

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas

Katra mīkstā kapsula satur 100 mg nintedaniba (*nintedanibum*) (esilāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 1,2 mg sojas lecīfīna.

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas

Katra mīkstā kapsula satur 150 mg nintedaniba (*nintedanibum*) (esilāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 1,8 mg sojas lecīfīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula).

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas

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

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

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

Vargatef nedrīkst lietot docetaksela ķīmijterapijas ievadīšanas dienā (1. dienā).

Ja nintedaniba deva ir izlaista, lietošanu atsāk nākamajā plānotajā lietošanas reizē ieteicamajā devā. Atsevišķas nintedaniba dienas devas nedrīkst palielināt, pārsniedzot ieteicamo devu, lai kompensētu izlaistās devas. Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo dienas devu 400 mg.

Pacienti var turpināt nintedaniba terapiju pēc docetaksela lietošanas pārtraukšanas tik ilgi, kamēr novēro klīnisku uzlabošanos vai kamēr rodas nepieņemama toksicitāte.

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

Devas pielāgošana

Lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības (skatīt 1. un 2. tabulu), sākumā uz laiku jāpārtrauc nintedaniba lietošana, līdz konkrētās nevēlamās blakusparādības samazinās līdz līmenim, kas ļauj turpināt terapiju (līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim).

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

Ja nevēlamās blakusparādības turpinās, t.i., pacients nepanes 100 mg devu divreiz dienā, Vargatef terapija ir pilnībā jāpārtrauc. Ja specifiski paaugstinās aspartātaminotransferāzes (ASAT)/alanīnaminotransferāzes (ALAT) rādītāji, pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR) vairāk nekā 3 x, un vienlaikus palielinās kopējā bilirubīna rādītājs (≥ 2 x NAR), kā arī sārmainās fosfatāzes (SF) rādītājs sasniedz līmeni < 2 x NAR (skatīt 2. tabulu), ārstēšana ar Vargatef ir jāpārtrauc. Ja netiek konstatēts cits cēlonis, Vargatef terapija ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

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

CTCAE* nevēlamā blakusparādība	Devas pielāgošana
≥ 2 . pakāpes caureja vairāk nekā 7 dienas pēc kārtas, neskatoties uz pretcaurejas terapiju VAI ≥ 3 . pakāpes caureja, neskatoties uz pretcaurejas terapiju	Pēc ārstēšanas pārtraukšanas vai atvēršanas līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim, devas samazināšana no 200 mg divreiz dienā līdz 150 mg divreiz dienā un - ja 2. devas samazinājumu uzskata par nepieciešamu, - no 150 mg divreiz dienā līdz 100 mg divreiz dienā.
≥ 2 . pakāpes vemšana UN/VAI ≥ 3 . pakāpes slikta dūša, neskatoties uz pretvemšanas terapiju	
Citas ≥ 3 . pakāpes nehematoloģiskas vai hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības	

* CTCAE: vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

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

ASAT/ALAT un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	Devas pielāgošana
ASAT un/vai ALAT rādītāja paaugstināšanās līdz $> 2,5 \times \text{NAR}$ kombinācijā ar kopējā bilirubīna rādītāja paaugstināšanos līdz $\geq 1,5 \times \text{NAR}$ VAI ASAT un/vai ALAT rādītāja paaugstināšanās līdz $> 5 \times \text{NAR}$	Pēc terapijas pārtraukšanas un transamināzes vērtību atjaunošanās līdz $\leq 2,5 \times \text{NAR}$ kombinācijā ar normālu bilirubīnu, devas samazināšana no 200 mg divreiz dienā līdz 150 mg divreiz dienā un - ja 2 devas samazināšanu uzskata par nepieciešamu - no 150 mg divreiz dienā līdz 100 mg divreiz dienā.
ASAT un/vai ALAT rādītāja paaugstināšanās līdz $> 3 \times \text{NAR}$ kombinācijā ar kopējā bilirubīna rādītāja paaugstināšanos līdz $\geq 2 \times \text{NAR}$ un SF $< 2 \times \text{NAR}$	Ja netiek konstatēts cits cēlonis, Vargatef terapija ir pilnībā jāpārtrauc

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

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

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

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem kopumā nenovēroja atšķirīgu drošumu un efektivitāti. 85 pacienti (12,9% no pacientiem ar adenokarcinomas histoloģiju) pivotālā pētījumā 1199.13 bija ≥ 70 gadu vecumā (vecuma mediāna: 72 gadi, diapazons: 70 - 80 gadi) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Sākumdevas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Rase un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (PK) analīzi, Vargatef devu pielāgošana *a priori* nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par drošumu melnādaiņiem un afroamerikāņu pacientiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Lietošanas veids

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Visbiežākā ziņotā ar kuņģa un zarnu traktu saistītā nevēlamā blakusparādība bija caureja, kura parādījās ciešā pagaidu saistībā ar docetaksela lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā LUME-Lung 1 (skatīt 5.1. apakšpunktu), vairumam pacientu bija viegla vai vidēji smaga caureja. Lietojot nintedanību, pēcreģistrācijas periodā ziņots par nopietniem caurejas gadījumiem, kas izraisīja atūdeņošanos un elektrolītu traucējumus. Caureja jāārstē, parādoties pirmajām pazīmēm, izmantojot atbilstošus hidratācijas un pretcaurejas līdzekļus, piemēram, loperamīdu un var būt nepieciešams Vargatef terapijas pārtraukums, devas samazināšana vai terapijas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Slikta dūša un vemšana, galvenokārt viegla vai vidēji smaga, bija bieži novērotās kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Var būt nepieciešama Vargatef terapijas pārtraukšana, devas samazināšana vai terapijas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu), neskatoties uz atbilstošu atbalsta terapiju. Atbalsta terapija pret sliktu dūšu un vemšanu var ietvert zāles ar pretvemšanas īpašībām, piemēram, glikokortikoidus, antihistamīna līdzekļus vai 5-HT₃ receptoru antagonistus un atbilstošu hidratāciju.

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

Neitropēnija un sepse

Biežāku CTCAE ≥ 3 . pakāpes neitropēniju novēroja pacientiem, ko ārstēja ar Vargatef kombinācijā ar docetakselu, salīdzot ar docetaksela monoterapiju.

Novērotas tādas sekojošas komplikācijas kā sepse un febrila neitropēnija (ieskaitot letālus gadījumus).

Terapijas laikā jākontrolē asinsaina, jo īpaši kombinētās terapijas ar docetakselu laikā. Bieži jākontrolē pilna asins aina katra terapijas cikla sākumā un aptuveni maksimāli zemākā asins šūnu skaita laikā pacientiem, kuri saņem nintedanību kombinācijā ar docetakselu, kā arī atbilstoši klīniskajai indikācijai pēc pēdējās kombinācijas cikla zāļu ievadīšanas.

Aknu darbība

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

Nintedanība terapijas laikā novēroti zāļu izraisīti aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā smagi aknu bojājumu gadījumi ar letālu iznākumu. Aknu enzīmu līmeņa (ALAT, ASAT, SF, gamma glutamiltransferāzes (GGT)) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pēc devas samazināšanas vai devas lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu bija atgriezeniska.

Transamināzes, SF un bilirubīna līmenis jāpārbauda pirms kombinētās Vargatef un docetaksela terapijas uzsākšanas. Rādītāji jākontrolē atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai vai periodiski ārstēšanas

laikā, t.i. kombinācijas posmā ar docetakselu katra terapijas cikla sākumā un ik mēnesi, ja pēc docetaksela lietošanas pabeigšanas turpina Vargatef monoterapiju.

Nosakot attiecīgo aknu enzīmu līmeni, var būt nepieciešama Vargatef terapijas pārtraukšana, devas samazināšana vai terapijas atcelšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāizpēta citi aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās cēloņi un jāveic attiecīgi pasākumi, ja nepieciešams. Ja rodas specifiskas izmaiņas aknu darbības rādītājos (ASAT/ALAT > 3 x NAR; kopējais bilirubīns \geq 2 x NAR un SF < 2 x NAR), ārstēšana ar Vargatef ir jāpārtrauc. Ja netiek konstatēts cits cēlonis, Vargatef terapija ir pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

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

Nieru darbība

Lietojot nintedanību, ziņots par nieru darbības traucējumiem/nieru mazspējas gadījumiem, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nintedanība terapijas laikā pacienti ir jāuzrauga, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas riska faktoriem. Nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas gadījumā jāapsver terapijas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana").

Asiņošana

VEGFR inhibīcija var būt saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku. Vargatef klīniskajā pētījumā (LUME-Lung 1; skatīt 5.1. apakšpunktu) asiņošanas biežums abās terapijas grupās bija līdzīgs (skatīt 4.8. apakšpunktu). Neliela vai vidēja deguna asiņošana bija biežākā asiņošanas parādība. Vairums letālo asiņošanas gadījumu bija saistīti ar audzējiem. Elpošanas orgānu vai letālās asiņošanas nelīdzsvarotības nebija, un netika konstatēta smadzeņu asiņošana.

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

Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par mazāk būtiskiem un būtiskiem asiņošanas gadījumiem, daži no kuriem bija letāli, tai skaitā pacientiem, kuri saņem vai nesaņem antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu (datus no klīniskajiem pētījumiem skatīt arī sadaļā „Terapeitiskā antikoagulācija” tālāk). Asiņošanas gadījumā, pamatojoties uz klīnisku atzinumu, jāapsver devas pielāgošana, pārtraukšana vai terapijas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā saņemtie ziņojumi par asiņošanu ietver, bet ne tikai, kuņģa un zarnu traktu, elpošanas un centrālo nervu sistēmu, no kuriem visbiežākā saistība bija ar elpošanas orgāniem.

Terapeitiskā antikoagulācija

Dati no klīniskajiem pētījumiem par pacientiem ar iedzimtu noslieci uz asiņošanu vai par pacientiem, kas saņem pilnas devas antikoagulācijas terapiju pirms Vargatef terapijas uzsākšanas nav pieejami (par pieredzi pēcregistrācijas periodā skatīt iepriekš „Asiņošana”). Pacienti, kuri saņem ilgstošu mazas devas terapiju ar mazmolekulāriem heparīniem vai acetilsalicilskābi, nenovēroja biežāku asiņošanu. Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā radās tromboemboliski traucējumi un kuriem bija nepieciešama antikoagulantu terapija, atļāva turpināt lietot Vargatef un nenovēroja biežākus asiņošanas gadījumus. Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto tādus antikoagulantus kā varfarīns vai fenprokumons, regulāri jākontrolē vai nerodas protrombīna laika, Starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) izmaiņas un klīniskas asiņošanas epizodes.

Metastāzes smadzenēs

Stabilas metastāzes smadzenēs

Pacientiem ar iepriekš pietiekami ārstētām metastāzēm smadzenēs, kuru stāvoklis bija stabils ≥ 4 nedēļas pirms Vargatef terapijas uzsākšanas, nenovēroja biežāku smadzeņu asiņošanu. Tomēr šādi pacienti ir rūpīgi kontrolē, vai nerodas smadzeņu asiņošanas pazīmes un simptomi.

Aktīvas metastāzes smadzenēs

Pacienti ar aktīvām metastāzēm smadzenēs bija izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, un tos nav ieteicams ārstēt ar Vargatef.

Venoza trombembolija

Pacientiem, kuri ārstēti ar Vargatef ir paaugstināts venozas trombembolijas, tai skaitā plaušu embolijas un dziļo vēnu trombozes risks. Pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas trombemboliski traucējumi. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar trombembolisku traucējumu papildu riska faktoriem. Vargatef lietošana jāpārtrauc pacientiem ar dzīvībai bīstamām venozas trombembolijas reakcijām.

Arteriālas trombembolijas gadījumi

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

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms Vargatef terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Kuņģa un zarnu trakta perforācijas un išēmiskais kolīts

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

Nefrotiska proteīnūrija

Pēcregistrācijas periodā ziņots par ļoti nedaudziem nefrotiskas proteīnūrijas gadījumiem. Histoloģiskā atrade atsevišķos gadījumos atbilda glomerulārajai mikroangiopātijai ar renāliem trombiem vai bez tiem. Pēc Vargatef lietošanas pārtraukšanas novērota simptomu izzušana. Pacientiem, kuriem izveidojas nefrotiskā sindroma pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Brūču dzišanas komplikācijas

Nemot vērā darbības mehānismu, nintedanibs var kavēt brūču dzišanu. LUME-Lung 1 pētījumā nenovēroja biežākus brūču dzišanas traucējumus. Speciāli pētījumi par nintedaniba ietekmi uz brūču dzišanu nav veikti. Tāpēc Vargatef terapija jāuzsāk vai, perioperatīvas pārtraukšanas gadījumā, jāatsāk tikai pamatojoties uz klīnisku atzinumu par pietiekamu brūču dzišanu.

Ietekme uz QT intervālu

Klīnisko pētījumu programmā nintedaniba lietošanas laikā QT intervāla pagarināšanās netika novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tā kā ir zināms, ka vairākiem tirozīnkināzes inhibitoriem ir ietekme uz QT intervālu, ir jāievēro piesardzība, lietojot nintedanību pacientiem, kuriem ir iespējama QT intervāla pagarināšanās.

Alerģiska reakcija

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

Īpašas pacientu grupas

Pētījumā 1199.13 (LUME-Lung 1) nopietnu nelabvēlīgo blakusparādību biežums bija lielāks ar nintedanību un docetaksela kombināciju ārstētiem pacientiem ar ķermeņa masu līdz 50 kg, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg, taču pacientu ar ķermeņa masu līdz 50 kg skaits bija neliels. Šī iemesla dēļ pacientiem ar ķermeņa masu < 50 kg ir nepieciešama stingra uzraudzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

P-glikoproteīns (P-gp)

Nintedanibs ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietošana kopā ar spēcīgo P-gp inhibitoru ketokonazolu speciālā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā palielināja nintedanība iedarbību 1,61 reizi, pamatojoties uz AUC, un 1,83 reizes, pamatojoties uz C_{max} . Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā ar spēcīgo P-gp inducētāju rifampicīnu, nintedanība iedarbība pēc lietošanas kopā ar rifampicīnu samazinājās līdz 50,3%, pamatojoties uz AUC, un līdz 60,3%, pamatojoties uz C_{max} , salīdzinot ar nintedanība monoterapiju. Lietojot kopā ar nintedanību, spēcīgie P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols vai eritromicīns) var palielināt nintedanība iedarbību. Tādos gadījumos pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai noteiktu nintedanība panesamību. Nevēlamo blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešama Vargatef terapijas pārtraukšana, devas samazināšana vai terapijas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi P-gp inducētāji (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle) var samazināt nintedanība iedarbību. To vienlaicīga lietošana ar nintedanību ir rūpīgi jāapsver.

Citohroma (CYP) enzīmi

CYP ceļi bija tikai neliela nintedanība biotransformācijas daļa. Nintedanibs un tā metabolīti, brīvās skābes daļa BIBF 1202 un tās glikuronīds BIBF 1202 neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus preklīniskos pētījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc zāļu savstarpējās mijiedarbības iespējamība ar nintedanību, pamatojoties uz CYP metabolismu, tiek uzskatīta par zemu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nintedanība vienlaicīga lietošana ar docetakselu (75 mg/m^2) būtiski nemainīja abu zāļu farmakokinētiku.

Nintedanība vienlaicīga lietošana ar iekšķīgi lietojamiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem nozīmīgi neietekmēja iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Nintedanibs var kaitēt cilvēku auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas ar Vargatef laikā izsargāties no grūtniecības un lietot augsti efektīvas kontracepcijas metodes, uzsākot Vargatef lietošanu, ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešu pēc pēdējās Vargatef devas. Nintedanibam nav būtiskas ietekmes uz etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var tikt traucēta vemšanas un/vai caurejas, kā arī citu stāvokļu gadījumā, kas var ietekmēt šo līdzekļu

uzsūkšanos. Sievietēm, kuras lieto iekšķīgi lietojamus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kurām rodas šādi stāvokļi, jāiesaka papildus izmantot citu augsti efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Informācijas par Vargatef lietošanu grūtniecības laikā nav, bet preklīniskie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda šīs aktīvās vielas reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nintedanibs var kaitēt arī cilvēka auglim, to nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārstēšana nav nepieciešama klīniskā stāvokļa dēļ. Grūtniecības analīzes jāveic vismaz pirms Vargatef terapijas.

Pacientēm jāiesaka informēt savu ārstu vai farmaceitu, ja Vargatef terapijas laikā iestājas grūtniecība.

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

Barošana ar krūti

Informācijas par nintedaniba un tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav.

Preklīniskie pētījumi liecina, ka neliels nintedaniba un tā metabolītu daudzums ($\leq 0,5\%$ no lietotās devas) izdalījās žurku mātišu pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Terapijas laikā ar Vargatef bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz preklīniskiem pētījumiem, nav iegūti pierādījumi par vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav datu par nintedaniba iespējamo ietekmi uz sieviešu vai dzīvnieku mātišu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Turpmākajos apakšpunktos sniegtie drošības dati pamatojas uz globālu dubultmaskētu, randomizētu, pivotālu 3. fāzes pētījumu 1199.13 (LUME-Lung 1), kurā salīdzināja ārstēšanu ar nintedanibu kombinācijā ar docetakselu attiecībā pret placebo kombinācijā ar docetakselu pacientiem ar lokāli progresējošu, metastātisku vai recidivējošu NSSPV pēc pirmās izvēles ķīmijterapijas un datiem, kas novēroti pēcreģistrācijas periodā. Biežāk novērotās nintedanibam raksturīgās nevēlamās blakusparādības bija caureja, paaugstinātas aknu enzīmu vērtības (ALAT un ASAT) un vemšana. 2. tabulā sniegts nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc orgānu sistēmu klasifikācijas (SOC). Informāciju par atsevišķu nevēlamu blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā. Informācija par atsevišķām LUME-Lung 1 pētījumā novērotām nevēlamām blakusparādībām ir aprakstīta turpmāk.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par to nevēlamo blakusparādību biežumu, kas tika novērotas pivotālā pētījumā LUME-Lung 1 vai pēcreģistrācijas periodā NSSPV pacientiem ar adenokarcinomas audzēja histoloģiju (n=320). Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai izmantoti šādi termini: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc biežuma kategorijas

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

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

²⁾ Ziņots par pankreatīta gadījumiem pacientiem, kuri lietojuši nintedanību IPF un NSŠPV ārstēšanai. Vairums gadījumu ziņots pacientiem, kuri lietoja zāles IPF ārstēšanai.

³⁾ Ziņots par plaušu embolijas gadījumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

Caureja bija 43,4% (≥ 3 pakāpe: 6,3%) adenokarcinomas pacientu nintedaniba grupā. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību parādījās ciešā pagaidu saistībā ar docetaksela lietošanu. Vairums pacientu atveseļojās no caurejas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, pretcaurejas terapijas un nintedaniba devas samazināšanas.

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

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un hiperbilirubinēmija

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

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

Neitropēnija, febrila neitropēnija un sepse

Par sepsi un febrilu neitropēniju ir ziņots kā par turpmākajām neitropēnijas komplikācijām. Sepses (1,3%) un febrilas neitropēnijas (7,5%) rādītāji bija augstāki nintedaniba terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Terapijas laikā ir svarīgi kontrolēt pacientu asins ainu, jo īpaši kombinētās ārstēšanas laikā ar docetakselu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asiņošana

Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par mazāk būtiskiem un būtiskiem asiņošanas gadījumiem, daži no kuriem bija letāli, tai skaitā pacientiem, kuri saņem vai nesaņem antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu. Pēcregistrācijas periodā saņemtie ziņojumi par asiņošanu ietver, bet ne tikai, kuņģa un zarnu traktu, elpošanas un centrālo nervu sistēmu, no kuriem visbiežākā saistība bija ar elpošanas orgāniem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Perforācija

Tā iedarbības mehānisma dēļ ar nintedanibu ārstētiem pacientiem ir iespējama perforācija. Tomēr kuņģa un zarnu trakta perforācija pacientiem bija reti sastopama.

Perifērā neiropātija

Ir zināms, ka perifērā neiropātija rodas arī docetaksela terapijas laikā. Perifēro neiropātiju novēroja 16,5% pacientu placebo grupā un 19,1% pacientu nintedaniba grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nintedaniba pārdozēšanas gadījumā nav speciāla antidota vai terapijas. Lielākā vienreizēji lietotā nintedaniba deva I fāzes pētījumos bija 450 mg vienreiz dienā. Turklāt 2 pacientiem pārdozēšana bija maksimāli 600 mg divas reizes dienā līdz 8 astoņām dienām. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam nintedaniba drošuma profilam, t.i., paaugstināts aknu enzīmu līmenis un kuņģa un zarnu trakta simptomi. Abi pacienti atveseļojās no šīm nevēlamajām blakusparādībām. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakodinamiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX09.

Darbības mehānisms

Nintedanibs ir trīskāršs angiokināzes inhibitors, kas bloķē vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptoru (VEGFR 1-3), trombocītu augšanas faktoru receptoru (PDGFR α un β) un fibroblastu augšanas faktora receptoru (FGFR 1-3) kināzes aktivitāti. Nintedanibs konkurējoši saistās ar adenozintrifosfāta (ATF) saistīšanās vietu un bloķē intracelulāro signālu pārvadi, kam ir izšķirīga nozīme endotēlijā, kā arī perivaskulāro šūnu (pericītu un asinsvadu gludo muskuļu šūnu) proliferācijā un izdzīvošanā. Papildus tam notiek Fms līdzīgās tirozīna proteīnkināzes (Flt)-3, limfocītspecifiskās tirozīna proteīnkināzes (Lck) un protoonkogēna tirozīna proteīnkināzes Src (Src) inhibīcija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Audzēju angiogēnēze ir būtisks faktors, kas veicina audzēja augšanu, progresēšanu un metastāžu veidošanos, un to galvenokārt izraisa proangiogēno faktoru, ko izdala audzēja šūna, atbrīvošanās (t.i., VEGF un bFGF), lai piesaistītu saimniekendotēliju, kā arī perivaskulārās šūnas skābekļa un uzturvielu piegādes veicināšanai caur saimnieka asinsvadu sistēmu. Preklīniskos slimību modeļos nintedanibs kā atsevišķs līdzeklis efektīvi traucēja audzēja asinsvadu sistēmas izveidošanos un uzturēšanu, izraisot audzēja augšanas inhibīciju un audzēja stāzi. Īpaši audzēja ksenotransplantātu ārstēšana ar nintedanibu izraisīja strauju audzēja mikroasinsvadu blīvuma, pericītu asinsvadu pārklājuma un audzēja perfūzijas samazināšanos.

Dinamiskās, pastiprināta kontrasta magnētiskās rezonanses (DCE-MRI) mērījumi liecināja par nintedaniba antiangiogēnisku iedarbību cilvēkiem. Tā nebija tieši atkarīga no devas, bet lielākoties atbildes reakciju novēroja, lietojot devas ≥ 200 mg. Loģistikā regresija atklāja statistiski nozīmīgu antiangiogēniskās iedarbības saistību ar nintedanibu. DCE-MRI ietekmi novēroja 24-48 stundas pēc pirmās zāļu lietošanas un tā saglabājās vai pat palielinājās pēc pastāvīgas ārstēšanas vairāku nedēļu garumā. Korelācija starp DCE-MRI atbildes reakciju un turpmāku klīniski nozīmīgu mērķa bojājumu samazināšanos netika konstatēta, bet DCE-MRI atbildes reakcija bija saistīta ar slimības stabilizēšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte pivotālā 3. fāzes pētījumā LUME-Lung 1

Vargatef efektivitāti un drošumu pētīja 1 314 pieaugušajiem pacientiem ar lokāli progresējošu, metastātisku vai recidivējošu nesīkšūnu plaušu vēzi (NSSPV) pēc vienas iepriekšējās izvēles ķīmijterapijas. "Vietēji recidivējošs" nozīmē vietēju audzēja atkārtosanos bez metastāzēm pētījuma sākumā. Pētījumā bija iekļauti 658 pacienti (50,1%) ar adenokarcinomu, 555 pacienti (42,2%) ar plakanšūnu vēzi un 101 pacients (7,7%) ar citām audzēju histoloģijām.

Pacienti tika randomizēti (1:1), lai iekšķīgi lietotu nintedanibu 200 mg divreiz dienā kombinācijā ar intravenozi ievadītu 75 mg/m² docetakselu ik pēc 21 dienas (n = 655) vai placebo iekšķīgi kombinācijā ar intravenozi ievadītu 75 mg/m² docetakselu ik pēc 21 dienas (n = 659). Randomizācija tika stratificēta, ņemot vērā *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) statusu (0, salīdzinot ar 1), iepriekšēju bevacizumaba terapiju (jā, salīdzinot ar nē), metastāzes smadzenēs (jā, salīdzinot ar nē) un audzēja histoloģiju (plakanšūnu, salīdzinot ar neplakanšūnu audzēja histoloģiju).

Pacientu raksturojums ārstēšanas grupās bija līdzsvarots kopējās populācijas ietvaros un apakšgrupu ietvaros pēc histoloģijas. Kopējā populācijā 72,7% pacientu bija vīrieši. Lielākā pacientu daļa bija neaziāti (81,6%), vecuma mediāna bija 60,0, funkcionālā stāvokļa novērtējums sākumstāvoklī pēc ECOG bija 0 (28,6%) vai 1 (71,3%); vienam pacientam funkcionālā stāvokļa novērtējums sākumstāvoklī pēc ECOG bija 2. Pēc komats astoņiem procentiem (5,8%) pacientu bija stabils metastāzes smadzenēs pētījuma sākumā, un 3,8% pacienti iepriekš bija ārstēti ar bevacizumabu.

Slimības stadija tika noteikta diagnosticēšanas laikā, izmantojot *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 6. izdevumu vai 7. izdevumu. Kopējā populācijā 16,0% pacientu bija slimības < IIIB/IV stadija, 22,4% - IIIB stadija, bet 61,6% - IV stadija. 9,2% pacientu iestājās pētījumā lokāli recidivējošas slimības stadijā, kā bija novērtēts sākumstāvoklī. 15,8% pacientu ar adenokarcinomas audzēja histoloģiju bija slimības < IIIB/IV stadija, 15,2% - IIIB stadija, bet 69,0% - IV stadija. 5,8% adenokarcinomas pacientu iestājās pētījumā lokāli recidivējošas slimības stadijā, kā bija novērtēts sākumstāvoklī.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS - *progression free survival*), ko noteica pēc Neatkarīgas uzraudzības komitejas (NUK) vērtējuma, pamatojoties uz terapijai paredzēto pacientu (ITT - *intent-to-treat*) populāciju un pārbaudot histoloģiski. Kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs. Citi efektivitātes rezultāti ietvēra objektīvu atbildes reakciju, slimības kontroli, audzēja lieluma izmaiņas un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Nintedaniba pievienošana docetakselam izraisīja statistiski nozīmīgu slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos kopējā populācijā par 21% (riska attiecība (RA) 0,79; 95% ticamības intervāls (TI): 0,68 - 0,92; $p = 0,0019$), kā noteica Neatkarīgā uzraudzības komiteja. Šo rezultātu apstiprināja turpmākā PFS analīze (RA 0,85, 95% TI: 0,75 - 0,96; $p = 0,0070$), kas ietvēra visus gadījumus, kuri bija apkopoti OS galīgās analīzes laikā. Kopējās dzīvildzes analīze kopējā populācijā nesasniedza statistisku nozīmīgumu (RA 0,94; 95% TI: 0,83-1,05). Jāņem vērā, ka saskaņā ar histoloģiju plānotā analīze liecināja par statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes atšķirību ārstēšanas grupās tikai adenokarcinomas populācijā (4. tabula).

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

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

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

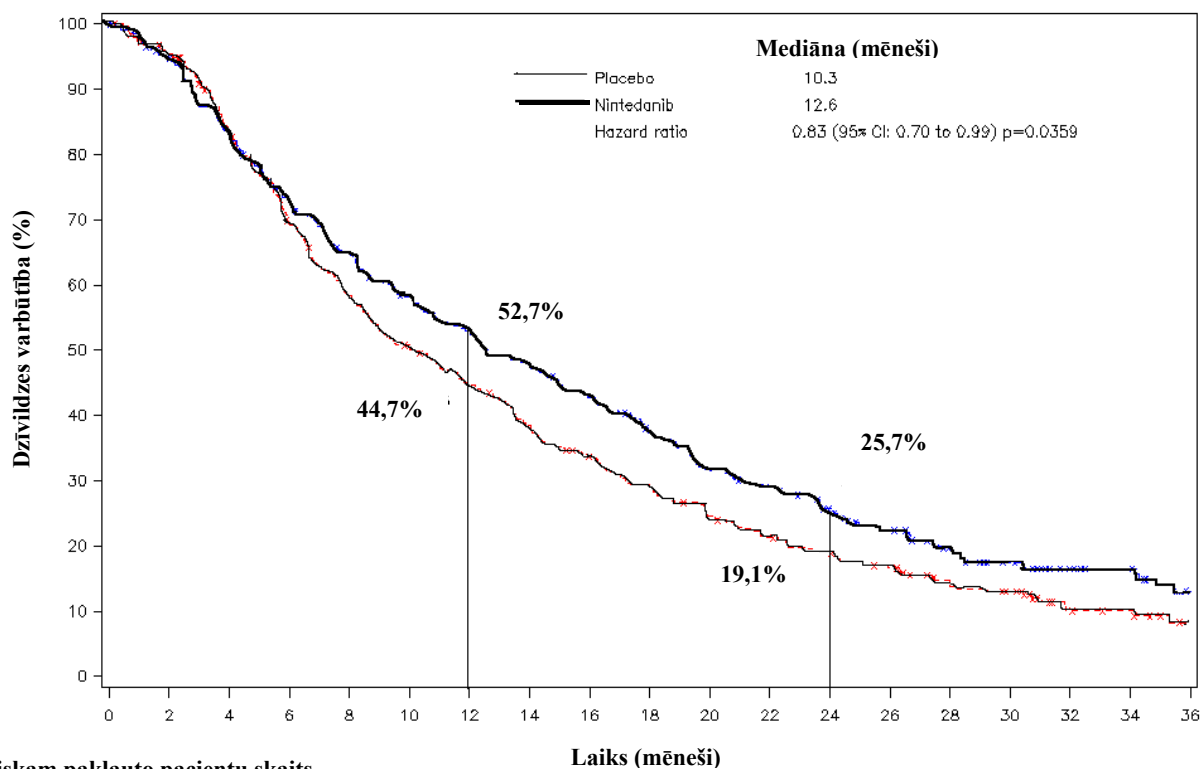
RA: riska attiecība; TI: ticamības intervāls.

- * Primārā PFS analīze veikta, kad bija novēroti 713 PFS gadījumi, pamatojoties uz NUK novērtējumu kopējā ITT populācijā (332 notikumi pacientiem ar adenokarcinomu).
- ** Stratificēts pēc sākotnējā ECOG FS (0, salīdzinot ar 1), metastāzēm smadzenēs sākumstāvoklī (jā, salīdzinot ar nē) un iepriekšējās bevacizumaba terapijas (jā, salīdzinot ar nē).
- *** OS analīze un kontroles PFS analīze veikta, kad kopējā ITT populācijā bija konstatēts 1 121 nāves gadījums (535 notikumi pacientiem ar adenokarcinomu).
- + Izredžu attiecība un p-vērtība iegūta no loģistiskās regresijas modeļa, kas pielāgots sākumstāvokļa ECOG novērtējuma rezultātam (0, salīdzinot ar 1).
- o Pielāgotā vidējā labākā -% izmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, un p-vērtība ģenerēta no ANOVA modeļa, pielāgojot pēc sākumstāvokļa ECOG FS (0, salīdzinot ar 1), metastāzēm smadzenēs (jā, salīdzinot ar nē) un iepriekšējās bevacizumaba terapijas (jā, salīdzinot ar nē).

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

1. attēls.

Kaplana - Meijera kopējās dzīvildzes līkne pacientiem ar adenokarcinomas audzēja histoloģiju pēc terapijas grupas pētījumā LUME-Lung 1



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

To adenokarcinomas pacientu populācijā, kuru ārstēšanas prognoze, iestājoties pētījumā, tika uzskatīta par īpaši sliktu, proti, to pacientu, kuru slimība pirms iestāšanās pētījumā progresēja pirmās izvēles terapijas laikā vai uzreiz pēc tās, tika veikts iepriekš noteikts vērtējums. Šī populācija ietvēra adenokarcinomas pacientus, kuru slimība sākumstāvoklī progresēja un kuri iestājās pētījumā mazāk nekā 9 mēnešus pēc pirmās izvēles terapijas sākuma. Šo pacientu ārstēšana ar nintedanibu kombinācijā ar docetakselu samazināja nāves risku par 25% salīdzinājumā ar placebo kopā ar docetakselu (RA 0,75; 95% TI: 0,60 - 0,92; p = 0,0073). Kopējā dzīvildzes mediāna uzlabojās par 3 mēnešiem (nintedanibs: 10,9 mēneši; placebo: 7,9 mēneši). Retrospektīvi analizējot rādītājus adenokarcinomas pacientiem, kuru slimība sākumstāvoklī progresēja un kuri iestājās pētījumā ≥ 9 mēnešus pēc pirmās izvēles terapijas sākuma, atšķirība nebija statistiski nozīmīga (RA attiecībā uz OS: 0,89, 95% TI 0,66 - 1,19).

Pacientu ar adenokarcinomu < IIIB/IV stadijā (diagnozes noteikšanas brīdī) īpatsvars bija mazs un līdzsvarots terapijas grupās (placebo: 54 pacienti (16,1%); nintedanibs: 50 pacienti, (15,5%)). Šiem pacientiem PFS un OS riska attiecība (RA) bija attiecīgi 1,24 (95% TI: 0,68, 2,28) un 1,09 (95% TI: 0,70, 1,70). Tomēr pētījuma kopa bija maza, nozīmīgas mijiedarbības nebija, un ticamības intervāls (TI) bija plats un ietvēra kopējās adenokarcinomas populācijas OS riska attiecību (RA).

Dzīves kvalitāte

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

Ietekme uz QT intervālu

QT/QTc mērījumi tika reģistrēti un analizēti specializētā pētījumā, salīdzinot nintedaniba monoterapiju ar sunitiniba monoterapiju pacientiem ar nieru šūnu karcinomu. Šajā pētījumā viena iekšķīga 200 mg nintedaniba, kā arī vairākas iekšķīgas 200 mg nintedaniba devas, ko lietoja divreiz

dienā 15 dienas, nepagarināja QTcF intervālu. Tomēr rūpīgs QT pētījums, lietojot nintedanību kombinācijā ar docetakselu netika veikts.

Pediātriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Pēc uztura lietošanas nintedanība iedarbība palielinājās aptuveni par 20% salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā (TI: 95,3 - 152,5%) un uzsūkšanās tika aizkavēta (vidējais t_{max} tukšā dūšā: 2,00 stundas; pēc ēšanas: 3,98 st.).

In vitro pētījumā, sajaucot nintedanība kapsulas ar nelielu daudzumu ābolu biezeņa vai šokolādes pudīņa līdz 15 minūtēm, neradās nekāda ietekme uz farmaceitisko kvalitāti. Kapsulas uzbriedums un deformācija saistībā ar ūdens uzsūkšanos želatīna kapsulas apvalkā novērots pēc ilgākas mīkstā ēdiena iedarbības. Tāpēc nav sagaidāms, ka kapsulu lietošana kopā ar mīkstu ēdienu izmainīs klīnisko iedarbību, ja tās tiks nekavējoties norītas.

Izkliede

Nintedanībam ir vismaz divu fāzu dispoziācijas kinētika. Pēc intravenozas infūzijas novēroja lielu izkļiedes tilpumu (V_{ss} : 1 050 l, 45,0% gCV).

In vitro nintedanība saistīšanās ar proteīnu cilvēku plazmā bija augsta - saistītā frakcija bija 97,8%. Seruma albumīns tiek uzskatīts par galveno saistošo proteīnu. Nintedanibs galvenokārt izplatās plazmā, asins un plazmas attiecība ir 0,869.

Biotransformācija

Nintedanība galvenā metaboliskā reakcija ir esterāzes izraisīta hidrolītiska šķelšanās, kas rada brīvās skābes daļu BIBF 1202. BIBF 1202 pēc tam glikuronizē UGT enzīmi, proti, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, un UGT 1A10, glikuronizē par BIBF 1202 glikuronīdu.

Tikai nelielu nintedanība biotransformācijas daļu veidoja CYP ceļi, iesaistot CYP 3A4 kā galveno enzīmu. ADME pētījumā ar cilvēkiem galveno CYP atkarīgo metabolītu plazmā nevarēja konstatēt. *In vitro* CYP atkarīgais metabolisms veidoja aptuveni 5% salīdzinājumā ar 25% estera šķelšanos. Preklīniskos *in vivo* eksperimentos BIBF 1202 nebija efektīvs neskatoties uz tā aktivitāti pie vielas mērķa receptoriem.

Eliminācija

Kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas infūzijas bija augsts (CL: 1 390 ml/min, 28,8% gCV). Neizmainītas aktīvās vielas izvadīšana ar urīnu 48 stundu laikā bija aptuveni 0,05% no devas (31,5% gCV) pēc iekšķīgas lietošanas un aptuveni 1,4% no devas (24,2% gCV) pēc intravenozas lietošanas; nieru klīrenss bija 20 ml/min (32,6% gCV). Galvenais ar zālēm saistītās radioaktivitātes izvadīšanas ceļš pēc [¹⁴C] nintedanība iekšķīgas lietošanas bija izvadīšana ar fecēm un žulti (93,4% no devas, 2,61% gCV).

Renālās ekskrecijas īpatsvars kopējā klīrensā bija zems (0,649% no devas, 26,3% gCV).

Kopējā atgūšana tika uzskatīta par pilnīgu (virs 90%) 4 dienu laikā pēc devu lietošanas. Nintedanība terminālais eliminācijas pusperiods bija no 10 līdz 15 stundām (gCV% aptuveni 50%).

Linearitāte/nelinearitāte

Nintedanība farmakokinētiku var uzskatīt par lineāru attiecībā pret laiku (t.i., datus par atsevišķu devu var attiecināt uz vairāku devu datiem). Akumulācija pēc vairāku devu lietošanas palielinājās 1,04 reizes C_{max} un 1,38 reizes - AUC_{τ} . Nintedanība minimālā koncentrācija saglabājās stabila ilgāk nekā vienu gadu.

Cita informācija par zāļu savstarpējo mijiedarbību

Metabolisms

Nintedanība un CYP substrātu, CYP inhibitoru vai CYP inducētāju zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma, jo preklīniskos pētījumos nintedanibs, BIBF 1202 un BIBF 1202 glikuronīds neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus un CYP enzīmi nemetabolizēja nintedanību ievērojamā apjomā.

Transportēšana

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

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Pētnieciskās farmakokinētikas - nevēlamu blakusparādību analīzēs, lielāka nintedanība iedarbība bija saistīta ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, nevis ar nevēlamām kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām.

Klīnisko mērķa kritēriju PK efektivitātes analīze netika veikta. Loģistiskā regresija liecināja par statistiski nozīmīgu saistību starp nintedanība iedarbību un DCE-MRI atbildes reakciju.

Populācijas farmakokinētikas analīze īpašās pacientu grupās

Nintedanība farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas veseliem brīvprātīgajiem, onkoloģiskiem pacientiem un mērķa populācijas pacientiem. Nintedanība iedarbību neietekmēja dzimums (koriģētā ķermeņa masa), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (noteikti pēc kreatinīna klīrensa), metastāzes aknās, ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma punktu skaits, alkohola lietošana un P-gp genotips.

Populācijas PK analīze parādīja vidēji izteiktu ietekmi uz nintedanība iedarbību atkarībā no vecuma, ķermeņa masas un rases (skatīt tālāk tekstā). Ņemot vērā lielo iedarbības individuālo mainību, ko novēroja klīniskajā pētījumā LUME-Lung-1, šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tomēr pacientiem ar vairākiem šādiem riska faktoriem ieteicama rūpīga uzraudzība. (skatīt 4.4. punktu).

Vecums

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

Ķermeņa masa

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

Rase

Populācijas vidējā nintedanība iedarbība bija par 33-50% augstāka ķīniešiem, taivāniešiem un indiešiem un par 16% augstāka japāņiem, bet par 16-22% zemāka korejiešiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem (koriģēta ķermeņa masa). Ņemot vērā lielo iedarbības individuālo mainību, šī ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Dati par melnās rases pārstāvjiem bija ļoti ierobežoti, bet tie bija tāda pašā diapazonā kā baltās rases pārstāvjiem.

Aknu darbības traucējumi

Atsevišķā vienreizējas devas I fāzes pētījumā un salīdzinājumā ar veselām pētāmām personām nintedanība iedarbība, vērtējot C_{\max} un AUC, brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh A; C_{\max} 90% TI 1,3 – 3,7 un AUC 90% TI 1,2 – 3,8) bija 2,2 reizes lielāka.

Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh B); iedarbība salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem bija 7,6 reizes lielāka, vērtējot C_{\max} (90% TI 4,4 – 13,2), un 8,7 lielāka (90% TI 5,7 – 13,1), vērtējot AUC. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C) nav pētīti.

Iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana

Speciāli šim nolūkam paredzētā farmakokinētikas pētījumā pacientes ar SSc-ILD saņēma vienreizēju etinilestradiola 30 µg un levonorgestrela 150 µg kombinācijas devu pirms un pēc nintedanība 150 mg devas lietošanas divas reizes dienā vismaz 10 dienu ilgā periodā. Koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija attiecīgi 117% (108% – 127%; C_{\max}) un 101% (93% – 111%; AUC_{0-tz}) etinilestradiolam un 101% (90% – 113%; C_{\max}) un 96% (91% – 102%; AUC_{0-tz}) levonorgestrelam (n=15), norādot, ka vienlaicīga nintedanība lietošana nozīmīgi neietekmēja etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija

Vienreizējas devas toksicitātes pētījumi ar žurkām un pelēm liecināja par nintedanība zemu akūto toksisko potenciālu. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām nevēlamās blakusparādības (piemēram, epifizeālo plāksnīšu sabiezēšana, priekšzobu bojājumi) galvenokārt bija saistītas ar nintedanība darbības mehānismu (t.i., VEGFR-2 inhibīciju). Šīs izmaiņas piemīt arī citiem VEGFR-2 inhibitoriem, un tās var uzskatīt par zāļu grupas iedarbību.

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

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

Reproduktīvā toksicitāte

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

Žurkām embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja iedarbības līmeņos, kuri bija zem iedarbības līmeņiem cilvēkam, maksimālajai cilvēkiem ieteicamajai devai (MRHD) esot 200 mg divreiz dienā. Subterapeitiskos iedarbības līmeņos novēroja arī ietekmi uz aksiālā skeleta un lielo artēriju attīstību.

Trušiem embriofetālu letalitāti novēroja, ja izmantotās devas bija aptuveni 8 reizes lielākas nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (MRHD). Teratogēno ietekmi uz aortas zariem kombinācijā ar sirdi un uroģenitālo sistēmu novēroja, kad lietotās devas 4 reizes pārsniedza MRHD, bet teratogēnu ietekmi uz aksiālā skeleta attīstību embriofetālajā stadijā, ja lietotās devas 3 reizes pārsniedza MRHD.

Žurkām neliels radioaktīvi iezīmēta nintedanība un/vai tā metabolītu daudzums izdalījās pienā ($\leq 0,5\%$ no lietotās devas).

Genotoksicitātes pētījumos nekonstatēja nekādu mutagēnu nintedanība potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

vidējas garuma ķēdes triglicerīdi
cietie tauki
sojas lecitīns (E322)

Kapsulas apvalks

želatīns
glicerīns (85%)
titāna dioksīds (E171)
sarkanais dzelzs oksīds (E172)
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri pa 10 kapsulām katrā.

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas

Iepakojuma lielumi: 60 vai 120 kapsulas, vai saliktais iepakojums (multipaka), kurā ir 120
(2 x 60) kapsulas (2 kastītes pa 60 kapsulām katrā, kuras apņemtas ar plēvi).

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas

Iepakojuma lielums: 60 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas

EU/1/14/954/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 21. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

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

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

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (100 MG)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

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

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur soju. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 x 1 mīkstā kapsula.
120 x 1 mīkstā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (100 MG - 60 KAPSULAS SALIKTAJAM IEPAKOJUMAM (MULTIPAKAI) - BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

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

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur soju. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 x 1 mīkstā kapsula. Saliktā iepakojuma daļa, kuru aizliegts tirgot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/954/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ PLĒVE (100 MG - SALIKTAIS IEPAKOJUMS (MULTIPAKA), KURĀ IR 120 KAPSULAS - AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

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

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Daudzdevu iepakojums: 120 (2 pakas pa 60 x 1) mīkstās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/954/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE (150 MG)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

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

Viena kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur soju. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 x 1 mīkstā kapsula.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/954/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Vargatef 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (100 MG)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 100 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS (150 MG)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vargatef 150 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vargatef 100 mg mīkstās kapsulas nintedanibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Vargatef un kādam nolūkam to lieto

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Vargatef lietošanas

Nelietojiet Vargatef šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums pašreiz ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, ja Jums ir vai ir bijuši asinsreces traucējumi, jo īpaši nesena asiņošana plaušās;
- ja Jums pašreiz ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai ja urīnā ir bijis konstatēts palielināts olbaltumvielu daudzums;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu, heparīnu vai acetilsalicilskābi), lai novērstu asins recekļu veidošanos. Ārstēšana ar Vargatef var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir plānota operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc ārstēšana ar Vargatef parasti tiks pārtraukta, ja Jums tiek veikta ķirurģiska operācija. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir vēzis, kas izplatījies uz smadzenēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;

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

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

Kamēr lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt, pamanot pirmās pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša;
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi vairāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums sākas drudzis, drebuļi, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība. Tās var būt infekcijas vai asins infekcijas (sepses) pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir stipras sāpes vēdera rajonā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa un zarnu trakta perforāciju);
- ja Jums ir dažu vai visu šādu simptomu kombinācija: pēkšņas stipras sāpes vēderā vai krampji, sarkanās asinis izkārnījumos, caureja vai aizcietējums, slikta dūša un vemšana, jo tie var būt samazinātas asins plūsmas (išēmiskais kolīts) izraisīta zarnu iekaisuma simptomi;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā ekstremitātē vai ja Jums parādās sāpes krūškurvī un apgrūtināta elpošana, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā Jūsu vēnā;
- ja Jums ir liela asiņošana;
- ja Jums rodas spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti kreisajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja novērotā(-s) blakusparādība(-s) (skatīt 4. punktu) kļūst nopietna (-s).

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Vargatef

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

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Šādas zāles var paaugstināt nintedaniba, Vargatef aktīvās vielas, līmeni asinīs un tādējādi paaugstināt blakusparādību risku (skatīt 4. punktu):

- ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- eritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai).

Šādas zāles var pazemināt nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi var izraisīt Vargatef efektivitātes samazināšanos:

- rifampicīns (antibiotiskais līdzeklis, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenitoīns (pretepilepsijas līdzekļi);
- asinszāle (augu preparāts depresijas ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Grūtniecība

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

Kontracepcija

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles nonāk mātes pienā, kā arī vai tās var kaitēt ar krūti barotam bērnam. Tāpēc ārstēšanas laikā ar Vargatef nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Šo zāļu ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vargatef var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejūtaties vesels.

Vargatef satur soju

Kapsulas satur sojas lecitīnu. Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

3. Kā lietot Vargatef

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

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

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, nekošļājot tās. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, t.i., tieši pirms vai pēc ēšanas.

Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

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

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

Devas samazināšana

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

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

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

Abos gadījumos lietojiet vienu attiecīgā stipruma kapsulu divas reizes dienā ik pēc apmēram 12 stundām ēšanas laikā (piemēram, no rīta un vakarā) vienā un tajā pašā laikā.

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

Ja esat lietojis Vargatef vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Vargatef

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo Vargatef devu plānotajā nākamajā reizē tādā devā, kā ieteicis ārsts vai farmaceits

Ja pārtraucat lietot Vargatef

Nepārtrauciet lietot Vargatef, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis. Ja Jūs nelietosiet šīs zāles, kā noteicis ārsts, šī vēža ārstēšana var izrādīties neefektīva.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

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

caureja var izraisīt šķidruma un svarīgu sāļu (tādu elektrolītu kā nātrijs un kālijs) zudumu ķermenī. Novērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc konsultēšanās ar ārstu pēc iespējas drīzāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu (piemēram, ar loperamīdu).

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

ārstēšana ar Vargatef var izraisīt viena balto asins šūnu veida daudzuma samazināšanos (*neitropēniju*). Šīs šūnas ir svarīgas organisma reakcijai pret bakteriālām vai sēnīšu infekcijām. Rezultātā var rasties neitropēnija, drudzis (*febrila neitropēnija*) un asins infekcija (*sepse*). Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas drudzis, drebuļi, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība.

Kamēr notiks ārstēšana ar Vargatef, ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins šūnu skaitu un pārbaudīs, vai Jums nav infekcijas pazīmju, piemēram, iekaisuma, drudža vai noguruma.

Ārstējot ar šīm zālēm, novēroja šādas blakusparādības.

Ļoti bieži novērotas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja - skatīt iepriekš;
- sāpes, nejutīgums un/vai kņudēšana roku un kāju pirkstos (*perifērā neiropātija*);
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes kuņģī (vēderā);
- asiņošana;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās (*neitropēnija*);
- gļotādas iekaisums gremošanas traktā, tai skaitā jēlumi un čūlas mutes dobumā (mukozīts, tai skaitā stomatīts);
- izsitumi;
- samazināta ēstgriba;

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

Bieži novērotas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins saindēšanās (*sepsē*) - skatīt iepriekš;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās, ko pavada drudzis (*febrila neitropēnija*);
- asins recekļi vēnās (*venozā trombembolija*), it īpaši kājās (simptomi ietver sāpes, apsārtumu, pietūkumu un siltuma sajūtu kādā ekstremitātē), kas var pārvietoties pa asinsvadiem uz plaušām, izraisot sāpes krūškurvī un apgrūtinātu elpošanu (ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību);
- šķidruma zudums (*dehidratācija*);
- paaugstināts asinsspiediens (*hipertensija*);
- abscesi;
- zems trombocītu skaits (*trombocitopēnija*);
- dzelte (*hiperbilirubinēmija*);
- paaugstināti aknu enzīmu raksturlielumi asinīs (gamma glutamiltransferāze), ko konstatē asins analīzēs;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- nieze;
- galvassāpes;
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (*proteīnūrija*).

Retāk novērotās blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- caurumu veidošanās zarnu sienā (*kuņģa un zarnu perforācija*);
- smagi aknu darbības traucējumi;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- miokarda infarkts;
- nieru mazspēja.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- resnās zarnas iekaisums;
- asinsvadu sienas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (*aneirisma* un *artēriju disekcijas*).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Vargatef

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vargatef satur

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

Palīgvielas:

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

Vargatef ārējais izskats un iepakojums

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

Ir pieejami trīs Vargatef 100 mg mīksto kapsulu iepakojumi:

- Viena kārba, kurā ir 60 kapsulas (6 alumīnija blisteri pa 10 kapsulām katrā).
- Viena kārba, kurā ir 120 kapsulas (12 alumīnija blisteri pa 10 kapsulām katrā).
- Salikts iepakojums, kurā ir 120 kapsulas (2 ar iepakojuma plēvi kopā apņemtas kārbas pa 60 kapsulām katrā).

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vargatef 150 mg mīkstās kapsulas nintedanibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Vargatef un kādam nolūkam to lieto

Vargatef kapsulas satur aktīvo vielu nintedanibu. Nintedanibs bloķē to proteīnu grupas aktivitāti, kas ir iesaistīti jauno asinsvadu, kas apgādā vēža šūnas ar barības vielām un skābekli, veidošanā un augšanā. Bloķējot šo proteīnu aktivitāti, nintedanibs var inhibēt vēža šūnu augšanu un izplatīšanos.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Vargatef lietošanas

Nelietojiet Vargatef šādos gadījumos

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums pašreiz ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi, ja Jums ir vai ir bijuši asinsreces traucējumi, jo īpaši nesena asiņošana plaušās;
- ja Jums pašreiz ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai ja urīnā ir bijis konstatēts palielināts olbaltumvielu daudzums;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu, heparīnu vai acetilsalicilskābi), lai novērstu asins recekļu veidošanos. Ārstēšana ar Vargatef var izraisīt paaugstinātu asiņošanas risku;
- ja Jums nesen ir bijusi vai ir plānota operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc ārstēšana ar Vargatef parasti tiks pārtraukta, ja Jums tiek veikta ķirurģiska operācija. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir vēzis, kas izplatījies uz smadzenēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā.

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

Kamēr lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt, pamanot pirmās pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša;
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi vairāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums sākas drudzis, drebuļi, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība. Tās var būt infekcijas vai asins infekcijas (sepses) pazīmes (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir stipras sāpes vēdera rajonā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa un zarnu trakta perforāciju);
- ja Jums ir dažu vai visu šādu simptomu kombinācija: pēkšņas stipras sāpes vēderā vai krampji, sarkanais asinis izkārnījumos, caureja vai aizcietējums, slikta dūša un vemšana, jo tie var būt samazinātas asins plūsmas (išēmiskais kolīts) izraisīta zarnu iekaisuma simptomi;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā ekstremitātē vai ja Jums parādās sāpes krūškurvī un apgrūtināta elpošana, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā Jūsu vēnā;
- ja Jums ir liela asiņošana;
- ja Jums rodas spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti kriesajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja novērotā(-s) blakusparādība(-s) (skatīt 4. punktu) kļūst nopietna(-s).

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Vargatef

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

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Šādas zāles var paaugstināt nintedaniba, Vargatef aktīvās vielas, līmeni asinīs un tādējādi paaugstināt blakusparādību risku (skatīt 4. punktu):

- ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- eritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai).

Šādas zāles var pazemināt nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi var izraisīt Vargatef efektivitātes samazināšanos:

- rifampicīns (antibiotiskais līdzeklis, ko izmanto tuberkulozes ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenitoīns (pretepilepsijas līdzekļi);
- asinszāle (augu preparāts depresijas ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Grūtniecība

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

Kontracepcija

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai šīs zāles nonāk mātes pienā, kā arī vai tās var kaitēt ar krūti barotam bērnam. Tāpēc ārstēšanas laikā ar Vargatef nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Šo zāļu ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vargatef var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejūtaties vesels.

Vargatef satur soju

Kapsulas satur sojas lecitīnu. Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju.

3. Kā lietot Vargatef

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

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

Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, nekošļājot tās. Kapsulu ieteicams lietot kopā ar uzturu, t.i., ēšanas laikā vai pēc ēšanas.

Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

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

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

Devas samazināšana

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

Lietojiet vienu šī stipruma kapsulu divas reizes dienā ik pēc apmēram 12 stundām ēšanas laikā (piemēram, no rīta un vakarā) vienā un tajā pašā laikā.

Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

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

Ja esat lietojis Vargatef vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Vargatef

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo Vargatef devu plānotajā nākamajā reizē tādā devā, kā ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja pārtraucat lietot Vargatef

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Caureja (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

caureja var izraisīt šķidruma un svarīgu sāļu (tādu elektrolītu kā nātrijs un kālijs) zudumu ķermenī. Novērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc konsultēšanās ar ārstu pēc iespējas drīzāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu (piemēram, ar loperamīdu).

Febrila neitropēnija un sepse (bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

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

Ārstējot ar šīm zālēm, novēroja šādas blakusparādības.

Ļoti bieži novērotas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja - skatīt iepriekš;
- sāpes, nejutīgums un/vai kņudēšana roku un kāju pirkstos (*perifērā neiropātija*);
- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes kuņģī (vēderā);
- asiņošana;
- balto asins šūnu skaita samazināšanās (*neitropēnija*);
- gļotādas iekaisums gremošanas traktā, tai skaitā jēlumi un čūlas mutes dobumā (mukozīts, tai skaitā stomatīts);
- izsitumi;
- samazināta ēstgriba;
- elektrolītu līdzsvara traucējumi;
- paaugstinātas aknu enzīmu vērtības asinīs (alanīna aminotransferāze (ALAT), aspartāta aminotransferāze (ASAT), sārmainā fosfatāze asinīs), ko konstatē asins analīzēs;
- matu izkrišana (alopēcija).

Bieži novērotas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins saindēšanās (*sepse*) - skatīt iepriekš;

- balto asins šūnu skaita samazināšanās, ko pavada drudzis (*febrila neitropēnija*);
- paaugstināts asinsspiediens (*hipertensija*);
- asins recekļi vēnās (*venozā trombembolija*), it īpaši kājās (simptomi ietver sāpes, apsārtumu, pietūkumu un siltuma sajūtu kādā ekstremitātē), kas var pārvietoties pa asinsvadiem uz plaušām, izraisot sāpes krūškurvī un apgrūtinātu elpošanu (ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību);
- šķidruma zudums (*dehidratācija*);
- abscesi;
- zems trombocītu skaits (*trombocitopēnija*);
- dzelte (*hiperbilirubinēmija*);
- paaugstināti aknu enzīmu raksturlielumi asinīs (gamma glutamiltransferāze), ko konstatē asins analīzēs;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- nieze;
- galvassāpes;
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (*proteīnūrija*).

Retāk novērotās blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- caurumu veidošanās zarnu sienā (*kuņģa un zarnu perforācija*);
- smagi aknu darbības traucējumi;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- miokarda infarkts;
- nieru mazspēja.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- resnās zarnas iekaisums;
- asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (*aneirisma* un *artēriju disekcijas*).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Vargatef

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vargatef satur

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

Palīgvielas:

Kapsulas saturs: vidēja garuma ķēdes triglicerīdi, cietie tauki, sojas lecitīns (E322)

Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (85%), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Vargatef ārējais izskats un iepakojums

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

Vienā kārbā ir 60 kapsulas (6 alumīnija blisteri pa 10 kapsulām katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Vācija

Ražotājs

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Vācija

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Francija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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