PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vargatef 100 mg měkké tobolky
Vargatef 150 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vargatef 100 mg měkké tobolky
Jedna měkká tobolka obsahuje 100 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).
Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tobolka obsahuje 1,2 mg sójového lecithinu.

Vargatef 150 mg měkké tobolky
Jedna měkká tobolka obsahuje 150 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).
Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tobolka obsahuje 1,8 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

Vargatef 100 mg měkké tobolky
Neprůhledné, oválné měkké želatinové tobolky broskvové barvy (přibl. 16 x 6 mm) s označením na jedné straně – symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „100“.

Vargatef 150 mg měkké tobolky
Neprůhledné, oválné měkké želatinové tobolky hnědé barvy (přibl. 18 x 7 mm) s označením na jedné straně – symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vargatef je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Vargatef má zahajovat a vést lékař, který má zkušenosti s použitím protinádorové léčby.

Dávkování
Doporučená dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin v den 2 až 21 standardního 21denního cyklu léčby docetaxelem.

Přípravek Vargatef nelze užít v týž den, kdy je podána chemoterapie docetaxelem (= den 1).
Jestliže dojde k vynechání dávky nintedanibu, je jeho podávání třeba obnovit podáním doporučené dávky v následujícím plánovaném termínu. Vynechaná dávka se nemá nahradit zvýšením jednotlivé denní dávky nintedanibu nad doporučenou dávku. Doporučená maximální denní dávka 400 mg se nemá překročit.

Pacienti mohou pokračovat v léčbě nintedanibem po ukončení podávání docetaxelu tak dlouho, dokud lze pozorovat klinický přínos, nebo do doby, kdy se objeví nepřijatelná toxicita.

Dávkování, způsoby podávání a změny dávek docetaxelu prosím vyhledejte v příslušných informacích o docetaxelu.

Úpravy dávky
Jako úvodní opatření k zvládání nežádoucích účinků (viz tabulky 1 a 2) je třeba léčbu nintedanibem přerušit do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě (stupeň 1 nebo výchozí stav).

V léčbě lze pokračovat podáváním nižších dávek nintedanibu. Doporučuje se dávku upravovat postupně po 100 mg denně (tedy snížení o 50 mg na jednu dávku), v závislosti na bezpečnosti a snášenlivosti každého pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1 a tabulce 2.

V případě, že nežádoucí účinek/účinky přetrvávají, tedy pokud pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Vargatef je třeba trvale ukončit. V případě specifických zvýšení hladin aspartátaminotransferázy (AST) / alaninaminotransferázy (ALT) na > 3 × horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) současně se zvýšením celkového bilirubinu na ≥ 2 × ULN a alkalické fosfatázy (ALKP) < 2 × ULN (viz tabulka 2) je třeba léčbu přípravkem Vargatef přerušit. Pokud není zjištěna jiná příčina, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit (viz rovněž bod 4.4).

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky přípravku Vargatef (nintedanib) v případě výskytu průjmu, zvracení a jiných nehematologických nebo hematologických nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek dle CTCAE*	**Úprava dávky**
Průjem stupně ≥ 2 po dobu delší než 7 po sobě následujících dnů, přestože byla podána protiprůjmová léčba ***NEBO*** Průjem stupně ≥ 3, přestože byla podána protiprůjmová léčba	Po přerušení léčby a zlepšení na stupeň 1 nebo výchozí stav, snížení dávky z 200 mg dvakrát denně na 150 mg dvakrát denně a – jestliže je 2. snížení dávky považováno za nutné – ze 150 mg dvakrát denně na 100 mg dvakrát denně.
Zvracení stupně ≥ 2 ***A/NEBO*** Nauzea stupně ≥ 3, přestože byla podána antiemetická léčba	
Ostatní nehematologické nebo hematologické nežádoucí účinky stupně ≥ 3	

* CTCAE: obecná terminologická kritéria nežádoucích příhod (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky přípravku Vargatef (nintedanib) v případě zvýšených hladin AST a/nebo ALT a bilirubinu

Zvýšení hladin AST/ALT a bilirubinu	Úprava dávky
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT na > 2,5 × ULN současně se zvýšením celkového bilirubinu na ≥ 1,5 × ULN ***NEBO*** Zvýšení hladin AST a/nebo ALT na > 5 × ULN	Po přerušení léčby a návratu hodnot aminotransferáz na ≤ 2,5 × ULN současně s hodnotami bilirubinu k normálu, snížení dávky z 200 mg dvakrát denně na 150 mg dvakrát denně a – jestliže je 2. snížení dávky považováno za nutné – ze 150 mg dvakrát denně na 100 mg dvakrát denně.
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT na > 3 × ULN současně s nárůstem celkového bilirubinu na ≥ 2 × ULN a ALKP < 2 × ULN	Pokud není zjištěna jiná příčina, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit.

AST: aspartátaminotransferáza; ALT: alaninaminotransferáza
ALKP: alkalická fosfatáza; ULN: horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*)

Zvláštní populace

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Vargatef u dětí ve věku 0-18 let nebyly stanoveny.

Starší pacienti (≥ 65 let)
U starších pacientů nebyly celkově zjištěny rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.
V pivotním klinickém hodnocení 1199.13 bylo 85 pacientů (12,9 % pacientů s histologicky prokázaným adenokarcinomem) ve věku ≥ 70 let (medián věku: 72 let, rozpětí: 70-80 let) (viz bod 5.1).
U starších pacientů není třeba upravovat úvodní dávku (viz bod 5.2).

Rasa a tělesná hmotnost
Na základě populačních farmakokinetických (FK) analýz není nutné *a priori* upravovat dávku přípravku Vargatef (viz bod 5.2). U pacientů černošské a afroamerické rasy jsou k dispozici jen omezené údaje o bezpečnosti.

Porucha funkce ledvin
Ledvinami je vyloučeno méně než 1 % jednotlivé dávky nintedanibu (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat úvodní dávku. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyly u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) studovány.

Porucha funkce jater
Nintedanib je vylučován převážně žlučí a stolicí (> 90 %). U pacientů s poruchou funkce jater se expozice zvýšila (skóre A dle Childa a Pugha, skóre B dle Childa a Pugha, viz bod 5.2). Na základě klinických údajů není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugha) nutné upravovat úvodní dávku. K dispozici jsou jen omezené údaje týkající se bezpečnosti od 9 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugha), které nestačí k charakterizování této populace. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugha). Léčba pacientů se středně těžkou (skóre B dle Childa a Pugha) nebo těžkou (skóre C dle Childa a Pugha) poruchou funkce jater přípravkem Vargatef se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání
Tobolky přípravku Vargatef musí být užívány perorálně, pokud možno s jídlem, spolknuty celé s vodou a nesmějí se žvýkat. Tobolka se nemá otevírat ani drtit (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na nintedanib, na arašídy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gastrointestinální poruchy
Průjem byl nejčastěji hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem, přičemž se objevoval v úzké časové souvislosti s podáním docetaxelu (viz bod 4.8). V klinickém hodnocení LUME-Lung 1 (viz bod 5.1) měla většina pacientů mírný až středně závažný průjem.
Po uvedení nintedanibu na trh byly hlášeny závažné případy průjmu vedoucího k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů. Průjem je třeba při prvních známkách léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, například loperamidem, přičemž může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef (viz bod 4.2).

Nauzea a zvracení, většinou mírné nebo středně závažné intenzity, byly často hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). Přestože je poskytnuta odpovídající podpůrná péče, může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef (viz bod 4.2). Jako podpůrnou péči při výskytu nauzey a zvracení lze použít léčivé přípravky s antiemetickými vlastnostmi, např. glukokortikoidy, antihistaminika nebo antagonisty 5-HT3 receptoru, a adekvátní hydrataci.

V případě dehydratace je nutné podávat elektrolyty a tekutiny. V případě výskytu příslušných gastrointestinálních nežádoucích příhod je třeba sledovat plazmatické hladiny elektrolytů. Může být nutné léčbu přerušit, snížit dávku nebo léčbu přípravkem Vargatef ukončit (viz bod 4.2).

Neutropenie a sepse
V porovnání s monoterapií docetaxelem byla u pacientů léčených přípravkem Vargatef v kombinaci s docetaxelem pozorována vyšší frekvence neutropenie stupně ≥ 3 dle CTCAE.
Byly pozorovány následné komplikace, jako je sepse či febrilní neutropenie (včetně případů s fatálními následky).

Během léčby, obzvláště během kombinované léčby s docetaxelem, je třeba sledovat krevní obraz. Úplný krevní obraz pacientů, kterým je podávána léčba nintedanibem v kombinaci s docetaxelem, je třeba často sledovat na začátku každého léčebného cyklu a kolem nejnižších hladin, a dle klinické indikace po podání posledního cyklu kombinované terapie.

Funkce jater
Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugha) může zvýšit riziko nežádoucích příhod (viz body 4.2 a 5.2). K dispozici jsou omezené údaje týkající se bezpečnosti u 9 pacientů s hepatocelulárním karcinomem a středně těžkou poruchou funkce jater, klasifikovanou jako skóre B dle Childa a Pugha. Přestože se u těchto pacientů neobjevila žádná neočekávaná bezpečnostní hlášení, data nejsou dostatečná k vytvoření doporučení k léčbě pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Účinnost nintedanibu nebyla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugha) zkoumána. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyly studovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugha). Léčba přípravkem Vargatef se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz bod 4.2).

Při léčbě nintedanibem byly pozorovány případy lékem indukovaného poškození jater včetně závažného poškození jater s fatálními následky. Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALKP, gamaglutamyltransferáza (GGT)) a bilirubinu bylo ve většině případů po snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku reverzibilní.

Před zahájením kombinované léčby přípravkem Vargatef s docetaxelem je třeba vyšetřit hladiny aminotransferáz, ALKP a bilirubinu. Hodnoty je třeba sledovat na základě klinické indikace nebo

periodicky v průběhu léčby, tedy na začátku každého léčebného cyklu v kombinační fázi s docetaxelem, a měsíčně, jeli po ukončení podávání docetaxelu přípravek Vargatef nadále podáván jako monoterapie.

Jsou-li naměřena relevantní zvýšení hladin jaterních enzymů, může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef (viz bod 4.2). Je třeba vyšetřit jiné možné příčiny zvýšení hladin jaterních enzymů a podle potřeby provést příslušná opatření. V případě specifických změn hodnot jaterních testů (AST/ALT > 3 × ULN; celkový bilirubin ≥ 2 × ULN a ALKP < 2 × ULN) je léčbu přípravkem Vargatef třeba přerušit. Pokud není zjištěna jiná příčina, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit (viz bod 4.2).

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 65 kg), asijská populace a ženy jsou vystaveni vyššímu riziku zvýšení hladin jaterních enzymů. Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem pacientů, což může také vést ke zvýšenému riziku rozvoje vyšších hladin jaterních enzymů (viz bod 5.2). Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s těmito rizikovými faktory.

Funkce ledvin
Po podání nintedanibu byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin / renálního selhání, v některých případech s fatálními následky (viz bod 4.8).
Během léčby nintedanibem je třeba pacienty sledovat a zvláštní pozornost přitom věnovat pacientům vykazujícím rizikové faktory poruchy funkce ledvin / renálního selhání. Pokud dojde k poruše funkce ledvin / renálnímu selhání, je třeba zvážit úpravu léčby (viz bod 4.2, Úpravy dávky).

Krvácení
Inhibice VEGFR může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. V klinickém hodnocení (LUME-Lung 1; viz bod 5.1) s přípravkem Vargatef byla frekvence krvácení v obou léčebných ramenech srovnatelná (viz bod 4.8). Mírná až středně závažná epistaxe představovala nejčastější krvácivou příhodu. Většina fatálních krvácivých příhod byla spojena s nádorem. Nevyskytly se žádné rozdíly v krvácení do dýchacích cest či fatálním krvácení a nebylo nahlášeno žádné intracerebrální krvácení.

Pacienti s nedávným plicním krvácením (> 2,5 ml červené krve), stejně jako pacienti s centrálně lokalizovanými nádory s radiologicky potvrzenou lokální invazí do velkých krevních cév nebo radiologicky prokázanými kavitujícími nebo nekrotickými nádory, byli z klinických hodnocení vyřazeni. Proto se nedoporučuje tyto pacienty léčit přípravkem Vargatef.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé vedly k úmrtí. Tyto příhody krvácení se objevily jak u pacientů, kteří užívali antikoagulancia nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení, tak u těch, kteří je neužívali (údaje z klinických hodnocení jsou uvedeny též v bodě „Terapeutická antikoagulace“ níže). V případě krvácení je na základě klinické rozvahy třeba zvážit úpravu dávky, přerušení léčby nebo její ukončení (viz bod 4.2). Příhody krvácení v době po uvedení přípravku na trh zahrnují zejména orgány gastrointestinálního, respiračního a centrálního nervového systému, přičemž nejčastěji postižen bývá respirační systém.

Terapeutická antikoagulace
Pro pacienty s dědičnou predispozicí ke krvácení ani pacienty, kterým byly před zahájením léčby přípravkem Vargatef (zkušenosti po uvedení přípravku na trh viz bod „Krvácení“ výše) podávány plné dávky antikoagulační léčby, nejsou z klinických hodnocení k dispozici žádné údaje. U pacientů na chronické nízkodávkové terapii nízkomolekulárními hepariny nebo kyselinou acetylsalicylovou nebyla zjištěna zvýšená frekvence krvácení. Pacienti, u nichž došlo k rozvoji tromboembolických příhod během léčby a u kterých bylo nutné použít antikoagulační léčbu, mohli pokračovat v léčbě přípravkem Vargatef a neprokázala se u nich zvýšená frekvence krvácivých příhod. U pacientů, kteří souběžně užívají antikoagulační léčbu, například warfarin nebo fenprokumon, je třeba pravidelně sledovat případný výskyt změn protrombinového času, mezinárodního normalizovaného poměru (INR) a epizod klinického krvácení.

Mozkové metastázy
Stabilní mozkové metastázy
U pacientů s adekvátně předléčenými mozkovými metastázami, které byly stabilní po dobu ≥ 4 týdnů před zahájením léčby přípravkem Vargatef, nebyla zjištěna zvýšená frekvence cerebrálního krvácení. U těchto pacientů je však třeba pečlivě sledovat případný výskyt známek a příznaků cerebrálního krvácení.

Aktivní mozkové metastázy
Pacienti s aktivními mozkovými metastázami byli vyřazeni z klinických hodnocení a není doporučeno je léčit přípravkem Vargatef.

Venózní tromboembolie
U pacientů léčených přípravkem Vargatef existuje zvýšené riziko venózní tromboembolie, včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy. U pacientů je třeba pečlivě sledovat případný výskyt tromboembolických příhod. Opatrnost je nutná zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro vznik tromboembolických příhod. Léčbu přípravkem Vargatef je třeba ukončit u pacientů s život ohrožujícími venózními tromboembolickými reakcemi.

Arteriální tromboembolické příhody
V klinickém hodnocení 1199.13 fáze 3 (LUME-Lung 1) byla frekvence arteriálních tromboembolických příhod v obou léčebných ramenech srovnatelná. Pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byli z tohoto klinického hodnocení vyřazeni.
U pacientů s idiopatickou plicní fibrózou (IPF) léčených monoterapií nintedanibem však byla pozorována zvýšená frekvence arteriálních tromboembolických příhod. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou koronární nemocí. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji známek nebo příznaků akutní ischemie myokardu, je třeba zvážit přerušení léčby.

Aneurysmata a arteriální disekce
Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Vargatef toto riziko pečlivě zvážit.

Gastrointestinální perforace a ischemická kolitida
V klinickém hodnocení byla frekvence gastrointestinálních perforací v léčebných ramenech srovnatelná. Na základě mechanismu účinku však pacienti léčení přípravkem Vargatef mohou mít zvýšené riziko gastrointestinálních perforací. Po uvedení přípravku na trh byly u nintedanibu hlášeny případy gastrointestinálních perforací a ischemické kolitidy, některé z nich s fatálními následky. Obzvláštní opatrnost je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha nebo s nedávnou anamnézou perforace dutých orgánů. Léčbu přípravkem Vargatef je proto možné zahájit nejdříve za 4 týdny po velkém operačním výkonu. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci, je třeba léčbu přípravkem Vargatef trvale ukončit. Pokud se u pacienta rozvine ischemická kolitida, má být podávání přípravku Vargatef ukončeno. Ve výjimečných případech lze přípravek Vargatef začít znovu podávat po úplném odeznění ischemické kolitidy a po pečlivém zvážení pacientova stavu a dalších rizikových faktorů.

Proteinurie v nefrotickém rozmezí
V období po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů proteinurie v nefrotickém rozmezí. Histologický nález v jednotlivých případech odpovídal glomerulární mikroangiopatii s přítomností renálních trombů či bez nich. Po vysazení přípravku Vargatef bylo pozorováno vymizení příznaků. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji známek nebo příznaků nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušení léčby.

Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES)
Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES).
PRES je neurologické onemocnění (potvrzené zobrazením magnetickou rezonancí), které se může projevovat bolestí hlavy, hypertenzí, poruchami zraku, záchvaty (křečemi), letargií, zmateností a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, a může být fatální. PRES byl hlášen u dalších inhibitorů VEGF.
Při podezření na PRES musí být léčba nintedanibem ukončena. Zkušenosti s opětovným zahájením léčby nintedanibem u pacientů s předchozím výskytem PRES nejsou k dispozici, a proto má být znovuzahájení léčby ponecháno na rozhodnutí lékaře.

Komplikace při hojení ran
Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. V klinickém hodnocení LUME-Lung 1 nebyla zjištěna zvýšená frekvence narušeného hojení ran. Nebyla provedena žádná klinická hodnocení, která by zkoumala specificky účinek nintedanibu na hojení ran. Léčbu přípravkem Vargatef je proto možné zahájit nebo – v případě perioperativního přerušení – obnovit pouze na základě klinického zvážení adekvátního hojení.

Vliv na QT interval
V programu klinického hodnocení nebylo u nintedanibu zjištěno žádné prodloužení QT intervalu (viz bod 5.1). Vzhledem k tomu, že u několika jiných inhibitorů tyrosinkinázy je znám účinek na QT interval, při podávání nintedanibu pacientům, u kterých může dojít k prodloužení QTc intervalu, je třeba opatrnosti.

Alergická reakce
Je známo, že potraviny obsahující sóju způsobují u osob s alergií na sóju alergické reakce, včetně závažné anafylaxe. U pacientů se známou alergií na proteiny obsažené v arašídech existuje zvýšené riziko závažných reakcí na přípravky obsahující sóju.

Zvláštní populace
V klinickém hodnocení 1199.13 (LUME-Lung 1) byla u pacientů léčených nintedanibem a docetaxelem, jejichž tělesná hmotnost byla nižší než 50 kg, vyšší frekvence závažných nežádoucích příhod než u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg; počet pacientů, jejichž tělesná hmotnost byla nižší než 50 kg, však byl nízký. Doporučuje se proto pečlivě sledovat pacienty s tělesnou hmotností < 50 kg.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Glykoprotein P (P-gp)
Nintedanib je substrát P-gp (viz bod 5.2). Ve specifické lékové interakční studii došlo při současném podávání se silným inhibitorem P-gp ketokonazolem ke zvýšení expozice nintedanibu 1,61krát vzhledem k AUC a 1,83krát vzhledem k C_{max}. V lékové interakční studii se silným induktorem P-gp rifampicinem došlo při současném podávání s rifampicinem v porovnání s podáváním samotného nintedanibu k poklesu expozice nintedanibu na 50,3 % vzhledem k AUC a na 60,3 % vzhledem k C_{max}. Při současném podávání s nintedanibem mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol nebo erythromycin) zvýšit expozici nintedanibu. V takových případech je třeba pečlivě sledovat, zda pacienti nintedanib snášejí. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Vargatef (viz bod 4.2).

Silné induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Současné podávání s nintedanibem je třeba pečlivě zvážit.

Cytochromové (CYP) enzymy
CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře. V předklinických studiích nintedanib a jeho metabolity, volná kyselá frakce BIBF 1202 a její glukuronid BIBF 1202,

neinhibovaly ani neindukovaly enzymy CYP (viz bod 5.2). Pravděpodobnost lékových interakcí s nintedanibem na základě CYP metabolismu je proto považována za nízkou.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky
Současné podávání nintedanibu s docetaxelem (75 mg/m^2) nezměnilo ve významné míře farmakokinetiku ani jednoho léčivého přípravku.

Současné podávání nintedanibu s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky nezměnilo ve významné míře farmakokinetiku perorálně podávaných antikoncepčních přípravků (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce
Nintedanib může poškozovat lidský plod (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby se v době, kdy jsou léčeny přípravkem Vargatef, vyhnuly otěhotnění a aby používaly vysoce účinné metody antikoncepce při zahájení léčby, během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Vargatef. Nintedanib nemá významný vliv na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu (viz bod 5.2). Účinnost perorálně podávaných hormonálních antikoncepčních přípravků může být snížena zvracením a/nebo průjmem či jinými stavy, které ovlivňují absorpci. Ženy, které užívají perorálně podávané hormonální antikoncepční přípravky a u nichž se zmíněné stavy objevily, je třeba poučit, aby používaly alternativní vysoce účinné antikoncepční prostředky.

Těhotenství
Údaje o podávání přípravku Vargatef těhotným ženám nejsou k dispozici, ale předklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu této léčivé látky (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že nintedanib může poškozovat také lidský plod, lze jej v těhotenství podávat, pouze pokud klinický stav ženy vyžaduje léčbu. Těhotenský test je třeba provést minimálně před zahájením léčby přípravkem Vargatef.
Pacientky je třeba poučit, aby v případě, že během léčby přípravkem Vargatef otěhotní, informovaly svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže pacientka v průběhu léčby přípravkem Vargatef otěhotní, musí být informována o potenciálním nebezpečí pro plod. Je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Vargatef.

Kojení
Informace o vylučování nintedanibu a jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici.
Předklinické studie prokázaly, že se do mléka kojících samic potkanů vylučují malá množství nintedanibu a jeho metabolitů (≤ 0,5 % podané dávky). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Vargatef přerušeno.

Fertilita
Předklinické zkoumání nepotvrdilo negativní vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Údaje o potenciálních účincích nintedanibu na ženskou fertilitu ze studií s lidmi ani zvířaty nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vargatef má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli v průběhu léčby přípravkem Vargatef při řízení a obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu
Údaje o bezpečnosti poskytnuté v bodech níže vycházejí z globálního, dvojitě zaslepeného, randomizovaného, pivotního klinického hodnocení 1199.13 fáze 3 (LUME-Lung 1), které

porovnávalo léčbu nintedanibem a docetaxelem oproti placebu a docetaxelu u pacientů s lokálně pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním NSCLC po chemoterapii první linie a na základě údajů zjištěných po uvedení přípravku na trh. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léčiva specifickými pro nintedanib byly průjem, zvýšené hodnoty jaterních enzymů (ALT a AST) a zvracení. Tabulka 3 poskytuje souhrn nežádoucích účinků dle třídy orgánových systémů. Informace k léčbě vybraných nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4. Informace o vybraných nežádoucích účincích pozorovaných v hodnocení LUME-Lung 1 jsou popsány níže.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 3 shrnuje frekvence nežádoucích účinků, které byly nahlášeny v pivotním klinickém hodnocení LUME-Lung 1 u pacientů s NSCLC s histologicky potvrzeným adenokarcinomem (n = 320) nebo po uvedení přípravku na trh. K rozdělení nežádoucích účinků dle frekvence jsou použity následující termíny: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).
V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.

Tabulka 3: Souhrn nežádoucích účinků dle kategorií frekvence

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Není známo
Infekce a infestace		Febrilní neutropenie, abscesy, sepse		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (včetně febrilní neutropenie)	Trombocytopenie		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu, elektrolytová nerovnováha	Dehydratace, snížení tělesné hmotnosti		
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie	Bolest hlavy[1)]		Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu (viz bod 4.4)	
Cévní poruchy	Krvácení[1)] (viz bod 4.4)	Venózní tromboembolie[3)], hypertenze		Aneurysmata a arteriální disekce
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha		Perforace[1)], pankreatitida[2)]	Kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení alkalické fosfatázy (ALKP) v krvi	Hyperbilirubinemie, zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT)	Polékové poškození jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Mukozitida (včetně stomatitidy), vyrážka, alopecie[1)]	Pruritus		
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie[1)]	Renální selhání (viz bod 4.4)	

1) Frekvence v klinických hodnoceních nebyla vyšší u pacientů léčených nintedanibem a docetaxelem v porovnání s placebem a docetaxelem.
2) U pacientů užívajících nintedanib k léčbě IPF a NSCLC byly hlášeny případy pankreatitidy. Většina těchto případů byla hlášena u pacientů v indikaci IPF.
3) Byly hlášeny případy plicní embolie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Průjem
Průjem se vyskytl u 43,4 % (≥ stupeň 3: 6,3 %) pacientů s adenokarcinomem v rameni s nintedanibem. Většina nežádoucích účinků se objevila v úzké časové souvislosti s podáním docetaxelu. U většiny pacientů průjem odezněl po přerušení léčby, nasazení léčby proti průjmu a snížení dávky nintedanibu.

Doporučená opatření a úpravy dávkování v případě výskytu průjmu jsou uvedeny v bodě 4.4 a 4.2.

Zvýšení hladin jaterních enzymů a hyperbilirubinemie
Nežádoucí účinky související s játry se objevily u 42,8 % pacientů léčených nintedanibem. Přibližně jedna třetina těchto pacientů měla s játry spojené nežádoucí účinky stupně závažnosti ≥ 3. U pacientů se zvýšenými parametry jaterních testů bylo vhodným opatřením použití zavedeného schématu postupného snižování dávky, a ukončení léčby bylo nutné pouze u 2,2 % pacientů. U většiny pacientů bylo zvýšení parametrů jaterních testů reverzibilní.

Informace ke zvláštním populacím, doporučeným opatřením a úpravám dávkování v případě zvýšených hladin jaterních enzymů a bilirubinu jsou uvedeny v bodech 4.4 a 4.2.

Neutropenie, febrilní neutropenie a sepse
Sepse a febrilní neutropenie byly hlášeny jako následné komplikace neutropenie. Frekvence výskytu sepse (1,3 %) a febrilní neutropenie (7,5 %) byly při léčbě nintedanibem vyšší než v rameni s placebem. Je důležité, aby během léčby, obzvláště během kombinované léčby s docetaxelem, byl u pacientů sledován krevní obraz (viz bod 4.4).

Krvácení
Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé vedly k úmrtí. Tyto příhody krvácení se objevily jak u pacientů, kteří užívali antikoagulancia nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení, tak u těch, kteří je neužívali. Příhody krvácení v době po uvedení přípravku na trh zahrnují zejména orgány gastrointestinálního, respiračního a centrálního nervového systému, přičemž nejčastěji postižen bývá respirační systém (viz také bod 4.4).

Perforace
Na základě mechanismu účinku lze u pacientů léčených nintedanibem očekávat výskyt perforací. Podíl pacientů s gastrointestinální perforací však byl nízký.

Periferní neuropatie
Periferní neuropatie se objevuje také při léčbě docetaxelem. Periferní neuropatie byla hlášena u 16,5 % pacientů v rameni s placebem a u 19,1 % pacientů v rameni s nintedanibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Pro předávkování nintedanibem neexistuje specifické antidotum ani léčba. Nejvyšší jednotlivá dávka nintedanibu podaná ve studiích fáze I byla 450 mg jednou denně. U 2 pacientů navíc došlo k předávkování maximální dávkou 600 mg dvakrát denně (*b.i.d.*) po dobu až osmi dnů. Zjištěné nežádoucí příhody byly v souladu se známým bezpečnostním profilem nintedanibu, šlo tedy o zvýšené hladiny jaterních enzymů a gastrointestinální příznaky. U obou pacientů tyto nežádoucí účinky odezněly. V případě předávkování je třeba přerušit léčbu a zahájit odpovídající obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX09

Mechanismus účinku
Nintedanib je trojitý inhibitor angiokináz, který blokuje aktivitu kináz receptorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR 1-3), destičkového růstového faktoru (PDGFR α a ß) a fibroblastového růstového faktoru (FGFR 1-3). Nintedanib se kompetitivně váže na vazebnou kapsu těchto receptorů pro adenosintrifosfát (ATP) a blokuje intracelulární signalizaci, která je zásadní pro proliferaci a přežití endoteliálních, stejně jako perivaskulárních buněk (pericyty a buňky cévní hladké svaloviny). Dochází navíc k inhbici proteinové tyrosinkinázy podobné Fms (Flt)-3, proteinové tyrosinkinázy specifické pro lymfocyty (Lck) a proto-onkogenní proteinové tyrosinkinázy Src (Src).

Farmakodynamické účinky
Nádorová angiogeneze je klíčovým rysem, který přispívá k růstu nádorů, jejich progresi a tvorbě metastáz, přičemž k jejímu spuštění dochází převážně uvolněním proangiogenních faktorů vylučovaných nádorovou buňkou (např. VEGF a bFGF), jejichž úkolem je zajistit, aby endoteliální a perivaskulární buňky hostitele podporovaly dodávání kyslíku a živin cévním systémem hostitele. V předklinických modelech onemocnění nintedanib, použitý samostatně, účinně narušil tvorbu a udržování cévního systému nádoru, což vedlo k inhibici růstu a následně zastavení růstu nádoru. Obzvláště léčba xenograftů nádorů nintedanibem vedla k rychlému poklesu hustoty mikrocév v nádoru, poklesu pokrytí cév pericyty a poklesu perfuze nádoru.

Měření pomocí dynamické, kontrastem zesílené magnetické rezonance (DCE-MRI) prokázala antiangiogenní účinek nintedanibu u člověka. Ten nebyl zřetelně závislý na dávce, avšak většina odpovědí byla zjištěna při dávce ≥ 200 mg. Logistická regrese odhalila statisticky významnou souvislost mezi antiangiogenním účinkem a expozicí nintedanibu. Účinky byly na DCE-MRI zřetelné za 24-48 hodin po užití první dávky léčivého přípravku a při kontinuální léčbě po dobu několika týdnů přetrvávaly nebo došlo i k jejich nárůstu. Nebyla zjištěna korelace mezi DCE-MRI odpovědí a následným klinicky významným snížením velikosti cílové leze, avšak DCE-MRI odpověď byla spojená se stabilizací onemocnění.

Klinická účinnost a bezpečnost
Účinnost v pivotním klinickém hodnocení fáze 3 LUME-Lung 1
Účinnost a bezpečnost přípravku Vargatef byla zjišťována u 1 314 dospělých pacientů s lokálně pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním NSCLC po jedné předchozí linii chemoterapie. „Lokálně rekurentní“ bylo definováno jako lokální rekurence nádoru bez metastáz při vstupu do klinického hodnocení. Do hodnocení bylo zařazeno 658 pacientů (50,1 %) s adenokarcinomem, 555 pacientů (42,2 %) s dlaždicobuněčným karcinomem a 101 pacientů (7,7 %) s nádory s jinou histologií.

Pacienti byli randomizováni (1 : 1) k podávání nintedanibu 200 mg perorálně dvakrát denně v kombinaci se 75 mg/m^2 docetaxelu intravenózně každých 21 dnů (n = 655) nebo placeba perorálně dvakrát denně v kombinaci se 75 mg/m^2 docetaxelu každých 21 dnů (n = 659). Randomizace byla stratifikována dle výkonnostního indexu *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 oproti 1), předléčby bevacizumabem (ano oproti ne), mozkové metastázy (ano oproti ne) a histologie nádoru (dlaždicová nebo jiná histologie).

Charakteristiky pacientů byly mezi oběma léčebnými rameny vyvážené jak v celé populaci, tak v podskupinách dle histologie. Muži tvořili v celé populaci 72,7 %. Většina pacientů byla jiné než asijské rasy (81,6 %), medián věku byl 60,0 roku, výchozí výkonnostní index ECOG byl 0 (28,6 %) nebo 1 (71,3 %); jeden pacient měl výchozí výkonnostní index ECOG 2. Při vstupu do klinického hodnocení mělo 5,8 % pacientů stabilní mozkovou metastázu a 3,8 % bylo po předchozí léčbě bevacizumabem.
Stadium onemocnění bylo určeno v době diagnózy za použití 6. nebo 7. vydání klasifikace *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) / *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). V celkové populaci bylo 16,0 % pacientů ve stadiu onemocnění < IIIB/IV, 22,4 % pacientů ve stadiu onemocnění IIIB a 61,6 % pacientů ve stadiu onemocnění IV. Do klinického hodnocení vstoupilo 9,2 % pacientů s lokálně rekurentním stadiem onemocnění vyhodnoceným ve výchozím stavu.
V populaci pacientů s nádorem s histologií adenokarcinomu bylo 15,8 % pacientů ve stadiu onemocnění < IIIB/IV, 15,2 % pacientů ve stadiu onemocnění IIIB a 69,0 % pacientů ve stadiu

onemocnění IV.
Z pacientů s adenokarcinomem jich 5,8 % vstoupilo do klinického hodnocení v lokálně rekurentním stadiu onemocnění vyhodnoceném ve výchozím stavu.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progrese onemocnění (*progression-free survival*, PFS) hodnocené nezávislou hodnoticí komisí (*independent review committee*, IRC) u populace podle původního léčebného záměru (*intent-to-treat*, ITT) a testované histologicky. Celkové přežití (*overall survival*, OS) bylo hlavním sekundárním cílovým parametrem. Dalšími účinnostními cíli byla objektivní odpověď, kontrola onemocnění, změna velikosti nádoru a se zdravím spojená kvalita života.

Přidání nintedanibu k docetaxelu vedlo v celkové populaci ke statisticky významnému snížení rizika progrese nebo úmrtí o 21 %, jak stanovila nezávislá hodnoticí komise (poměr rizik (HR) 0,79; 95% interval spolehlivosti (CI): 0,68-0,92; p = 0,0019). Tento výsledek byl potvrzen v následné analýze PFS (HR 0,85; 95% CI: 0,75-0,96; p = 0,0070), ve které byly použity všechny příhody zaznamenané v době závěrečné analýzy OS. Analýza celkového přežití v celkové populaci nedosáhla statistické významnosti (HR 0,94; 95% CI: 0,83-1,05).
Je třeba vzít v úvahu, že předem naplánované analýzy podle histologie prokázaly statisticky významný rozdíl v OS mezi léčebnými rameny pouze u populace s adenokarcinomem (tabulka 4).

Jak je uvedeno v tabulce 4, přidání nintedanibu k docetaxelu vedlo ke statisticky významnému snížení rizika progrese nebo úmrtí, a to o 23 % u populace s adenokarcinomem (HR 0,77; 95% CI: 0,62-0,96). U souvisejících cílových parametrů klinického hodnocení, jako je kontrola onemocnění a změna velikosti nádoru, došlo v souladu s tímto pozorováním k významnému zlepšení.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti klinického hodnocení LUME-Lung 1 u pacientů s histologicky potvrzeným adenokarcinomem

	Vargatef + docetaxel	Placebo + docetaxel
Přežití bez progrese onemocnění (PFS)* – primární analýza		
Počet pacientů	277	285
Počet úmrtí nebo progresí (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Medián PFS (měsíce)	4,0	2,8
HR (95% CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Hodnota p pro stratifikovaný log-rank test**	0,0193	
Přežití bez progrese onemocnění (PFS)* – následná analýza**		
Počet pacientů	322	336
Počet úmrtí nebo progresí (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Medián PFS (měsíce)	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Hodnota p pro stratifikovaný log-rank test**	0,0485	
Kontrola onemocnění (%)	60,2	44,0
Poměr šancí (95% CI)$^{+}$	1,93 (1,42; 2,64)	
hodnota p+	< 0,0001	
Objektivní odpověď (%)	4,7	3,6
Poměr šancí (95% CI)$^{+}$	1,32 (0,61; 2,93)	
hodnota p+	0,4770	
Zmenšení nádoru (%)°	-7,76	-0,97
hodnota p°	0,0002	
Celkové přežití (OS)* **		
Počet pacientů	322	336
Počet úmrtí (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medián OS (měsíce)	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Hodnota p pro stratifikovaný log-rank test*	0,0359	

HR: poměr rizik; CI: interval spolehlivosti

* Primární analýza PFS na základě 713 zjištěných PFS příhod dle hodnocení IRC v celkové ITT populaci (332 příhod u pacientů s adenokarcinomem).

** Stratifikováno podle výchozího indexu ECOG PS (0 oproti 1), mozkových metastáz ve výchozím stavu (ano oproti ne) a předchozí léčby bevacizumabem (ano oproti ne).

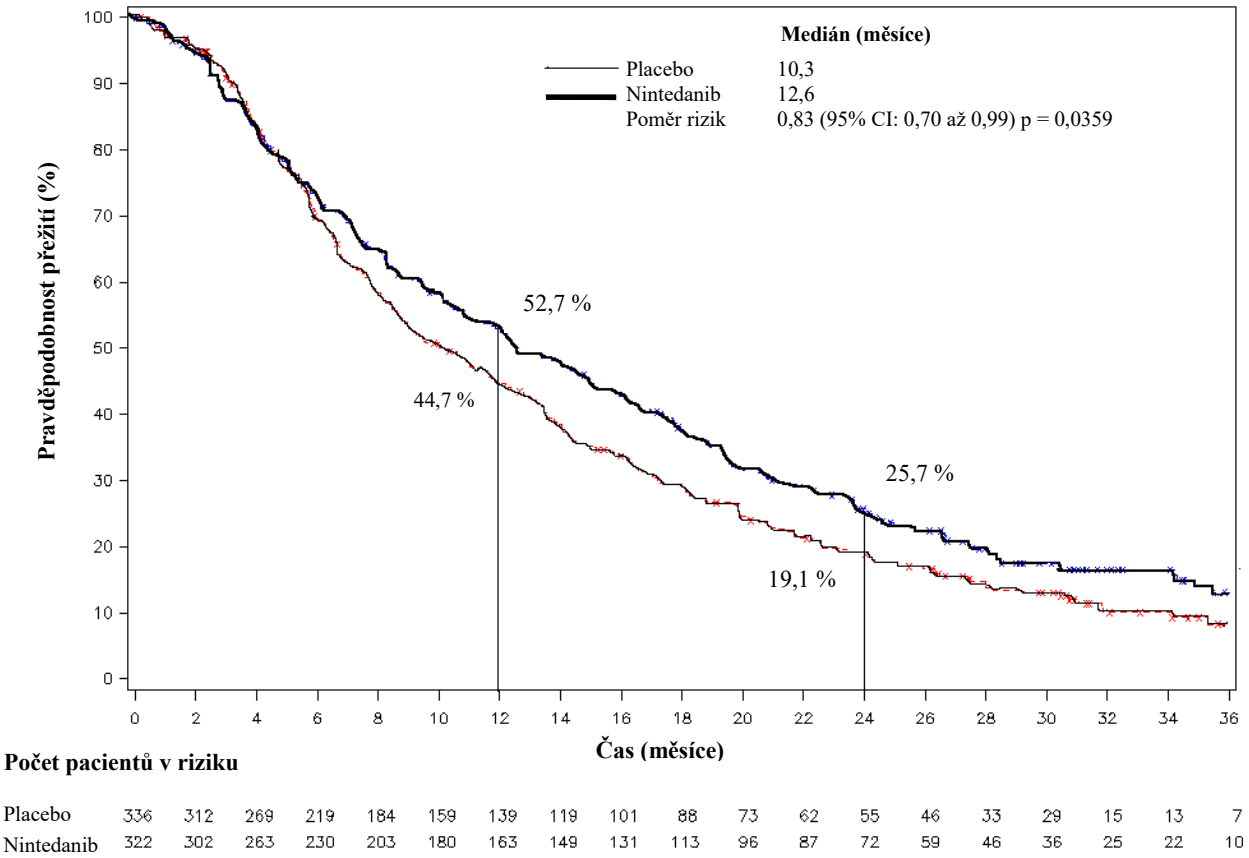
*** Analýza OS a následná analýza PFS provedená poté, co se v celkové ITT populaci vyskytlo 1 121 případů úmrtí (535 příhod u pacientů s adenokarcinomem).

\+ Poměr šancí a hodnota p byly získány z logistického regresního modelu upraveného dle výchozího indexu ECOG (0 oproti 1).

° Upravený průměr nejlepší % změny od výchozího stavu a hodnota p vycházející z ANOVA modelu upraveného dle výchozího indexu ECOG PS (0 oproti 1), mozkových metastáz ve výchozím stavu (ano oproti ne) a předchozí léčby bevacizumabem (ano oproti ne).

U pacientů s adenokarcinomem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení OS ve prospěch léčby nintedanibem s docetaxelem se 17% snížením rizika úmrtí (HR 0,83; p = 0,0359) a mediánem zlepšení OS 2,3 měsíce (10,3 oproti 12,6 měsíce, obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s histologicky potvrzeným adenokarcinomem dle léčebné skupiny v klinickém hodnocení LUME-Lung 1



Předem definované vyhodnocení bylo provedeno u populace pacientů s adenokarcinomem, kteří vstoupili do klinického hodnocení s předpokladem obzvláště špatné prognózy léčby, konkrétně pacientů, u kterých došlo v průběhu nebo krátce po léčbě první linie, podané před vstupem do klinického hodnocení, k progresi. Do této populace patřili pacienti s adenokarcinomem, u kterých byla ve výchozím stavu identifikována progrese a kteří vstoupili do klinického hodnocení méně než 9 měsíců od zahájení léčby první linie. Léčba těchto pacientů nintedanibem v kombinaci s docetaxelem snížila riziko úmrtí o 25 % v porovnání s placebem s docetaxelem (HR 0,75; 95% CI: 0,60-0,92; p = 0,0073). Medián OS se zlepšil o 3 měsíce (nintedanib: 10,9 měsíce; placebo: 7,9 měsíce). V post-hoc analýze pacientů s adenokarcinomem, kteří progredovali a vstoupili do klinického hodnocení ≥ 9 měsíců od zahájení léčby první linie, nedosáhl rozdíl statistické významnosti (HR pro OS: 0,89; 95% CI: 0,66-1,19).
Podíl pacientů s adenokarcinomem ve stadiu < IIIB/IV při diagnóze byl nízký a mezi léčebnými rameny vyvážený (placebo: 54 pacientů (16,1 %); nintedanib: 50 pacientů (15,5 %)). HR pro PFS

a OS byl u těchto pacientů 1,24 (95% CI: 0,68; 2,28), respektive 1,09 (95% CI: 0,70; 1,70). Soubor byl nicméně malý, nebyla přítomna žádná významná interakce a CI byl široký a zahrnoval HR pro OS celkové populace s adenokarcinomem.

Kvalita života
Léčba nintedanibem významně nezměnila dobu do zhoršení předdefinovaných příznaků kašle, dyspnoe a bolesti, ale vedla k významnému zhoršení na škále příznaků průjmu. Celkový přínos léčby nintedanibem však neměl negativní vliv na kvalitu života hodnocenou pacienty.

Vliv na QT interval
QT/QTc byl měřen a analyzován ve specifickém klinickém hodnocení srovnávajícím monoterapii nintedanibem s monoterapií sunitinibem u pacientů s karcinomem ledvinové buňky. V tomto klinickém hodnocení neprodlužovaly jednotlivé perorální dávky 200 mg nintedanibu ani opakované perorální dávky 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denně po dobu 15 dnů QTcF interval. Nebylo však provedeno žádné důkladné klinické hodnocení QT intervalu s nintedanibem podávaným v kombinaci s docetaxelem.

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vargatef u všech podskupin pediatrické populace u nemalobuněčného karcinomu plic (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Nintedanib dosáhl maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2-4 hodiny po perorálním podání měkkých želatinových tobolek ve stavu sytosti (rozpětí 0,5-8 hodin). Absolutní biologická dostupnost 100mg dávky byla u zdravých dobrovolníků 4,69 % (90% CI: 3,615-6,078). Absorpce a biologická dostupnost jsou sníženy účinky transportérů a významným metabolismem při prvním průchodu játry. Expozice nintedanibu se zvyšovala úměrně dávce v rozpětí dávek 50-450 mg jednou denně a 150-300 mg dvakrát denně. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací bylo dosaženo nejdéle do týdne od podání dávky.

Po požití stravy se expozice nintedanibu zvýšila o přibližně 20 % v porovnání s podáním nalačno (CI: 95,3-152,5 %) a absorpce byla zpožděna (medián t_{max} nalačno: 2,00 hod.; po jídle: 3,98 hod.). Ve studii *in vitro* nemělo míchání tobolek nintedanibu s malým množstvím jablečné přesnídávky nebo čokoládového pudinku po dobu až 15 minut žádný vliv na farmaceutickou kvalitu. Při delším kontaktu tobolek s měkkým jídlem bylo pozorováno, že dochází k jejich nabobtnání a deformaci, neboť želatinová tobolka absorbuje vodu. Proto se neočekává, že by užívání tobolek s měkkým jídlem změnilo klinický účinek při okamžitém užití.

Distribuce
Nintedanib má nejméně dvoufázovou dispoziční kinetiku. Po intravenózní infuzi byl zjištěn velký distribuční objem (V_{ss}: 1 050 l, 45,0 % gCV).

Vazba nintedanibu na proteiny lidské plazmy *in vitro* byla vysoká, vázaná frakce činila 97,8 %. Za hlavní vazebný protein je považován sérový albumin. Nintedanib je distribuován především plazmou, přičemž poměr krev ku plazmě je 0,869.

Biotransformace
Převažující metabolickou reakcí u nintedanibu je hydrolytické štěpení esterázami, které vede k tvorbě volné kyselé frakce BIBF 1202. BIBF 1202 je následně glukuronidována UGT enzymy, především UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 a UGT1A10 na BIBF 1202 glukuronid.

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP3A4. Ve studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) u člověka nebylo možné hlavní CYP-dependentní metabolit v plazmě zjistit. *In vitro* představoval metabolismus závislý

na CYP přibližně 5 % v porovnání s 25 % esterického štěpení.
Přestože je BIBF 1202 aktivní na cílových receptorech látky, v předklinických experimentech *in vivo* nebyla jeho účinnost prokázána.

Eliminace
Celková plazmatická clearance po intravenózní infuzi byla vysoká (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). V podobě nezměněné léčivé látky bylo během 48 hodin močí vyloučeno přibližně 0,05 % perorálně podané dávky (31,5 % gCV) a přibližně 1,4 % intravenózně podané dávky (24,2 % gCV); renální clearance byla 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavní cestou eliminace lékové radioaktivity po perorálním podání [14C] nintedanibu bylo vylučování stolicí a žlučí (93,4 % dávky, 2,61 % gCV).
Renální vylučování přispívalo k celkové clearance jen v malé míře (0,649 % dávky, 26,3 % gCV).
Celkové množství zjištěné látky (*recovery*) bylo považováno za úplné (více než 90 %) do 4 dnů po podání dávky. Terminální poločas nintedanibu byl mezi 10 a 15 hod. (gCV % přibližně 50 %).

Linearita/nelinearita
Farmakokinetiku nintedanibu lze považovat za lineární vzhledem k času (tedy údaje o podání jednotlivých dávek lze extrapolovat na opakované dávky). Při opakovaném podání docházelo k akumulaci 1,04krát u C_{max} a 1,38krát u AUC. Minimální koncentrace nintedanibu zůstaly stabilní po dobu více než jednoho roku.

Další informace o lékových interakcích

Metabolismus
Vzhledem k tomu, že nintedanib, BIBF 1202 ani glukuronid BIBF 1202 v předklinických studiích neinhibovaly ani neindukovaly CYP enzymy a nintedanib nebyl ve významné míře metabolizován CYP enzymy, nepředpokládá se, že budou existovat lékové interakce mezi nintedanibem a substráty CYP, CYP inhibitory a CYP induktory.

Transport
Nintedanib je substrát P-gp. Informace o interakčním potenciálu nintedanibu s tímto transportérem jsou uvedeny v bodě 4.5. Bylo prokázáno, že nintedanib není *in vitro* substrátem ani inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT2 ani MRP2. Nintedanib rovněž nebyl substrátem BCRP.
In vitro byl pozorován pouze slabý inhibiční potenciál na OCT1, BCRP a P-gp, což je považováno za klinicky málo významné. Totéž platí pro nintedanib jako substrát OCT1.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy
V exploratorních farmakokinetických analýzách nežádoucích příhod byla vyšší expozice nintedanibu obvykle spojena se zvýšenými hladinami jaterních enzymů, avšak ne s gastrointestinálními nežádoucími příhodami.
Analýzy vztahu mezi FK a účinností nebyly pro klinické cílové parametry provedeny. Logistická regrese odhalila statisticky významnou souvislost mezi expozicí nintedanibu a odpovědí na DCE-MRI.

Populační farmakokinetická analýza u zvláštních populací
Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu byly podobné u zdravých dobrovolníků, onkologických pacientů a pacientů z cílové populace. Expozice nintedanibu nebyla ovlivněna pohlavím (korigováno dle tělesné hmotnosti), přítomností lehké či středně těžké poruchy funkce ledvin (odhadnuto na základě clearance kreatininu), přítomností jaterních metastáz, skóre výkonnostního indexu ECOG, požíváním alkoholu ani genotypem P-gp.

Populační FK analýzy naznačily středně významný vliv na expozici nintedanibu v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a rase (viz níže). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici zjištěným v klinickém hodnocení LUME-Lung 1 nejsou tyto účinky považovány za klinicky významné. Doporučuje se však pečlivě sledovat pacienty s několika těmito rizikovými faktory (viz bod 4.4).

Věk
Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem. $AUC_{\tau,ss}$ se u 45letého pacienta snížila o 16 %

(5. percentil) a zvýšila o 13 % u 76letého pacienta (95. percentil) v porovnání s pacientem s mediánem věku 62 let. Věkové rozpětí pacientů v analýze bylo 29 až 85 let; přibližně 5 % populace bylo starších 75 let.

Tělesná hmotnost
Byl zjištěn inverzní vztah mezi tělesnou hmotností a expozicí nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ se zvýšila o 25 % u 50kg pacienta (5. percentil) a snížila o 19 % u 100kg pacienta (95. percentil) v porovnání s pacientem s mediánem tělesné hmotnosti71,5 kg.

Rasa
Oproti kavkazské populaci byla průměrná populační expozice nintedanibu u pacientů z Číny, Tchaj-wanu a Indie o 33-50 % vyšší a u pacientů z Japonska o 16 % vyšší, zatímco u pacientů z Koreje o 16-22 % nižší (korigováno dle tělesné hmotnosti). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici nejsou tyto účinky považovány za klinicky významné. Údaje od osob černošské rasy byly velmi omezené, ale ve stejném rozpětí jako u kavkazské populace.

Porucha funkce jater
Ve specifickém klinickém hodnocení fáze I s jednotlivou dávkou a v porovnání se zdravými jedinci byla expozice nintedanibu dle C_{max} a AUC 2,2násobně vyšší u dobrovolníků s lehkou poruchou funkce jater (skóre A dle Childa a Pugha; 90% CI: 1,3-3,7 u C_{max} a 1,2-3,8 u AUC). U dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre B dle Childa a Pugha) byla v porovnání se zdravými dobrovolníky expozice 7,6násobně vyšší dle C_{max} (90% CI: 4,4-13,2) a 8,7násobně vyšší dle AUC (90% CI: 5,7-13,1). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (skóre C dle Childa a Pugha) nebyli studováni.

Souběžná léčba s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky
Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla pacientkám s SSc-ILD podána jednotlivá dávka kombinující 30 µg ethinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu, a to před podáním a po podání nintedanibu v dávce 150 mg dvakrát denně po dobu nejméně 10 dnů. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) byl 117 % (108 % - 127 %; C_{max}) a 101 % (93 % - 111 %; $AUC_{0\text{-}tz}$) u ethinylestradiolu a 101 % (90 % - 113 %; C_{max}) a 96 % (91 % - 102 %; $AUC_{0\text{-}tz}$) u levonorgestrelu (n = 15), což ukazuje, že souběžné podávání nintedanibu nemá významný účinek na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie
Studie toxicity po podání jednotlivé dávky potkanům a myším naznačily nízký potenciál nintedanibu k akutní toxicitě. V toxikologických studiích s opakovaným podáváním u potkanů byly nežádoucí účinky (např. ztluštění epifyzárních plotének, léze na řezácích) spojené převážně s mechanismem účinku nintedanibu (tedy inhibice VEGFR-2). Tyto změny jsou známy i u jiných inhibitorů VEGFR-2 a mohou být považovány za skupinový účinek.

Ve studiích toxicity s jinými živočichy než hlodavci byly pozorovány průjem a zvracení spojené se snížením příjmu potravy a ztrátou tělesné hmotnosti.

U potkanů, psů a makaků jávských nebyl zjištěn nárůst hladin jaterních enzymů. Mírné zvýšení hladin jaterních enzymů, které nebylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky, jako je průjem, bylo zjištěno pouze u makaků rhesus.

Reprodukční toxicita
Studie samčí fertility a časného embryonálního vývoje do nidace u potkanů neprokázala účinky na samčí reprodukční soustavu a samčí fertilitu.

U potkanů byly embryofetální úmrtnost a teratogenní účinky pozorovány při expozicích nižších, než je expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) 200 mg dvakrát denně. Při subterapeutických hladinách expozice byly rovněž zaznamenány účinky na vývoj axiálního skeletu

a na vývoj velkých cév.

U králíků byly při expozici přibližně 8násobně vyšší než při MRHD pozorovány účinky na embryofetální úmrtnost. Při expozici 4násobně vyšší než při MRHD byly pozorovány teratogenní účinky na aortické oblouky v kombinaci s účinky na srdce a urogenitální ústrojí, a při expozici 3násobně vyšší než při MRHD účinky na embryofetální vývoj axiálního skeletu.

U potkanů byly malé dávky radioaktivně značeného nintedanibu a/nebo jeho metabolitů vyloučeny do mléka (≤ 0,5 % podané dávky).

Studie genotoxicity nenaznačily žádný mutagenní potenciál nintedanibu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Tvrdý tuk
Sójový lecithin (E 322)

Tobolka
Želatina
Glycerol 85 %
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry, každý obsahuje 10 tobolek.

Vargatef 100 mg měkké tobolky
Velikosti balení: 60 nebo 120 tobolek nebo vícečetné balení se 120 (2 × 60) tobolkami (2 krabičky, každá se 60 tobolkami, zabalenými v plastové fólii).

Vargatef 150 mg měkké tobolky
Velikost balení: 60 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud dojde ke kontaktu s obsahem tobolky, je nutné si okamžitě umýt ruce velkým množstvím vody (viz bod 4.2).
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Vargatef 100 mg měkké tobolky
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg měkké tobolky
EU/1/14/954/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. listopadu 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
FRANCIE

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (100 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vargatef 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 100 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sóju. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 × 1 měkká tobolka
120 × 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vargatef 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (100 mg – 60 tobolek ve vícečetném balení – bez „Blue Box“ informace)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vargatef 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 100 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sóju. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 × 1 měkká tobolka. Část vícečetného balení, nelze prodat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/954/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vargatef 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL (100 mg – vícečetné balení 120 tobolek – s „Blue Box“ informací)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vargatef 100 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 100 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 120 (2 balení po 60 × 1) měkkých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/954/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vargatef 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (150 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vargatef 150 mg měkké tobolky
nintedanib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 150 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sóju. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 × 1 měkká tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/954/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Vargatef 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (100 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vargatef 100 mg tobolky
nintedanib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Před použitím neotvírejte.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR (150 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vargatef 150 mg tobolky
nintedanib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Před použitím neotvírejte.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vargatef 100 mg měkké tobolky
nintedanib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vargatef a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vargatef užívat
3. Jak se přípravek Vargatef užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vargatef uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vargatef a k čemu se používá

Tobolky přípravku Vargatef obsahují léčivou látku nintedanib. Nintedanib blokuje aktivitu skupiny bílkovin, které jsou zapojeny do vývoje nových krevních cév. Nádorové buňky tyto cévy potřebují jako zdroj výživy a kyslíku. Tím, že nintedanib zablokuje aktivitu těchto bílkovin, je schopen potlačit růst a šíření nádoru.

Tento přípravek se používá v kombinaci s jiným protinádorovým léčivým přípravkem (docetaxel) k léčbě nádorového onemocnění plic zvaného nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC). Je určen pro dospělé pacienty s určitým typem NSCLC („*adenokarcinom*“), kteří již byli léčeni jedním jiným léčivým přípravkem určeným k léčbě tohoto nádorového onemocnění, ale u nichž nádor začal znovu růst.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vargatef užívat

Neužívejte přípravek Vargatef
- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, na arašídy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření
Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry; jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením, obzvláště krvácení do plic v nedávné době
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami nebo Vám bylo zjištěno zvýšené množství bílkovin v moči
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenprokumon, heparin nebo kyselina acetylsalicylová) k zabránění tvorby krevních sraženin. Léčba přípravkem Vargatef může zvyšovat riziko krvácení
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo plánujete podstoupit operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se Vám hojí rány. Léčba přípravkem Vargatef proto obvykle bude

v případě, že máte být operován(a), přerušena. Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena
- jestliže máte nádorové onemocnění, které se rozšířilo do mozku
- jestliže máte vysoký krevní tlak
- jestliže máte nebo jste měl(a) aneurysma (rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy

Na základě těchto informací Vám může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater a zjistit, jak rychle se krev sráží. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda Vám může být podán přípravek Vargatef.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte:
- jestliže dostanete průjem. Je důležité léčit průjem při prvních známkách (viz bod 4)
- jestliže zvracíte nebo máte pocit na zvracení
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry
- jestliže budete mít horečku, zimnici, objeví se u Vás zrychlené dýchání nebo zrychlený srdeční tep. Mohlo by se jednat o známky infekce nebo infekci krve (sepsi) (viz bod 4)
- jestliže pociťujete silnou bolest v oblasti žaludku, máte horečku, zimnici, je Vám nevolno, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu (gastrointestinální perforace)
- jestliže se u Vás projeví kombinace některých nebo všech těchto příznaků: náhlá prudká bolest břicha nebo křeče, červená krev ve stolici, průjem nebo zácpa, pocit na zvracení a zvracení, protože se může jednat o příznaky zánětu střeva vyvolaného omezeným prouděním krve (ischemická kolitida)
- jestliže pociťujete bolest v končetině nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, nebo pokud budete pociťovat bolest na hrudi a obtíže při dýchání, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z Vašich žil
- jestliže máte velké krvácení
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest v šíji, čelisti, rameni nebo paži, máte zrychlený srdeční tep, jste dušný(á), máte pocit na zvracení, zvracíte, protože to by mohly být příznaky srdečního infarktu
- jestliže se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj. Mohly by to být příznaky onemocnění mozku zvaného syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES).
- jestliže se kterýkoli z nežádoucích účinků, které se u Vás případně vyskytnou (viz bod 4), stane závažným

Děti a dospívající
Tento léčivý přípravek nebyl u dětí a dospívajících studován k léčbě nádorového onemocnění plic (NSCLC), a proto ho nemají užívat děti a dospívající ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Vargatef
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a léků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Tento léčivý přípravek se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léky. Následující léky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu, léčivé látky obsažené v přípravku Vargatef, v krvi, a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):
- Ketokonazol (používaný k léčbě plísňových infekcí)
- Erythromycin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí)

Následující léky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Vargatef:
- Rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy)
- Karbamazepin, fenytoin (používané k léčbě záchvatů)
- Třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek k léčbě deprese)

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství
Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit Vaše nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Antikoncepce
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy začnou užívat přípravek Vargatef, během užívání přípravku Vargatef a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce, aby předešly otěhotnění.
- O metodách antikoncepce, které jsou pro Vás nejvhodnější, se poraďte se svým lékařem.
- Zvracení a/nebo průjem či jiné stavy postihující trávicí soustavu mohou mít vliv na vstřebávání hormonálních antikoncepčních přípravků užívaných ústy, jako jsou antikoncepční pilulky, a mohou snížit jejich účinnost. Z toho důvodu je třeba, abyste se s lékařem poradila o jiné možné vhodné metodě antikoncepce, pokud se u Vás zmíněné stavy vyskytnou.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Vargatef otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste těhotná.

Kojení
Není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka a zda by mohl poškodit kojené dítě. Ženy proto během léčby přípravkem Vargatef nemají kojit.

Plodnost
Účinek tohoto přípravku na plodnost u člověka nebyl hodnocen.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Vargatef může mít malý vliv na Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Vargatef obsahuje sóju
Tobolky obsahují sójový lecithin. Neužívejte tento přípravek, jestliže jste alergický(á) na arašídy nebo sóju.

3. Jak se přípravek Vargatef užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Vargatef neužívejte ve stejný den jako chemoterapii docetaxelem.

Tobolky spolkněte v celku s vodou a nežvýkejte je. Doporučuje se užít tobolky s jídlem, tedy během jídla nebo těsně před jídlem nebo po něm.
Tobolku neotevírejte ani nedrťte (viz bod 5).

Doporučená dávka jsou čtyři tobolky denně (to je celkem 400 mg nintedanibu denně). Neužívejte víc než tuto dávku.

Tuto denní dávku je třeba rozdělit na dvě dávky o dvou tobolkách, které užijete s odstupem přibližně

12 hodin, například dvě tobolky ráno a dvě tobolky večer. Tyto dvě dávky je třeba užít každý den přibližně ve stejnou dobu. Užívání přípravku tímto způsobem zajistí, že se v těle udržuje stejné množství nintedanibu.

Snížení dávky
Jestliže doporučenou dávku 400 mg denně z důvodu nežádoucích účinků nesnášíte (viz bod 4), lékař může denní dávku přípravku Vargatef snížit. Sám (sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí porady s lékařem.

Lékař může doporučenou dávku snížit na 300 mg denně (dvě 150mg tobolky). V takovém případě Vám lékař k užívání předepíše přípravek Vargatef 150 mg měkké tobolky.

V případě potřeby Vám může lékař denní dávku dále snížit na 200 mg denně (dvě 100mg tobolky). Pokud se tak stane, lékař Vám předepíše odpovídající sílu tobolek.

V obou případech užijte jednu tobolku příslušné síly s jídlem dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin (například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer) přibližně ve stejnou denní dobu.

Jestliže lékař ukončil Vaši chemoterapii docetaxelem, je třeba, abyste pokračoval(a) v užívání přípravku Vargatef dvakrát denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vargatef, než jste měl(a)
Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vargatef
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku přípravku Vargatef užijte dle plánu v další plánovanou dobu a v dávce doporučené lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vargatef
Neukončujte užívání přípravku Vargatef bez předchozí porady s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje. Jestliže tento přípravek neužíváte dle doporučení svého lékaře, může se stát, že tato protinádorová léčba nebude správně fungovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvlášť obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Vargatef objeví následující nežádoucí účinky:

- ***Průjem*** *(velmi časté, může postihnout více než 1 osobu z 10)*

Průjem může vést ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolytů, jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních známkách průjmu pijte velká množství tekutin a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Po poradě s lékařem začněte co nejdříve užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

- ***Febrilní neutropenie*** *a* ***sepse*** *(časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10)*

Léčba přípravkem Vargatef může vést ke snížení počtu určitého typu bílých krvinek (*neutropenie*), které jsou důležité pro obranu těla proti bakteriálním a plísňovým infekcím. Jako důsledek neutropenie se může objevit horečka (*febrilní neutropenie*) a infekce krve (*sepse*). Jestliže budete mít horečku, zimnici, objeví se u Vás zrychlené dýchání nebo zrychlený srdeční tep, okamžitě informujte svého lékaře.

Během léčby přípravkem Vargatef bude lékař pravidelně vyšetřovat krvinky a zjišťovat, zda nemáte známky infekce, jako je zánět, horečka nebo únava.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- Průjem – viz výše
- Pocit bolesti, necitlivosti a/nebo brnění v prstech u rukou a u nohou (*periferní neuropatie*)
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolest břicha
- Krvácení
- Snížení počtu bílých krvinek (*neutropenie*)
- Zánět sliznic vystýlajících trávicí trakt, včetně boláků a vřídků v ústech (*mukozitida, včetně stomatitidy*)
- Vyrážka
- Snížená chuť k jídlu
- Elektrolytová nerovnováha
- Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, krevní alkalická fosfatáza) v krvi, zjištěné krevními testy
- Vypadávání vlasů (alopecie)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- Otrava krve (*sepse*) – viz výše
- Snížení počtu bílých krvinek doprovázené horečkou (*febrilní neutropenie*)
- Krevní sraženiny v žilách (*žilní tromboembolie*), zvláště v nohou (k příznakům patří bolest v končetině nebo je končetina zarudlá, oteklá či teplá), které mohou krevními cévami procházet do plic a způsobit bolest na hrudi a obtíže při dýchání (pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc)
- Vysoký krevní tlak (*hypertenze*)
- Ztráta tekutin (*dehydratace*)
- Hnisavé váčky (*abscesy*)
- Nízký počet krevních destiček (*trombocytopenie*)
- Žloutenka (*hyperbilirubinemie*)
- Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (gamaglutamyltransferázy) v krvi, zjištěné krevními testy
- Snížení tělesné hmotnosti
- Svědění
- Bolest hlavy
- Zvýšené množství bílkovin v moči *(proteinurie)*

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)
- Výskyt proděravění stěny trávicího traktu (*gastrointestinální perforace*)
- Závažné problémy s játry
- Zánět slinivky břišní (*pankreatitida*)
- Srdeční infarkt
- Selhání ledvin

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
- Zánět tlustého střeva
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (*aneurysmata a arteriální disekce*)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové

informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vargatef uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, balicí fólii a blistrech. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je blistr, ve kterém jsou tobolky umístěny, otevřený nebo je tobolka poškozená.
Pokud se dostanete do kontaktu s obsahem tobolky, okamžitě si umyjte ruce velkým množstvím vody (viz bod 3).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vargatef obsahuje
Léčivou látkou je nintedanib. Jedna měkká tobolka obsahuje 100 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).

Pomocnými látkami jsou:
Obsah tobolky: Triacylglyceroly se středním řetězcem, tvrdý tuk, sójový lecithin (E 322)
Tobolka: Želatina, glycerol 85 %, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Vargatef vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Vargatef 100 mg měkké tobolky (tobolky) jsou neprůhledné, oválné tobolky broskvové barvy (přibl. 16 x 6 mm) s označením na jedné straně – symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „100“.

K dispozici jsou tři velikosti balení přípravku Vargatef 100 mg měkké tobolky:
- Krabička obsahující 60 tobolek (6 hliníkových blistrů, každý obsahuje 10 tobolek).
- Krabička obsahující 120 tobolek (12 hliníkových blistrů, každý obsahuje 10 tobolek).
- Vícečetné balení obsahující 120 tobolek (2 krabičky, každá obsahuje 60 tobolek, krabičky jsou spojené balicí fólií).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení přípravku Vargatef 100 mg měkké tobolky.

Držitel rozhodnutí o registraci
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vargatef 150 mg měkké tobolky
nintedanib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vargatef a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vargatef užívat
3. Jak se přípravek Vargatef užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vargatef uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vargatef a k čemu se používá

Tobolky přípravku Vargatef obsahují léčivou látku nintedanib. Nintedanib blokuje aktivitu skupiny bílkovin, které jsou zapojeny do vývoje nových krevních cév. Nádorové buňky tyto cévy potřebují jako zdroj výživy a kyslíku. Tím, že nintedanib zablokuje aktivitu těchto bílkovin, je schopen potlačit růst a šíření nádoru.

Tento přípravek se používá v kombinaci s jiným protinádorovým léčivým přípravkem (docetaxel) k léčbě nádorového onemocnění plic zvaného nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC). Je určen pro dospělé pacienty s určitým typem NSCLC („*adenokarcinom*“), kteří již byli léčeni jedním jiným léčivým přípravkem určeným k léčbě tohoto nádorového onemocnění, ale u nichž nádor začal znovu růst.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vargatef užívat

Neužívejte přípravek Vargatef
- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, na arašídy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření
Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry; jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením, obzvláště krvácení do plic v nedávné době
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami nebo Vám bylo zjištěno zvýšené množství bílkovin v moči
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenprokumon, heparin nebo kyselina acetylsalicylová) k zabránění tvorby krevních sraženin. Léčba přípravkem Vargatef může zvyšovat riziko krvácení
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) nebo plánujete podstoupit operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se Vám hojí rány. Léčba přípravkem Vargatef proto obvykle bude

v případě, že máte být operován(a), přerušena. Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena
- jestliže máte nádorové onemocnění, které se rozšířilo do mozku
- jestliže máte vysoký krevní tlak
- jestliže máte nebo jste měl(a) aneurysma (rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy

Na základě těchto informací Vám může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater a zjistit, jak rychle se krev sráží. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda Vám může být podán přípravek Vargatef.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte:
- jestliže dostanete průjem. Je důležité léčit průjem při prvních známkách (viz bod 4)
- jestliže zvracíte nebo máte pocit na zvracení
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry
- jestliže budete mít horečku, zimnici, objeví se u Vás zrychlené dýchání nebo zrychlený srdeční tep. Mohlo by se jednat o známky infekce nebo infekci krve (sepsi) (viz bod 4)
- jestliže pociťujete silnou bolest v oblasti žaludku, máte horečku, zimnici, je Vám nevolno, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu (gastrointestinální perforace)
- jestliže se u Vás projeví kombinace některých nebo všech těchto příznaků: náhlá prudká bolest břicha nebo křeče, červená krev ve stolici, průjem nebo zácpa, pocit na zvracení a zvracení, protože se může jednat o příznaky zánětu střeva vyvolaného omezeným prouděním krve (ischemická kolitida)
- jestliže pociťujete bolest v končetině nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, nebo pokud budete pociťovat bolest na hrudi a obtíže při dýchání, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z Vašich žil
- jestliže máte velké krvácení
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest v šíji, čelisti, rameni nebo paži, máte zrychlený srdeční tep, jste dušný(á), máte pocit na zvracení, zvracíte, protože to by mohly být příznaky srdečního infarktu
- jestliže se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj. Mohly by to být příznaky onemocnění mozku zvaného syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie(PRES).
- jestliže se kterýkoli z nežádoucích účinků, které se u Vás případně vyskytnou (viz bod 4), stane závažným

Děti a dospívající
Tento léčivý přípravek nebyl u dětí a dospívajících studován k léčbě nádorového onemocnění plic (NSCLC), a proto ho nemají užívat děti a dospívající ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Vargatef
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a léků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Tento léčivý přípravek se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léky. Následující léky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu, léčivé látky obsažené v přípravku Vargatef, v krvi, a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):
- Ketokonazol (používaný k léčbě plísňových infekcí)
- Erythromycin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí)

Následující léky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Vargatef:
- Rifampicin (antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy)
- Karbamazepin, fenytoin (používané k léčbě záchvatů)
- Třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek k léčbě deprese)

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství
Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit Vaše nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Antikoncepce
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy začnou užívat přípravek Vargatef, během užívání přípravku Vargatef a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce, aby předešly otěhotnění.
- O metodách antikoncepce, které jsou pro Vás nejvhodnější, se poraďte se svým lékařem.
- Zvracení a/nebo průjem či jiné stavy postihující trávicí soustavu mohou mít vliv na vstřebávání hormonálních antikoncepčních přípravků užívaných ústy, jako jsou antikoncepční pilulky, a mohou snížit jejich účinnost. Z toho důvodu je třeba, abyste se s lékařem poradila o jiné možné vhodné metodě antikoncepce, pokud se u Vás zmíněné stavy vyskytnou.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Vargatef otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste těhotná.

Kojení
Není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka a zda by mohl poškodit kojené dítě. Ženy proto během léčby přípravkem Vargatef nemají kojit.

Plodnost
Účinek tohoto přípravku na plodnost u člověka nebyl hodnocen.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Vargatef může mít malý vliv na Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Vargatef obsahuje sóju
Tobolky obsahují sójový lecithin. Neužívejte tento přípravek, jestliže jste alergický(á) na arašídy nebo sóju.

3. Jak se přípravek Vargatef užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Vargatef neužívejte ve stejný den jako chemoterapii docetaxelem.

Tobolky spolkněte v celku s vodou a nežvýkejte je. Doporučuje se užít tobolku s jídlem, tedy během jídla nebo těsně před jídlem nebo po něm.
Tobolku neotevírejte ani nedrťte (viz bod 5).

Doporučená dávka jsou dvě tobolky denně (to je celkem 300 mg nintedanibu denně). Neužívejte víc než tuto dávku.

Tuto denní dávku je třeba rozdělit na dvě dávky o jedné tobolce, které užijete s odstupem přibližně

12 hodin, například jedna tobolka ráno a jedna tobolka večer. Tyto dvě dávky je třeba užít každý den přibližně ve stejnou dobu. Užívání přípravku tímto způsobem zajistí, že se v těle udržuje stejné množství nintedanibu.

Snížení dávky
Jestliže doporučenou dávku 300 mg denně z důvodu nežádoucích účinků nesnášíte (viz bod 4), lékař může doporučenou denní dávku přípravku Vargatef snížit na 200 mg denně (dvě 100mg tobolky). V takovém případě Vám lékař k užívání předepíše přípravek Vargatef 100 mg měkké tobolky. Užijte jednu tobolku této síly s jídlem dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin (například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer) přibližně ve stejnou denní dobu.

Sám (sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí porady s lékařem.

Jestliže lékař ukončil Vaši chemoterapii docetaxelem, je třeba, abyste pokračoval(a) v užívání přípravku Vargatef dvakrát denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vargatef, než jste měl(a)
Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vargatef
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Další dávku přípravku Vargatef užijte dle plánu v další plánovanou dobu a v dávce doporučené lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Vargatef
Neukončujte užívání přípravku Vargatef bez předchozí porady s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje. Jestliže tento přípravek neužíváte dle doporučení svého lékaře, může se stát, že tato protinádorová léčba nebude správně fungovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvlášť obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Vargatef objeví následující nežádoucí účinky:

- ***Průjem*** *(velmi časté, může postihnout více než 1 osobu z 10)*

Průjem může vést ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolytů, jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních známkách průjmu pijte velká množství tekutin a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Po poradě s lékařem začněte co nejdříve užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

- ***Febrilní neutropenie*** *a* ***sepse*** *(časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10)*

Léčba přípravkem Vargatef může vést ke snížení počtu určitého typu bílých krvinek (*neutropenie*), které jsou důležité pro obranu těla proti bakteriálním a plísňovým infekcím. Jako důsledek neutropenie se může objevit horečka (*febrilní neutropenie*) a infekce krve (*sepse*). Jestliže budete mít horečku, zimnici, objeví se u Vás zrychlené dýchání nebo zrychlený srdeční tep, okamžitě informujte svého lékaře.
Během léčby přípravkem Vargatef bude lékař pravidelně vyšetřovat krvinky a zjišťovat, zda nemáte známky infekce, jako je zánět, horečka nebo únava.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- Průjem – viz výše
- Pocit bolesti, necitlivosti a/nebo brnění v prstech u rukou a u nohou (*periferní neuropatie*)
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolest břicha
- Krvácení
- Snížení počtu bílých krvinek (*neutropenie*)
- Zánět sliznic vystýlajících trávicí trakt, včetně boláků a vřídků v ústech (*mukozitida, včetně stomatitidy*)
- Vyrážka
- Snížená chuť k jídlu
- Elektrolytová nerovnováha
- Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, krevní alkalická fosfatáza) v krvi, zjištěné krevními testy
- Vypadávání vlasů (alopecie)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- Otrava krve (*sepse*) – viz výše
- Snížení počtu bílých krvinek doprovázené horečkou (*febrilní neutropenie*)
- Krevní sraženiny v žilách (*žilní tromboembolie*), zvláště v nohou (k příznakům patří bolest v končetině nebo je končetina zarudlá, oteklá či teplá), které mohou krevními cévami procházet do plic a způsobit bolest na hrudi a obtíže při dýchání (pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc)
- Vysoký krevní tlak (*hypertenze*)
- Ztráta tekutin (*dehydratace*)
- Hnisavé váčky (*abscesy*)
- Nízký počet krevních destiček (*trombocytopenie*)
- Žloutenka (*hyperbilirubinemie*)
- Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (gamaglutamyltransferázy) v krvi, zjištěné krevními testy
- Snížení tělesné hmotnosti
- Svědění
- Bolest hlavy
- Zvýšené množství bílkovin v moči *(proteinurie)*

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)
- Výskyt proděravění stěny trávicího traktu (*gastrointestinální perforace*)
- Závažné problémy s játry
- Zánět slinivky břišní (*pankreatitida*)
- Srdeční infarkt
- Selhání ledvin

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
- Zánět tlustého střeva
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (*aneurysmata a arteriální disekce*)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vargatef uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistrech. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je blistr, ve kterém jsou tobolky umístěny, otevřený nebo je tobolka poškozená.
Pokud se dostanete do kontaktu s obsahem tobolky, okamžitě si umyjte ruce velkým množstvím vody (viz bod 3).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vargatef obsahuje
Léčivou látkou je nintedanib. Jedna měkká tobolka obsahuje 150 mg nintedanibu (ve formě nintedanib-esilátu).

Pomocnými látkami jsou:
Obsah tobolky: Triacylglyceroly se středním řetězcem, tvrdý tuk, sójový lecithin (E 322)
Tobolka: Želatina, glycerol 85 %, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Vargatef vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Vargatef 150 mg měkké tobolky (tobolky) jsou neprůhledné, oválné tobolky hnědé barvy (přibl. 18 x 7 mm) s označením na jedné straně – symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „150“.

Krabička obsahuje 60 tobolek (6 hliníkových blistrů, každý obsahuje 10 tobolek).

Držitel rozhodnutí o registraci
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Německo

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paříž
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.