). Brotthvarf lyfjatengdrar geislavirkni eftir inntöku [14C] nintedanibs var aðallega með hægðum og galli (93,4% af skammti, 2,61% gCV). Útskilnaður um nýru var aðeins lítill hluti af heildarúthreinsun (0,649% af skammti, 26,3% gCV). Heildarendurheimt var talin full (meiri en 90%) innan 4 daga eftir gjöf skammts. Lokahelmingunartími nintedanibs var á milli 10 og 15 klst. (gCV % u.þ.b. 50%).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf nintedanibs geta talist línuleg hvað varðar tíma (þ.e. yfirfæra má gögn um staka skammta yfir á gögn um marga skammta). Uppsöfnun eftir gjöf margra skammta var 1,04-föld fyrir C_{max} og 1,38-föld fyrir AUC_{τ} . Lágstyrkur nintedanibs hélst stöðugur í meira en eitt ár.

Aðrar upplýsingar um lyfjamilliverkanir

Efnaskipti

Ekki er gert ráð fyrir lyfjamilliverkunum á milli nintedanibs og CYP-hvarfefna, CYP-hemla eða CYP-virkja þar sem nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202 glúkúroníð hömlluðu hvorki né virkjuðu CYP-ensím í forklínískum rannsóknum og nintedanib umbrotnaði ekki að marktæku ráði fyrir tilstilli CYP-ensíma.

Flutningur

Nintedanib er hvarfefni P-gp. Upplýsingar um hugsanlega milliverkun nintedanibs við þetta flutningsprótein eru í kafla 4.5. Sýnt var fram á að nintedanib er ekki hvarfefni eða hemill OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eða MRP-2 *in vitro*. Nintedanib er ekki heldur hvarfefni BCRP. Aðeins möguleiki á veikri hömlun OCT-1, BCRP og P-gp sást *in vitro*, sem telst hafa lítið klínískt vægi. Sama gildir um nintedanib sem hvarfefni OCT-1.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í könnunarrannsóknum á aukaverkunum lyfjahvarfa sást að aukin útsetning fyrir nintedanibi hafði yfirleitt í för með sér hækkuð gildi lifrarensíma, en ekki aukaverkanir í meltingarvegi. Ekki var gerð greining á verkun lyfjahvarfa fyrir klíníska endapunkta. Aðfallsgreining hlutfalla sýndi tölfraðilega marktæka fylgni á milli útsetningar fyrir nintedanibi og svörunar við DCE-segulómun (MRI).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sérstökum sjúklingahópum

Lyfjahvörf nintedanibs vöru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, krabbameinssjúklingum og sjúklingum í markhópnum. Kyn (leiðrétt líkamsþyngd), væg og miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (áætluð eftir kreatínínúthreinsun), meinvörp í lifur, ECOG-færnistuðull, áfengisneysla og arfgerð P-gp höfðu ekki áhrif á útsetningu fyrir nintedanibi.

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum gáfu til kynna væg áhrif á útsetningu fyrir nintedanibi eftir aldri, líkamsþyngd og kynþætti (sjá að neðan). Vegna hins mikla mismunar á útsetningu á milli einstaklinga sem sást í klínísku rannsókninni LUME-Lung 1 eru þessi áhrif ekki talin vera klínískt marktæk. Hins vegar er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingum sem hafa marga þessara áhættuþátta (sjá kafla 4.4).

Aldur

Útsetning fyrir nintedanibi jókst í línulegu sambandi við aldur. $AUC_{\tau,ss}$ lækkaði um 16% hjá 45 ára gömlum sjúklingi (5. hundraðshlutamark) og lækkaði um 13% hjá 76 ára gömlum sjúklingi (95. hundraðshlutamark) miðað við sjúkling með 62 ár sem miðgildi. Aldursbil greiningarinnar var 29 til 85 ár; um það bil 5% af þýðinu var eldri en 75 ára.

Líkamsþyngd

Öfugt samband sást á milli líkamsþyngdar og útsetningar fyrir nintedanibi. $AUC_{\tau,ss}$ lækkaði um 25% hjá sjúklingi sem var 50 kg (5. hundraðshlutamark) og lækkaði um 19% fyrir 100 kg þungan sjúkling (95. hundraðshlutamark) miðað við sjúkling með 71,5 kg sem miðgildi.

Kynþáttur

Meðalútsetning þýðis fyrir nintedanibi var 33-50% meiri hjá kínverskum, taívönskum og indverskum sjúklingum og 16% meiri hjá japönskum sjúklingum, en 16-22% minni hjá kóreskum sjúklingum samanborðið við sjúklinga af hvítum kynþætti (með leiðréttingu gagnvart líkamsþyngd). Þessi áhrif eru ekki talin vera klínískt marktæk vegna hins mikla mismunar á útsetningu á milli einstaklinga. Mjög takmarkaðar upplýsingar lágu fyrir um einstaklinga af svarta kynþættinum en þó á sama bili og hjá einstaklingum af hvítum kynþætti.

Skert lifrarstarfsemi

Í sérstakri I. stigs rannsókn með stökum skammti og í samanburði við heilbrigða einstaklinga var útsetning fyrir nintedanibi, samkvæmt C_{max} og AUC, 2,2 sinnum hærri hjá sjálfboðaliðum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A; 90% CI 1,3-3,7 fyrir C_{max} og 1,2-3,8 fyrir AUC). Hjá sjálfboðaliðum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) var útsetning 7,6 sinnum hærri samkvæmt C_{max} (90% CI 4,4-13,2) og 8,7 sinnum hærri (90% CI 5,7-13,1) samkvæmt AUC, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Einstaklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C) hafa ekki verið rannsakaðir.

Samhliða meðferð með hormónagetnaðarvörnum til inntöku

Í sérhæfðri rannsókn á lyfjahvörfum fengu kvenkyns sjúklingar með millivefslungnasjúkdóm tengdan útbreiddu herslismeini stakan skammt af samsetningu með 30 µg af etínýlestradíóli og 150 µg af levónorgestrelí, fyrir og eftir 150 mg skammt af nintedanibi sem gefinn var tvisvar á dag í a.m.k. 10 daga. Aðlöguð hlutföll margfeldismeðaltala (90% öryggisbil (CI)) voru 117% (108% - 127%; C_{max}) og 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) hvað varðar etínýlestradíól og 101% (90% - 113%; C_{max}) og 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) hvað varðar levónorgestrel, í þessari röð (n=15), sem bendir til þess að samhliða gjöf nintedanibs hafi engin marktæk áhrif á útsetningu fyrir etínýlestradíóli og levónorgestrelí í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum og músum með stökum skömmtum sýndu litlar líkur á bráðum eiturverkunum af nintedanibi. Við rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum með endurteknum skömmtum voru aukaverkanir (s.s. þykkun kastbrjósks, skemmdir í framtönnum) að mestu tengdar verkunarhætti (þ.e. hömlun VEGFR-2) nintedanibs. Þessar breytingar eru þekktar hjá öðrum VEGFR-2 hemlum og þær má flokka sem einkennandi fyrir lyfjaflokkinn.

Niðurgangur og uppköst ásamt minnkaðri fódurneyslu og líkamsþyngd sáust í rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum öðrum en nagdýrum.

Engar vísbendingar voru um hækkun gilda lifrarensíma hjá rottum, hundum og cynomolgus-öpum. Vægar hækkanir á gildum lifrarensíma, sem voru ekki vegna alvarlegra aukaverkana, svo sem niðurgangs, sáust aðeins hjá rhesus-öpum.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsókn á frjósemi hjá karldýrum og þroska snemma á fósturskeiði og hreiðrun hjá rottum leiddi ekki í ljós áhrif á æxlunarfæri eða frjósemi karldýra.

Hjá rottum sáust fósturvísis- og fósturlát og vanskapandi áhrif við útsetningu sem var minni en útsetning manna, við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, sem er 200 mg tvisvar á dag. Áhrif á þroska ásgrindar og stóru slagæðanna sáust einnig við útsetningu sem var minni en eftir meðferðarskammta.

Hjá kaninum sáust fósturvísis- og fósturlát við útsetningu sem var um það bil 8 sinnum meiri en útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum. Vanskapandi áhrif á ásgrind auk hjartans og þvagfæra sáust við útsetningu sem var 4 sinnum meiri en við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn og á fóstur- og fósturvísi við útsetningu sem var 3 sinnum meiri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn.

Hjá rottum skildist lítið magn af geislamerktu nintedanibi og/eða umbrotsefnum þess út í móðurmjólk ($\leq 0,5$ % skammts sem var gefinn).

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni gáfu ekki vísbendingar um að nintedanib geti haft stökkbreytandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Þríglýseríð, meðallöng
Hörð fita
Soja lesitín (E322)

Skel hylkis

Gelatín
Glýseról (85%)
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/álþynnur sem innihalda 10 hylki hver.

Vargatef 100 mg mjúk hylki

Pakkningastærðir: 60 eða 120 hylki eða fjölpakkning með 120 (2 x 60) hylkjum (2 öskjur með 60 hylkjum hver, vafin í plastfilmu).

Vargatef 150 mg mjúk hylki

Pakkningastærð: 60 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þvo skal hendurnar tafarlaust með miklu vatni ef þær komast í snertingu við innihald hylkisins (sjá kafla 4.2).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Vargatef 100 mg mjúk hylki

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg mjúk hylki

EU/1/14/954/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. nóvember 2014

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. ágúst 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (100 MG)

1. HEITI LYFS

Vargatef 100 mg mjúk hylki
nintedanib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur soja. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 x 1 mjúkt hylki
120 x 1 mjúkt hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vargatef 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (100 MG - 60 HYLKI FYRIR FJÖLPAKKNINGU - ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Vargatef 100 mg mjúk hylki
nintedanib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur soja. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 x 1 mjúkt hylki. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein,
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/954/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vargatef 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR (100 MG – FJÖLPAKKNING MEÐ 120 HYLKJUM – INNIHELDUR „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Vargatef 100 mg mjúk hylki
nintedanib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 120 (2 pakkningar með 60 x 1) mjúk hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/954/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vargatef 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (150 MG)

1. HEITI LYFS

Vargatef 150 mg mjúk hylki
nintedanib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur soja. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 x 1 mjúkt hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/954/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Vargatef 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING (100 MG)**

1. HEITI LYFS

Vargatef 100 mg hylki
nintedanib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (kennimerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING (150 MG)**

1. HEITI LYFS

Vargatef 150 mg hylki
nintedanib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (kennimerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vargatef 100 mg mjúk hylki nintedanib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vargatef og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vargatef
3. Hvernig nota á Vargatef
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vargatef
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vargatef og við hverju það er notað

Vargatef hylki innihalda virka efnið nintedanib. Nintedanib hamlar virkni hóps próteina sem koma að myndun nýrra blóðæða sem krabbameinsfrumur þarfnast til að fá súrefni og næringu. Með því að hamla virkni þessara próteina getur nintedanib hjálpað til við að stöðva vöxt og dreifingu krabbameinsins.

Þetta lyf er notað samhliða öðru krabbameinslyfi (docetaxeli) til að meðhöndla lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC). Það er ætlað fullorðnum sjúklingnum með tiltekna tegund lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð (kirtilkrabbamein) sem byrjaði aftur að vaxa eftir eina meðferð við krabbameininu með öðru lyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Vargatef

Ekki má nota Vargatef

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nintedanibi, fyrir jarðhnetum eða soja, eða fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Vargatef er notað

- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarástandamál, ef þú ert með eða hefur verið með blæðingarvandamál, sérstaklega nýlega blæðingu í lunga
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnvandamál eða ef aukið magn próteins hefur greinst í þvagi
- ef þú notar blóðþynningarlyf (svo sem warfarín, fenprókúmon, heparín eða acetylsalicylsýru) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa. Meðferð með Vargatef getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum
- ef þú hefur nýlega verið í skurðaðgerð eða ert á leið í skurðaðgerð. Nintedanib getur haft áhrif á græðslu sára. Þess vegna er yfirleitt gert hlé á meðferð með Vargatef ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð. Læknirinn ákveður hvenær meðferð með lyfinu hefst á ný
- ef þú ert með krabbamein sem hefur dreift sér í heila
- ef þú ert með háþrýsting

- ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg

Á grundvelli þessara upplýsinga gæti læknirinn gert blóðrannsóknir, til dæmis til að athuga lifrarstarfsemi og til að ákvarða hversu hratt blóðtappar geta myndast. Læknirinn mun ræða við þig um niðurstöður þessara rannsókna og ákveða hvort þú megir nota Vargatef.

Þegar þú notar lyfið skaltu samstundis hafa samband við lækinn

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að meðhöndla niðurgang um leið og fyrstu merki koma fram (sjá kafla 4)
- ef þú kastar upp eða finnur fyrir ógleði
- ef þú færð óútskýrð einkenni á borð við gulan blæ á húð eða augnhvítu (gulu), dökkt eða brúnt (telitað) þvag, verk hægra megin í efri hluta magans (kviðar), meiri tilhneigingu til blæðingar eða marbletta en venjulega eða þreytutilfinningu. Þetta geta verið einkenni um alvarlega lifrarkvilla
- ef þú færð hita, kuldaþroll, hraða öndun eða hraðan hjartslátt. Þetta geta verið einkenni um sýkingu eða sýkingu í blóðinu (sýklasótt) (sjá kafla 4)
- ef þú finnur fyrir miklum sársauka í kringum magann, hita, kuldaþrolli, ógleði, uppköstum eða stífleika eða uppþembu í kvið, þar sem þetta gætu verið einkenni götunar í garnavegg (rofs í meltingarvegi)
- ef þú finnur fyrir samsetningu af sumum eða öllum eftirfarandi einkennum: skyndilegum miklum kviðverk eða krampa, rauðu blóði í hægðum, niðurgangi eða hægðatregðu, ógleði og uppköstum, þar sem þetta gætu verið einkenni bólgu í ristli vegna skerts blóðflæðis (ristilbólgu vegna blóðþurrðar)
- ef þú finnur fyrir sársauka, þrota, roða eða hita í útlimum eða ef þú finnur verk fyrir brjósti og átt í erfiðleikum með öndun, þar sem slíkt gæti verið merki um blóðtappa í bláæð
- ef þú ert með meiriháttar blæðingu
- ef þú finnur fyrir þrýstingi eða sársauka í brjósti, yfirleitt vinstra megin, sársauka í hálsi, kjálka, öxl eða handlegg, hröðum hjartslætti, mæði, ógleði, uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um hjartaáfall
- ef einhver aukaverkun sem kann að koma fram hjá þér (sjá kafla 4) verður alvarleg.

Börn og unglingar

Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá börnum eða unglungum til meðferðar við lungnkrabbameini (NSCLC) og því skal það ekki notað af börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Vargatef

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Milliverkanir geta orðið á milli þessa lyfs og annarra lyfja. Eftirfarandi lyf geta aukið styrk nintedanibs í blóði, virka innihaldsefnis Vargatef, og þar með aukið líkur á aukaverkunum (sjá kafla 4):

- Ketókónasól (notað til að meðhöndla sveppasýkingar)
- Erýtómýsín (notað til að meðhöndla bakteríusýkingar)

Eftirfarandi lyf geta minnkað styrkleika nintedanibs í blóði og þar með minnkað verkun Vargatef:

- Rífampicín (sýklalyf sem notað er til meðferðar við berklum)
- Karbamazepín, fenýtóín (notuð til að meðhöndla flog)
- Jóhannesarjurt (jurtalyf við sem notað er til að meðhöndla þunglyndi)

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki má taka lyfið á meðgöngu þar sem það getur skaðað fóstrið og valdið fæðingargöllum.

Getnaðarvarnir

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun þegar byrjað er að taka Vargatef, á meðan Vargatef er tekið og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Ræðið við lækinn um hvaða getnaðarvarnir er best að nota.
- Uppköst og/eða niðurgangur eða aðrir kvillar í meltingarvegi geta haft áhrif á frásög hormónagetnaðarvarna til inntöku, svo sem getnaðarvarnartaflna, og geta dregið úr virkni þeirra. Ef vart verður við slíkt skal því ræða við lækinn um aðra getnaðarvörn sem hentar betur.
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú verður þunguð eða við grun um þungun meðan á meðferð með Vargatef stendur.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólki og valdi börnum á brjósti skaða. Því skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Vargatef stendur.

Frjósemi

Áhrif þessa lyfs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

Akstur og notkun véla

Vargatef getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir ógleði ættir þú ekki að aka eða nota vélar.

Vargatef inniheldur soja

Hylkin innihalda sojalesítín. Ef þú hefur ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja máttu ekki nota þetta lyf.

3. Hvernig nota á Vargatef

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ekki taka Vargatef á sama degi og þú ferð í krabbameinslyfjameðferð með docetaxeli.

Kyngdu hylkjunum heilum með vatni og ekki tyggja þau. Ráðlagt er að taka hylkin inn með mat, t.d. með máltíð eða rétt á undan eða eftir máltíð.

Ekki má opna eða mylja hylkið (sjá kafla 5).

Ráðlagður skammtur er fjögur hylki á dag (samaltals 400 mg af nintedanibi á dag). Ekki má taka meira en þennan skammt.

Skipta skal daglega skammtinum í tvennt með því að taka tvö hylki tvisvar á dag með 12 klukkustunda millibili, til dæmis tvö hylki að morgni og tvö hylki að kvöldi. Taka ætti skammtana tvo um það bil sama tíma dags á degi hverjum. Ef lyfið er tekið á þennan hátt tryggir það að magn nintedanibs haldist stöðugt í líkamanum.

Minnkun skammta

Ef þú þolir ekki ráðlagðan skammt, 400 mg á dag, vegna aukaverkana (sjá kafla 4), gæti lækinn minnkað daglegan skammt þinn af Vargatef. Ekki minnka skammtinn eða stöðva meðferðina á eigin spýtur án þess að hafa fyrst samráð við lækinn.

Lækinn kann að minnka ráðlagðan skammt niður í 300 mg á dag (tvö 150 mg hylki). Í því tilviki mun lækinn ávísá Vargatef 150 mg mjúkum hylkjum fyrir meðferðina.

Ef þörf er á kann lækinn að minnka ráðlagðan skammt enn frekar niður í 200 mg á dag (tvö 100 mg hylki). Ef svo er mun lækinn mun ávísá hylkjum í réttum styrkleika.

Í báðum tilfellum skal taka eitt hylki í réttum styrkleika tvisvar á dag með um 12 klukkustunda millibili, með fæðu (til dæmis að morgni og að kvöldi), um það bil sama tíma dags.

Ef lækningin hefur stöðvað krabbameinslyfjameðferð með docetaxel skaltu halda áfram að taka Vargatef tvisvar á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækningu eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Vargatef

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt af Vargatef á næsta tíma samkvæmt áætlun og þann skammt sem lækningin eða lyfjafræðingur hefur ráðlagt.

Ef hætt er að taka Vargatef

Ekki má hætta að taka Vargatef án þess að hafa fyrst samráð við lækni. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið á hverjum degi svo lengi sem lækningin ávísar því. Ef lyfið er ekki tekið samkvæmt ávísun læknisins er hugarlegt að þessi krabbameinsmeðferð hafi ekki tilskilin áhrif.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú þarft að sýna sérstaka aðgát ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir á meðan meðferð með Vargatef stendur:

- **Niðurgangur** (*mjög algengur, getur komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum*)
Niðurgangur getur leitt til vökvataps og taps á mikilvægum söltum (svo sem natríum eða kalíum) í líkamanum. Við fyrstu merki um niðurgang skaltu drekka mikið af vökva og tafarlaust hafa samband við lækni. Hefja skal viðeigandi meðferð gegn niðurgangi, t.d. með lóperamíði, eins fljótt og hægt er eftir að leitað hefur verið til læknis.

- **Daufkyrningafæð með hita og sýklasótt** (*algeng, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)
Meðferð með Vargatef getur leitt til fækkunar einnar tegundar hvítra blóðkorna (*daufkyrningafæðar*) sem eru mikilvæg fyrir viðbrögð líkamans gegn bakteríu- eða sveppasýkingum. Daufkyrningafæð getur valdið hita (*daufkyrningafæð með hita*) og blóðsýkingu (*sýklasótt*). Hafðu tafarlaust samband við lækningu ef þú færð hita, kulda, hroll, hraða öndun eða hraða hjartslátt. Meðan á meðferð með Vargatef stendur mun lækningin reglulega mæla fjölda blóðkorna og leita eftir merkjum um sýkingu, svo sem bólgu, hita eða þreytu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa sést við meðferð með þessu lyfi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur – sjá að ofan
- Sársauki, dofi og/eða náladofi í fingrum og tám (*úttaugakvilli*)
- Ógleði
- Uppköst
- Sársauki í maga (kvið)
- Blæðing
- Fækkun hvítra blóðkorna (*daufkyrningafæð*)
- Bólga í slímhúð í meltingarvegi, þar á meðal sár í munni og slímhimnubólga (*mucositis, þ.m.t. munnbólga*)
- Útbrot

- Minnkuð matarlyst
- Truflun á jafnvægi blóðsalta
- Hækkuð gildi lifrarensíma (alanínamínótransferasa, aspartatamínótransferasa, alkalísks fosfatasa) í blóði samkvæmt blóðrannsóknnum
- Hármisssir (skalli)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðeitrun (*sýklasótt*) - sjá að ofan
- Fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita (*daufkyrningafæð með hita*)
- Blóðtappar í æðum (*bláæðasegarek*), einkum í fótleggjum (einkennin eru m.a. sársauki, roði, þroti og hiti í útlim), sem geta borist með blóðrás til lungna og valdið verkjum fyrir brjósti og erfiðleikum við öndun (ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum skaltu tafarlaust leita læknishjálpar)
- Hár blóðþrýstingur (*háþrýstingur*)
- Vökvatap (*vökvaskortur*)
- Graftarkýli
- Lítið magn blóðflagna (*blóðflagnafæð*)
- Gula (*gallrauðadreyri*)
- Hækkuð gildi lifrarensíma (gamma-glútamýl transferasa) í blóði sem sjást í blóðprófum
- Þyngdartap
- Kláði
- Höfuðverkur
- Aukið magn próteins í þvagi (*próteinmiga*)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Götun í görnum (*rof í meltingarvegi*)
- Alvarlegir lifrarkvillar
- Bólga í brisi (*brisbólga*)
- Hjartadrep
- Nýrnabilun

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Bólga í ristli
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vargatef

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, umbúðunum og þynnum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef þynnan sem inniheldur hylkin hefur verið opnuð eða ef hylki er brotið. Þvo skal hendurnar tafarlaust með miklu vatni ef þær komast í snertingu við innihald hylkisins (sjá kafla 3).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vargatef inniheldur

Virka innihaldsefnið er nintedanib. Hvert mjúkt hylki inniheldur 100 mg af nintedanibi (sem esílat).

Hjálparefni eru:

Innihald hylkis: Þríglýseríð, meðallöng, hörð fita, soja lesitín (E322)

Skel hylkis: Gelatín, glýseról (85%), títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Vargatef og pakkningastærðir

Vargatef 100 mg mjúk hylki (hylki) eru ferskjulit, ógegnisæ, aflöng hylki (u.þ.b. 16 x 6 mm), merkt með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og tölunni „100“ á annarri hliðinni.

Vargatef 100 mg mjúk hylki eru til í þremur pakkningastærðum:

- Ein askja sem inniheldur 60 hylki (6 álþynnur með 10 hylkjum hver).
- Ein askja sem inniheldur 120 hylki (12 álþynnur með 10 hylkjum hver).
- Fjölpakkning sem inniheldur 120 hylki (2 öskjur með 60 mg hylkjum hver, vafnar saman í filmu).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir Vargatef 100 mg mjúkra hylkja séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Vargatef 150 mg mjúk hylki nintedanib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vargatef og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vargatef
3. Hvernig nota á Vargatef
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vargatef
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vargatef og við hverju það er notað

Vargatef hylki innihalda virka efnið nintedanib. Nintedanib hamlar virkni hóps próteina sem koma að myndun nýrra blóðæða sem krabbameinsfrumur þarfnast til að fá súrefni og næringu. Með því að hamla virkni þessara próteina getur nintedanib hjálpað til við að stöðva vöxt og dreifingu krabbameinsins.

Þetta lyf er notað samhliða öðru krabbameinslyfi (docetaxeli) til að meðhöndla lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC). Það er ætlað fullorðnum sjúklingnum með tiltekna tegund lungnakrabbameins sem ekki er af smáfrumugerð (kirtilkrabbamein) sem byrjaði aftur að vaxa eftir eina meðferð við krabbameininu með öðru lyfi.

2. Áður en byrjað er að nota Vargatef

Ekki má nota Vargatef

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nintedanibi, fyrir jarðhnetum eða soja, eða fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Vargatef er notað;

- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarrvandamál, ef þú ert með eða hefur verið með blæðingarvandamál, sérstaklega nýlega blæðingu í lungu
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnvandamál eða ef aukið magn próteins hefur greinst í þvagi
- ef þú notar blóðþynningarlyf (svo sem warfarín, fenprókúmon, heparín eða acetylsalicýlsýru) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa. Meðferð með Vargatef getur leitt til aukinnar hættu á blæðingum
- ef þú hefur nýlega verið í skurðaðgerð eða ert á leið í skurðaðgerð. Nintedanib getur haft áhrif á græðslu sára. Þess vegna er yfirleitt gert hlé á meðferð með Vargatef ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð. Læknirinn ákveður hvenær meðferð með lyfinu hefst á ný
- ef þú ert með krabbamein sem hefur dreift sér í heila
- ef þú ert með háþrýsting

- ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg

Á grundvelli þessara upplýsinga gæti læknirinn gert blóðrannsóknir, til dæmis til að athuga lifrarstarfsemi og til að ákvarða hversu hratt blóðtappar geta myndast. Læknirinn mun ræða við þig um niðurstöður þessara rannsókna og ákveða hvort þú megir nota Vargatef.

Þegar þú notar lyfið skaltu samstundis hafa samband við lækinn

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að meðhöndla niðurgang um leið og fyrstu merki koma fram (sjá kafla 4)
- ef þú kastar upp eða finnur fyrir ógleði
- ef þú færð óútskýrð einkenni á borð við gulan blæ á húð eða augnhvítu (gulu), dökkt eða brúnt (telitað) þvag, verk hægra megin í efri hluta magans (kviðar), meiri tilhneigingu til blæðingar eða marbletta en venjulega eða þreytutilfinningu. Þetta geta verið einkenni um alvarlega lifrarkvilla
- ef þú færð hita, kuldaþroll, hraða öndun eða hraðan hjartslátt. Þetta geta verið einkenni um sýkingu eða sýkingu í blóðinu (sýklasótt) (sjá kafla 4)
- ef þú finnur fyrir miklum sársauka í kringum magann, hita, kuldaþrolli, ógleði, uppköstum eða stífleika eða uppþembu í kvið, þar sem þetta gætu verið einkenni götunar í garnavegg (rofs í meltingarvegi)
- ef þú finnur fyrir samsetningu af sumum eða öllum eftirfarandi einkennum: skyndilegum miklum kviðverk eða krampa, rauðu blóði í hægðum, niðurgangi eða hægðatregðu, ógleði og uppköstum, þar sem þetta gætu verið einkenni bólgu í ristli vegna skerts blóðflæðis (ristilbólgu vegna blóðþurrðar)
- ef þú finnur fyrir sársauka, þrota, roða eða hita í útlimum eða ef þú finnur verk fyrir brjósti og átt í erfiðleikum með öndun, þar sem slíkt gæti verið merki um blóðtappa í bláæð
- ef þú ert með meiriháttar blæðingu
- ef þú finnur fyrir þrýstingi eða sársauka í brjósti, yfirleitt vinstra megin, sársauka í hálsi, kjálka, öxl eða handlegg, hröðum hjartslætti, mæði, ógleði, uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um hjartaáfall
- ef einhver aukaverkun sem kann að koma fram hjá þér (sjá kafla 4) verður alvarleg.

Börn og unglingar

Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá börnum eða unglungum til meðferðar við lungnkrabbameini (NSCLC) og því skal það ekki notað af börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Vargatef

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Milliverkanir geta orðið á milli þessa lyfs og annarra lyfja. Eftirfarandi lyf geta aukið styrk nintedanibs í blóði, virka innihaldsefnis Vargatef, og þar með aukið líkur á aukaverkunum (sjá kafla 4):

- Ketókónasól (notað til að meðhöndla sveppasýkingar)
- Erýtómýsín (notað til að meðhöndla bakteríusýkingar)

Eftirfarandi lyf geta minnkað styrkleika nintedanibs í blóði og þar með minnkað verkun Vargatef:

- Rífampicín (sýklalyf sem notað er til meðferðar við berklum)
- Karbamazepín, fenýtóín (notuð til að meðhöndla flog)
- Jóhannesarjurt (jurtalyf við sem notað er til að meðhöndla þunglyndi)

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki má taka lyfið á meðgöngu þar sem það getur skaðað fóstrið og valdið fæðingargöllum.

Getnaðarvarnir

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun þegar byrjað er að taka Vargatef, á meðan Vargatef er tekið og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Ræðið við lækinn um hvaða getnaðarvarnir er best að nota.
- Uppköst og/eða niðurgangur eða aðrir kvillar í meltingarvegi geta haft áhrif á frásög hormónagetnaðarvarna til inntöku, svo sem getnaðarvarnartaflna, og geta dregið úr virkni þeirra. Ef vart verður við slíkt skal því ræða við lækinn um aðra getnaðarvörn sem hentar betur.
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú verður þunguð eða við grun um þungun meðan á meðferð með Vargatef stendur.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstmjólk og valdi börnum á brjósti skaða. Því skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Vargatef stendur.

Frjósemi

Áhrif þessa lyfs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

Akstur og notkun véla

Vargatef getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir ógleði ættir þú ekki að aka eða nota vélar.

Vargatef inniheldur soja

Hylkin innihalda sojalesítín. Ef þú hefur ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja máttu ekki nota þetta lyf.

3. Hvernig nota á Vargatef

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ekki taka Vargatef á sama degi og þú ferð í krabbameinslyfjameðferð með docetaxeli.

Kyngdu hylkjunum heilum með vatni og ekki tyggja þau. Ráðlagt er að taka hylkið inn með mat, t.d. með máltíð eða rétt á undan eða eftir máltíð.

Ekki má opna eða mylja hylkið (sjá kafla 5).

Ráðlagður skammtur er tvö hylki á dag (samtals 300 mg af nintedanibi á dag). Ekki má taka meira en þennan skammt.

Skipta skal daglega skammtinum í tvennt með því að taka eitt hylki tvisvar á dag með 12 klukkustunda millibili, til dæmis eitt hylki að morgni og eitt hylki að kvöldi. Taka ætti skammtana tvo um það bil sama tíma dags á degi hverjum. Ef lyfið er tekið á þennan hátt tryggir það að magn nintedanibs haldist stöðugt í líkamanum.

Minnkun skammta

Ef þú þolir ekki ráðlagðan skammt, 300 mg á dag, vegna aukaverkana (sjá kafla 4), gæti lækinn minnkað ráðlagðan daglegan skammt þinn af Vargatef niður í 200 mg á dag (tvö 100 mg hylki). Í því tilviki mun lækinn ávísar Vargatef 100 mg mjúkum hylkjum fyrir meðferðina.

Taktu eitt hylki í þessum styrkleika tvisvar á dag með um 12 klukkustunda millibili, með fæðu (til dæmis að morgni og að kvöldi), um það bil sama tíma dags.

Ekki minnka skammtinn eða stöðva meðferðina á eigin spýtur án þess að hafa fyrst samráð við lækinn.

Ef lækinn hefur stöðvað krabbameinslyfjameðferðina með docetaxel skaltu halda áfram að taka Vargatef tvisvar á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Vargatef

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt af Vargatef á næsta tíma samkvæmt áætlun og þann skammt sem lækinn eða lyfjafræðingur hefur ráðlagt.

Ef hætt er að taka Vargatef

Ekki má hætta að taka Vargatef án þess að hafa fyrst samráð við lækni. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið á hverjum degi svo lengi sem lækinn ávísar því. Ef lyfið er ekki tekið samkvæmt ávísun læknisins er hugsanlegt að þessi krabbameinsmeðferð hafi ekki tilskilin áhrif.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú þarft að sýna sérstaka aðgát ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir á meðan meðferð með Vargatef stendur:

- **Niðurgangur** (*mjög algengur, getur komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum*)
Niðurgangur getur leitt til vökvataps og taps á mikilvægum söltum (svo sem natríum eða kalíum) í líkamanum. Við fyrstu merki um niðurgang skaltu drekka mikið af vökva og tafarlaust hafa samband við lækni. Hefja skal viðeigandi meðferð gegn niðurgangi, t.d. með lóperamíði, eins fljótt og hægt er eftir að leitað hefur verið til læknis.
- **Daufkyrningafæð með hita og sýklasótt** (*algeng, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)
Meðferð með Vargatef getur leitt til fækkunar einnar tegundar hvíttra blóðkorna (*daufkyrningafæðar*) sem eru mikilvæg fyrir viðbrögð líkamans gegn bakteríu- eða sveppasýkingum. Daufkyrningafæð getur valdið hita (*daufkyrningafæð með hita*) og blóðsýkingu (*sýklasótt*). Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð hita, kuldahroll, hraða öndun eða hraðan hjartslátt. Meðan á meðferð með Vargatef stendur mun lækinn reglulega mæla fjölda blóðkorna og leita eftir merkjum um sýkingu, svo sem bólgu, hita eða þreytu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa sést við meðferð með þessu lyfi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur – sjá að ofan
- Sársauki, dofi og/eða náladofi í fingrum og tám (*úttaugakvilli*)
- Ógleði
- Uppköst
- Sársauki í maga (kvið)
- Blæðing
- Fækkun hvíttra blóðkorna (*daufkyrningafæð*)
- Bólga í slímhúð í meltingarvegi, þar á meðal sár í munn og slímhimnubólga (*mucositis, þ.m.t. munnbólga*)
- Útbrot
- Minnkuð matarlyst
- Truflun á jafnvægi blóðsalta
- Hækkun gildi lifrarendísma (alanínamínótransferasa, aspartatamínótransferasa, alkalísks fosfatasa) í blóði samkvæmt blóðrannsóknnum
- Hármisur (skalli)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðeitrun (*sýkласótt*) – sjá að ofan
- Fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita (*daufkyrningafæð með hita*)
- Blóðtappar í æðum (*bláæðasegarek*), einkum í fótleggjum (einkennin eru m.a. sársauki, roði, þroti og hiti í útlím), sem geta borist með blóðrás til lungna og valdið verkjum fyrir brjósti og erfiðleikum við öndun (ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum skaltu tafarlaust leita læknishjálpar)
- Hár blóðþrýstingur (*háþrýstingur*)
- Vökvatap (*vökvaskortur*)
- Graftarkýli
- Lítið magn blóðflagna (*blóðflagnafæð*)
- Gula (*gallrauðadreyri*)
- Hækkuð gildi lifrarensíma (gamma-glútamýl transferasa) í blóði sem sjást í blóðprófum
- Þyngdartap
- Kláði
- Höfuðverkur
- Aukið magn próteins í þvagi (*próteinmiga*)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Götun í görnum (*rof í meltingarvegi*)
- Alvarlegir lifrarkvillar
- Bólga í brisi (*brísbólga*)
- Hjartadrep
- Nýrnabilun

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Bólga í ristli
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flýsjun slagæðar)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vargatef

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef þynnan sem inniheldur hylkin hefur verið opnuð eða ef hylki er brotið. Þvo skal hendurnar tafarlaust með miklu vatni ef þær komast í snertingu við innihald hylkisins (sjá kafla 3).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vargatef inniheldur

Virka innihaldsefnið er nintedanib. Hvert mjúkt hylki inniheldur 150 mg af nintedanibi (sem esílat).

Hjálparefni eru:

Innihald hylkis: Þríglýseríð, meðallöng, hörð fita, soja lesítín (E322)

Skel hylkis: Gelatín, glýseról (85%), títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172)
gult járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Vargatef og pakkningastærðir

Vargatef 150 mg mjúk hylki (hylki) eru brún, ógegnæ, aflöng hylki (u.þ.b. 18 x 7 mm), merkt með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og tölunni „150“ á annarri hliðinni.

Ein askja sem inniheldur 60 hylki (6 álpynnur með 10 hylkjum hver).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.