

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vargatef 100 mg capsule molli  
Vargatef 150 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Vargatef 100 mg capsule molli

Ogni capsula molle contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

### Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula contiene 1,2 mg di lecitina di soia.

### Vargatef 150 mg capsule molli

Ogni capsula molle contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).

### Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula contiene 1,8 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli (capsule).

### Vargatef 100 mg capsule molli

Capsule di gelatina molle color pesca, opache, oblunghe; su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "100".

### Vargatef 150 mg capsule molli

Capsule di gelatina molle color marrone, opache, oblunghe; su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "150".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Vargatef è indicato in associazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, metastatico o localmente ricorrente con istologia adenocarcinoma dopo chemioterapia di prima linea.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Vargatef deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di terapie antineoplastiche.

#### Posologia

La dose raccomandata di nintedanib è 200 mg due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza, dal giorno 2 al giorno 21 di un ciclo standard di trattamento con docetaxel di 21 giorni.

Vargatef non deve essere preso lo stesso giorno della somministrazione di chemioterapia con docetaxel (= giorno 1).

Se viene dimenticata una dose di nintedanib, la somministrazione successiva deve essere ripresa all'orario previsto della dose raccomandata. Le dosi giornaliere individuali di nintedanib non devono superare la dose raccomandata per compensare eventuali dosi dimenticate. La dose massima giornaliera raccomandata di 400 mg non deve essere superata.

I pazienti possono continuare la terapia con nintedanib dopo l'interruzione di docetaxel finché permane un beneficio clinico o finché non si verifica tossicità inaccettabile.

Per la posologia, i modi di somministrazione e le modifiche alle dosi di docetaxel, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a docetaxel.

#### Aggiustamenti della dose

Come misura iniziale per la gestione delle reazioni avverse (vedere Tabelle 1 e 2), il trattamento con nintedanib deve essere temporaneamente sospeso finché la specifica reazione avversa non ritorna a livelli che consentono il proseguimento della terapia (grado 1 o basale).

Il trattamento con nintedanib può essere ripreso ad una dose ridotta. Gli aggiustamenti della dose, pari a 100 mg al giorno (cioè una riduzione di 50 mg per dose) in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali, sono raccomandati secondo quanto descritto nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

In caso di ulteriore persistenza delle reazioni avverse, cioè se il paziente non tollera 100 mg due volte al giorno, il trattamento con Vargatef deve essere interrotto in modo permanente. In caso di specifici aumenti nei valori di aspartato aminotransferasi (AST)/ alanina aminotransferasi (ALT) superiori di 3 volte il limite superiore della norma (ULN) insieme ad aumento della bilirubina totale superiore o uguale a 2 volte ULN e della fosfatasi alcalina (ALP) inferiore di 2 volte ULN (vedere Tabella 2), il trattamento con Vargatef deve essere sospeso. A meno che non siano stabilite cause alternative, Vargatef deve essere interrotto in modo permanente (vedere anche paragrafo 4.4).

**Tabella 1:** Aggiustamenti della dose raccomandati per Vargatef (nintedanib) in caso di diarrea, vomito e altre reazioni avverse non ematologiche o ematologiche.

| <b>Reazione avversa CTCAE*</b>   | <b>Aggiustamento della dose</b>  |
|--|--|
| Diarrea di grado $\geq 2$ per oltre 7 giorni consecutivi nonostante il trattamento antidiarroico<br><b>O</b> | Dopo l'interruzione del trattamento e dopo il ripristino al grado 1 o basale, effettuare una riduzione della dose da 200 mg due volte al giorno a 150 mg due volte al giorno; se necessario, effettuare una seconda riduzione della dose da 150 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno. |
| Diarrea di grado $\geq 3$ nonostante il trattamento antidiarroico  |  |
| Vomito di grado $\geq 2$<br><b>E/O</b><br>Nausea di grado $\geq 3$<br>Nonostante il trattamento antiemetico  |  |
| Altre reazioni avverse non ematologiche o ematologiche di grado $\geq 3$                                     |  |

\* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi)

**Tabella 2:** Aggiustamenti della dose raccomandati per Vargatef (nintedanib) in caso di aumento dei valori di AST e/o ALT e bilirubina

| <b>Aumento di AST/ALT e bilirubina</b>  | <b>Aggiustamento della dose</b>  |
|---|--|
| Aumento dei valori di AST e/o ALT a $> 2,5$ x ULN insieme ad aumento della bilirubina totale a $\geq 1,5$ x ULN<br><b>O</b><br>Aumento dei valori di AST e/o ALT di $> 5$ x ULN | Dopo l'interruzione del trattamento e dopo il ripristino sia dei valori delle transaminasi a $\leq 2,5$ x ULN sia della bilirubina a livelli normali, effettuare una riduzione della dose da 200 mg due volte al giorno a 150 mg due volte al giorno; se necessario, effettuare una seconda riduzione della dose da 150 mg due volte al giorno a 100 mg due volte al giorno. |
| Aumento dei valori di AST e/o ALT a $> 3$ x ULN insieme ad aumento della bilirubina totale a $\geq 2$ x ULN e ad ALP $< 2$ x ULN  | A meno che non siano stabilite cause alternative, Vargatef deve essere interrotto in modo permanente   |

AST: Aspartato aminotransferasi; ALT: Alanina aminotransferasi

ALP: Fosfatasi alcalina; ULN: Limite superiore della norma

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Vargatef nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni)*

Globalmente nei pazienti anziani non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia. Nello studio registrativo 1199.13, 85 pazienti (12,9% dei pazienti con istologia adenocarcinoma) erano di età  $\geq 70$  anni (età mediana: 72 anni, intervallo: 70-80 anni) (vedere paragrafo 5.1). Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale in funzione dell'età del paziente (vedere paragrafo 5.2).

#### *Razza e peso corporeo*

In base alle analisi di farmacocinetica (PK) sulla popolazione, non sono necessari aggiustamenti *a priori* della dose di Vargatef (vedere paragrafo 5.2). I dati di sicurezza disponibili per i pazienti di etnia africana ed afroamericana sono limitati.

#### *Compromissione renale*

Meno dell'1% di una dose singola di nintedanib è escreto attraverso i reni (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min).

#### *Compromissione epatica*

Nintedanib è eliminato prevalentemente per escrezione biliare/fecale ( $> 90\%$ ). L'esposizione è aumentata nei pazienti con compromissione epatica (Child Pugh A, Child Pugh B; vedere paragrafo 5.2). Sulla base dei dati clinici non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A). I dati limitati sulla sicurezza disponibili da 9 pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) non sono sufficienti per caratterizzare questa popolazione. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C). Il trattamento con Vargatef dei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e severa (Child Pugh C) non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Vargatef capsule deve essere preso per via orale, preferibilmente con il cibo; la capsula deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere masticata. La capsula non deve essere aperta o frantumata (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a nintedanib, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Patologie gastrointestinali

La diarrea è stata la reazione avversa gastrointestinale segnalata con maggiore frequenza ed è stata rilevata una stretta connessione temporale con la somministrazione di docetaxel (vedere paragrafo 4.8). Nello studio clinico LUME-Lung 1 (vedere paragrafo 5.1), la maggior parte dei pazienti ha manifestato diarrea da lieve a moderata.

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati con nintedanib gravi casi di diarrea che hanno portato a disidratazione e disturbi elettrolitici. La diarrea deve essere trattata alla comparsa dei primi segni, con un'adeguata idratazione e con la somministrazione di medicinali antidiarroidici, ad esempio loperamide, e può richiedere la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2).

Nausea e vomito, principalmente di severità da lieve a moderata, sono state reazioni avverse gastrointestinali segnalate frequentemente (vedere paragrafo 4.8). La sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2) possono essere necessarie nonostante le adeguate terapie di supporto. Le terapie di supporto per la nausea e il vomito possono includere medicinali con proprietà antiemetiche, ad esempio glucocorticoidi, antistaminici o antagonisti del recettore 5-HT<sub>3</sub> e un'adeguata idratazione.

In caso di disidratazione è necessario somministrare elettroliti e liquidi. Se si verificano eventi avversi gastrointestinali rilevanti è necessario monitorare i livelli plasmatici degli elettroliti. La sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef possono essere necessarie (vedere paragrafo 4.2).

#### Neutropenia e sepsi

Nei pazienti trattati con Vargatef in associazione con docetaxel è stata osservata una maggiore frequenza di neutropenia di grado CTCAE  $\geq 3$  rispetto ai pazienti trattati con docetaxel in monoterapia.

Sono state osservate complicazioni successive come sepsi o neutropenia febbrile (compresi i casi fatali).

Durante la terapia deve essere monitorato l'emocromo, in particolare durante il trattamento in associazione con docetaxel. Per i pazienti che ricevono nintedanib in associazione con docetaxel, devono essere eseguiti frequenti monitoraggi dell'emocromo completo all'inizio di ogni ciclo di trattamento, in prossimità del nadir, e secondo le indicazioni cliniche dopo la somministrazione dell'ultimo ciclo di associazione.

#### Funzionalità epatica

A causa dell'aumentata esposizione, il rischio di eventi avversi può essere aumentato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A; vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Dati limitati sulla sicurezza sono disponibili in 9 pazienti con carcinoma epatocellulare e compromissione epatica moderata classificata come Child Pugh B. Sebbene non siano stati segnalati risultati di sicurezza inattesi in questi pazienti, i dati non sono sufficienti per supportare una raccomandazione per il trattamento di pazienti con compromissione epatica moderata. L'efficacia di nintedanib non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B). La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica severa

(Child Pugh C). Il trattamento con Vargatef non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti trattati con nintedanib sono stati osservati casi di danno epatico indotto da farmaci, incluso danno epatico grave con esito fatale. Nella maggior parte dei casi, gli aumenti degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP, gamma glutamil transferasi (GGT)) e della bilirubina erano reversibili a seguito di riduzione o interruzione della dose.

I livelli di transaminasi, ALP e bilirubina devono essere verificati prima dell'inizio del trattamento di associazione con Vargatef più docetaxel. I valori devono essere monitorati secondo le indicazioni cliniche oppure periodicamente durante il trattamento, cioè nella fase di associazione con docetaxel, all'inizio di ogni ciclo di trattamento e mensilmente qualora Vargatef sia continuato come monoterapia dopo l'interruzione di docetaxel.

Se vengono osservati aumenti rilevanti degli enzimi epatici, può essere necessaria la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2). Devono essere ricercate cause alternative dell'aumento degli enzimi epatici e, qualora necessario, devono essere intraprese le correzioni adeguate. In caso di cambiamenti specifici nei valori epatici (AST/ALT > 3 x ULN; bilirubina totale  $\geq$  2 x ULN e ALP < 2 x ULN) il trattamento con Vargatef deve essere sospeso. A meno che non siano stabilite cause alternative, Vargatef deve essere interrotto in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con basso peso corporeo (< 65 kg), asiatici e di sesso femminile hanno un rischio più elevato di aumento degli enzimi epatici. L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età del paziente, ciò può anche causare un maggiore rischio di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti che presentano questi fattori di rischio.

#### Funzione renale

Con l'uso di nintedanib sono stati segnalati casi di compromissione/insufficienza renale, a volte con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia con nintedanib i pazienti devono essere monitorati, con particolare attenzione per quei pazienti che presentano fattori di rischio per compromissione/insufficienza renale. In caso di compromissione/insufficienza renale deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della terapia (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose).

#### Emorragia

L'inibizione del VEGFR può essere associata ad aumento del rischio di sanguinamento. Nello studio clinico con Vargatef (LUME-Lung 1; vedere paragrafo 5.1) la frequenza di sanguinamento è risultata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento (vedere paragrafo 4.8). L'evento emorragico più frequente è stato epistassi da lieve a moderata. La maggior parte dei sanguinamenti letali erano associati al tumore. Non sono state osservate differenze tra sanguinamenti respiratori e letali e non sono stati segnalati sanguinamenti intracerebrali.

I pazienti con sanguinamenti polmonari recenti (> 2,5 ml di sangue) e i pazienti con tumori localizzati centralmente con evidenza radiografica di invasione locale di vasi sanguigni maggiori, o con evidenza radiografica di tumori delle cavità o di tumori necrotici, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto il trattamento di questi pazienti con Vargatef non è raccomandato.

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di sanguinamento non gravi e gravi, alcuni dei quali sono risultati fatali, sia nei pazienti sottoposti sia nei pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri medicinali che possono provocare sanguinamento (per i dati degli studi clinici, vedere anche il paragrafo "Terapia anticoagulante" sotto riportato). In caso di sanguinamento, devono essere presi in considerazione l'aggiustamento della dose, la sospensione o l'interruzione della terapia in base al giudizio clinico (vedere paragrafo 4.2). Gli eventi di sanguinamento nel periodo successivo alla commercializzazione riguardano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, gli apparati gastrointestinale e respiratorio e il sistema nervoso centrale; tra questi, il più colpito è l'apparato respiratorio.

### Terapia anticoagulante

Non sono disponibili dati da studi clinici su pazienti con predisposizione ereditaria ai sanguinamenti o su pazienti che ricevono un trattamento anticoagulante prima dell'inizio del trattamento con Vargatef (per l'esperienza successiva alla commercializzazione vedere il paragrafo "Emorragia" sopra riportato). Nei pazienti in terapia cronica con una bassa dose di eparine a basso peso molecolare o con acido acetilsalicilico, non è stato osservato un aumento della frequenza dei sanguinamenti. I pazienti che hanno sviluppato eventi tromboembolici durante il trattamento e che hanno necessitato di trattamento anticoagulante hanno potuto continuare l'assunzione di Vargatef e non hanno mostrato alcun aumento della frequenza degli eventi di sanguinamento. I pazienti che assumono terapie anticoagulanti concomitanti, come warfarin o fenprocumone, devono essere regolarmente monitorati per rilevare cambiamenti nel tempo di protrombina, nel rapporto internazionale normalizzato (INR) e negli episodi clinici di sanguinamento.

### Metastasi cerebrali

#### *Metastasi cerebrali stabili*

Non è stato osservato un aumento della frequenza dei sanguinamenti cerebrali nei pazienti con metastasi cerebrali adeguatamente pretrattate e che erano stabili per  $\geq 4$  settimane prima dell'inizio del trattamento con Vargatef. Tuttavia, tali pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni e sintomi di sanguinamenti cerebrali.

#### *Metastasi cerebrali attive*

I pazienti con metastasi cerebrali attive sono stati esclusi dagli studi clinici e per tali pazienti non è raccomandato il trattamento con Vargatef.

### Tromboembolia venosa

I pazienti trattati con Vargatef possono incorrere in un rischio aumentato di tromboembolia venosa, compresa l'embolia polmonare e la trombosi venosa profonda. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventi tromboembolici. Si deve prestare particolare attenzione nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per eventi tromboembolici. Vargatef deve essere interrotto nei pazienti con reazioni tromboemboliche venose potenzialmente letali.

### Eventi tromboembolici arteriosi

La frequenza degli eventi tromboembolici arteriosi è risultata paragonabile tra i due bracci di trattamento nello studio di fase III 1199.13 (LUME-Lung 1). I pazienti con storia recente di infarto miocardico o ictus sono stati esclusi da questo studio. Tuttavia, un aumento della frequenza degli eventi tromboembolici arteriosi è stato osservato nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF) trattati con nintedanib in monoterapia. È necessario agire con cautela nel trattamento dei pazienti con maggiore rischio cardiovascolare, incluse patologie note a carico delle arterie coronarie. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di ischemia miocardica acuta deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

### Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Vargatef, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

### Perforazioni gastrointestinali

La frequenza delle perforazioni gastrointestinali è risultata paragonabile tra i due bracci di trattamento nello studio clinico. Tuttavia, sulla base del meccanismo di azione i pazienti trattati con Vargatef possono incorrere in un maggiore rischio di perforazioni gastrointestinali. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati segnalati casi di perforazione gastrointestinale, alcuni dei quali si sono rivelati fatali. Deve essere prestata particolare attenzione al trattamento di pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale o con storia recente di perforazione di organi cavi. Pertanto Vargatef deve essere iniziato solo a partire da 4 settimane dopo un intervento di chirurgia maggiore.

La terapia con Vargatef deve essere interrotta in modo permanente nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale.

#### Proteinuria in range nefrosico

Nel periodo successivo alla commercializzazione è stato segnalato un numero molto esiguo di casi di proteinuria in range nefrosico. I reperti istologici nei singoli casi erano coerenti con una microangiopatia glomerulare con o senza trombi renali. Un'inversione dei sintomi è stata osservata dopo l'interruzione di Vargatef. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di sindrome nefrosica deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

#### Complicazione della guarigione delle ferite

Sulla base del suo meccanismo d'azione, nintedanib può compromettere la guarigione delle ferite. Nello studio LUME-Lung 1 non è stato osservato un aumento della frequenza della compromissione della guarigione delle ferite. Non sono stati condotti studi specifici per indagare l'effetto di nintedanib sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Vargatef deve essere iniziato (oppure, in caso di interruzione perioperatoria, ripreso) in base al giudizio clinico riguardo ad un'adeguata guarigione della ferita.

#### Effetto sull'intervallo QT

Non è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con nintedanib nel programma di studio clinico (vedere paragrafo 5.1).

Poiché è noto che diversi altri inibitori delle tirosin-chinasi esercitano un effetto sull'intervallo QT, deve essere prestata cautela nella somministrazione di nintedanib nei pazienti che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc.

#### Reazioni allergiche

Nei soggetti con allergia alla soia, i prodotti dietetici a base di soia notoriamente causano reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi grave. I pazienti con allergia nota alle proteine delle arachidi hanno un maggiore rischio di manifestare reazioni severe alle preparazioni a base di soia.

#### Popolazioni speciali

Nello studio 1199.13 (LUME-Lung 1) è stata osservata una maggiore frequenza di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con nintedanib in associazione a docetaxel con un peso corporeo inferiore a 50 kg rispetto ai pazienti con un peso  $\geq 50$  kg; tuttavia il numero di pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg era ridotto. Pertanto si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con peso  $< 50$  kg.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### Glicoproteina P (P-gp)

Nintedanib è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante con ketoconazolo, un potente inibitore della P-gp, ha aumentato l'esposizione a nintedanib di 1,61 volte sulla base dell'AUC e di 1,83 volte sulla base della  $C_{max}$  in uno studio specifico di interazione farmacologica. In uno studio di interazione farmacologica con rifampicina, un potente induttore della P-gp, l'esposizione a nintedanib risultava diminuita al 50,3% sulla base dell'AUC e al 60,3% sulla base della  $C_{max}$  nella cosomministrazione con rifampicina rispetto alla somministrazione del solo nintedanib. Se somministrati in associazione con nintedanib, alcuni potenti inibitori della P-gp (ad esempio ketoconazolo o eritromicina) possono aumentare l'esposizione a nintedanib. In tali casi i pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la tollerabilità di nintedanib. La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Vargatef (vedere paragrafo 4.2).

I potenti induttori della P-gp (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni) possono diminuire l'esposizione a nintedanib. La somministrazione in associazione con nintedanib deve essere considerata con attenzione.



### Enzimi del citocromo (CYP)

Solo una minima parte della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP. Nintedanib e i suoi metaboliti, BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero e il suo glucuronide, non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che la probabilità di interazioni farmacologiche con nintedanib sulla base del metabolismo del CYP sia bassa.

### Associazione con altri medicinali

L'associazione di nintedanib con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) non ha alterato in maniera rilevante la farmacocinetica dei due medicinali.

L'associazione di nintedanib con contraccettivi ormonali orali non ha alterato in misura rilevante la farmacocinetica dei contraccettivi ormonali orali (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile / Contraccezione

Nintedanib può causare danni fetali nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si deve consigliare alle donne in età fertile di evitare le gravidanze durante il trattamento con Vargatef e di usare metodi contraccettivi altamente efficaci all'inizio e durante il trattamento, e per almeno 3 mesi dall'ultima dose di Vargatef. Nintedanib non influenza in misura rilevante l'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel (vedere paragrafo 5.2). L'efficacia dei contraccettivi ormonali orali può essere compromessa in caso di vomito e/o diarrea o altre condizioni che possono influire sull'assorbimento. Alle donne che assumono contraccettivi ormonali orali e che presentano tali condizioni deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo alternativo altamente efficace.

### Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di Vargatef nelle donne in gravidanza, ma gli studi preclinici sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva di questo principio attivo (vedere paragrafo 5.3). Poiché nintedanib può causare danni al feto anche nell'uomo, non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche non richiedano il trattamento. Un test di gravidanza deve essere eseguito almeno prima del trattamento con Vargatef. Le pazienti devono essere invitate ad informare il medico o il farmacista in caso di gravidanza durante la terapia con Vargatef.

In caso di una gravidanza durante la terapia con Vargatef, la paziente deve essere informata sui potenziali rischi per il feto. Deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Vargatef.

### Allattamento

Non esistono informazioni sull'escrezione di nintedanib e dei suoi metaboliti nel latte materno. Gli studi preclinici hanno mostrato che piccole quantità di nintedanib e i relativi metaboliti ( $\leq 0,5\%$  della dose somministrata) sono escrete nel latte dei ratti. Il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Vargatef.

### Fertilità

Sulla base degli studi preclinici non esiste evidenza di compromissione della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati nell'uomo o negli animali sui potenziali effetti di nintedanib sulla fertilità femminile.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Vargatef altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari durante il trattamento con Vargatef.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza forniti nelle sezioni di seguito sono basati sullo studio registrativo globale di fase III randomizzato, in doppio cieco 1199.13 (LUME-Lung 1), che confrontava il trattamento con nintedanib più docetaxel rispetto al placebo più docetaxel nei pazienti con NSCLC localmente avanzato, metastatico o ricorrente dopo chemioterapia di prima linea e basati sui dati osservati durante il periodo successivo all'immissione in commercio. Le reazioni avverse (ADR) specifiche per nintedanib segnalate con maggiore frequenza erano diarrea, aumento dei valori degli enzimi epatici (ALT e AST) e vomito. La Tabella 3 fornisce un riassunto delle reazioni avverse secondo la Classificazione per Sistemi e Organi (SOC). Per la gestione di alcune reazioni avverse, vedere il paragrafo 4.4. Le informazioni su alcune reazioni avverse osservate nello studio LUME-Lung 1 sono descritte di seguito.

### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le frequenze delle ADR segnalate nello studio registrativo LUME-Lung 1 per i pazienti con NSCLC ad istologia adenocarcinoma (n = 320) o nel periodo successivo all'immissione in commercio. Sono usati i termini seguenti per classificare le ADR in base alla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate per gravità, in ordine decrescente.

Tabella 3: Riassunto delle ADR per categoria di frequenza

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>     | <b>Molto comune (≥ 1/10)</b>  | <b>Comune (≥ 1/100 &lt; 1/10)</b>                                 | <b>Non comune (≥ 1/1.000 &lt; 1/100)</b>             | <b>Non nota</b>                  |
|---|---|---|--|----------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni                       |   | Neutropenia febbrile, Ascessi, Sepsi                              |  |                                  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico          | Neutropenia (inclusa neutropenia febbrile)  | Trombocitopenia   |  |                                  |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione     | Appetito ridotto, Squilibrio elettrolitico  | Disidratazione, Perdita di peso                                   |  |                                  |
| Patologie del sistema nervoso                   | Neuropatia periferica   | Cefalea <sup>1)</sup>   |  |                                  |
| Patologie cardiache                             |   |   | Infarto miocardico (vedere paragrafo 4.4)            |                                  |
| Patologie vascolari                             | Sanguinamenti <sup>1)</sup> (vedere paragrafo 4.4)  | Tromboembolia venosa <sup>3)</sup> , Iperensione                  |  | Aneurismi e dissezioni arteriose |
| Patologie gastrointestinali                     | Diarrea, Vomito, Nausea, Dolore addominale  |   | Perforazione <sup>1)</sup> Pancreatite <sup>2)</sup> | Colite                           |
| Patologie epatobiliari                          | Aumento della alanina aminotransferasi (ALT), Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), Aumento della fosfatasi alcalina ematica (ALKP) | Iperbilirubinemia, aumento della gamma glutamil transferasi (GGT) | Danno epatico indotto da farmaci                     |                                  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Mucosite (inclusa stomatite), Rash, Alopecia <sup>1)</sup>  | Prurito   |  |                                  |
| Patologie renali e urinarie                     |   | Proteinuria <sup>1)</sup>   | Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)          |                                  |

<sup>1)</sup> Negli studi clinici la frequenza non è aumentata nei pazienti trattati con nintedanib più docetaxel rispetto ai pazienti trattati con placebo più docetaxel.

<sup>2)</sup> Eventi di pancreatite sono stati segnalati in pazienti che assumevano nintedanib per il trattamento della IPF e del NSCLC. La maggior parte di questi eventi è stata segnalata nell'indicazione "IPF".

<sup>3)</sup> Sono stati segnalati casi di embolia polmonare.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Diarrea*

La diarrea si è verificata nel 43,4% (grado  $\geq 3$ : 6,3%) dei pazienti con adenocarcinoma nel braccio con nintedanib. Per la maggior parte delle reazioni avverse è stata rilevata una stretta connessione temporale con la somministrazione di docetaxel. Nella maggior parte dei pazienti la diarrea si è risolta in seguito a interruzione del trattamento, terapia antidiarroica e riduzione della dose di nintedanib.

Per le misure raccomandate e gli aggiustamenti della dose in caso di diarrea, vedere rispettivamente i paragrafi 4.4 e 4.2.

### *Aumento degli enzimi epatici e iperbilirubinemia*

Le reazioni avverse di natura epatica si sono verificate nel 42,8% dei pazienti trattati con nintedanib. Circa un terzo di questi pazienti ha manifestato reazioni avverse di natura epatica di grado  $\geq 3$ . Nei pazienti con parametri epatici aumentati, l'uso dello schema di riduzione della dose in più fasi si è rivelata la misura adeguata, mentre l'interruzione del trattamento è stata necessaria solo nel 2,2% dei pazienti. Nella maggior parte dei pazienti, l'aumento dei parametri epatici era reversibile.

Per informazioni sulle popolazioni speciali, sulle misure raccomandate e sugli aggiustamenti della dose in caso di aumento degli enzimi epatici e della bilirubina, vedere rispettivamente i paragrafi 4.4 e 4.2.

### *Neutropenia, neutropenia febbrile e sepsi*

Sono state segnalate sepsi e neutropenia febbrile come complicazioni successive alla neutropenia. Le percentuali di sepsi (1,3%) e neutropenia febbrile (7,5%) erano aumentate durante il trattamento con nintedanib rispetto al braccio placebo. Durante la terapia è importante monitorare l'emocromo del paziente, in particolare durante il trattamento in associazione con docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

### *Sanguinamenti*

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di sanguinamento non gravi e gravi, alcuni dei quali sono risultati fatali, sia nei pazienti sottoposti sia nei pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri medicinali che possono provocare sanguinamento. Gli eventi di sanguinamento nel periodo successivo alla commercializzazione riguardano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, gli apparati gastrointestinale e respiratorio e il sistema nervoso centrale; tra questi, il più colpito è l'apparato respiratorio (vedere anche paragrafo 4.4).

### *Perforazione*

Può verificarsi perforazione nei pazienti trattati con nintedanib, così come atteso a causa del suo meccanismo d'azione. Tuttavia, la frequenza dei pazienti che hanno riportato perforazione gastrointestinale è risultata bassa.

### *Neuropatia periferica*

È noto che può verificarsi anche neuropatia periferica con il trattamento con docetaxel. La neuropatia periferica è stata segnalata nel 16,5% dei pazienti nel braccio del placebo e nel 19,1% dei pazienti nel braccio di nintedanib.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico né un trattamento per il sovradosaggio da nintedanib. La dose singola massima di nintedanib somministrata negli studi di fase I è stata di 450 mg una volta al giorno. Inoltre, 2 pazienti hanno riportato un sovradosaggio massimo di 600 mg due volte al giorno (b.i.d.) fino a otto giorni. Gli eventi avversi osservati erano coerenti con il profilo di sicurezza noto per nintedanib, cioè aumento degli enzimi epatici e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni avverse si sono risolte in entrambi i pazienti. In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere interrotto e devono essere avviate adeguate misure generali di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi, codice ATC: L01EX09.

#### Meccanismo d'azione

Nintedanib è un triplo inibitore dell'angiocinasasi che blocca l'attività chinasi dei recettori dei fattori di crescita endoteliali vascolari (VEGFR 1-3), dei recettori dei fattori di crescita derivati da piastrine (PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ ) e dei recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR 1-3). Nintedanib si lega in modo competitivo al sito di legame per l'adenosina trifosfato (ATP) di questi recettori e blocca la segnalazione intracellulare, cruciale per la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali e perivascolari (periciti e cellule della muscolatura liscia vascolare). Inoltre sono inibite la proteina-tirosin chinasi tipo Fms (Flt)-3, la proteina tirosin-chinasi specifica dei linfociti (Lck) e la proteina tirosin-chinasi proto-oncogene Src (Src).

#### Effetti farmacodinamici

L'angiogenesi tumorale è una caratteristica essenziale che contribuisce alla crescita del tumore, alla progressione e alla formazione di metastasi ed è attivata principalmente dal rilascio di fattori pro-angiogenici, secreti dalla cellula tumorale (cioè VEGF e bFGF) per attrarre le cellule endoteliali ospiti e le cellule perivascolari, facilitando l'apporto di ossigeno e nutrienti tramite il sistema vascolare ospite. Nei modelli tumorali preclinici, nintedanib, usato come agente singolo, interferiva con efficacia nella formazione e nel mantenimento del sistema vascolare del tumore, comportando l'inibizione della crescita tumorale e la stasi del tumore. In particolare, il trattamento di xenotrapianti tumorali con nintedanib ha portato ad una rapida riduzione della densità dei microvasi tumorali, ad una riduzione della copertura dei vasi da parte dei periciti e ad una riduzione della perfusione del tumore.

Le misure rilevate mediante risonanza magnetica dinamico-perfusionale (DCE-MRI) hanno mostrato un effetto antiangiogenico di nintedanib nell'uomo. L'effetto non era chiaramente dose-dipendente, ma la maggior parte delle risposte è stata osservata a dosi  $\geq 200$  mg. La regressione logistica ha mostrato un'associazione statisticamente significativa dell'effetto antiangiogenico all'esposizione con nintedanib. Gli effetti visibili alla DCE-MRI sono stati osservati 24-48 ore dopo la prima assunzione del medicinale e sono stati mantenuti o aumentati dopo un trattamento continuativo di diverse settimane. Non sono state rilevate correlazioni fra risposta nella DCE-MRI e la successiva riduzione clinicamente significativa delle dimensioni della lesione bersaglio, ma la risposta nella DCE-MRI è stata associata a stabilizzazione della malattia.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Efficacia nello studio registrativo di fase III LUME-Lung 1*

L'efficacia e la sicurezza di Vargatef sono state studiate in 1.314 pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato, metastatico o ricorrente dopo una precedente linea di chemioterapia. Per "localmente ricorrente" si è intesa la ricorrenza locale del tumore senza metastasi al momento dell'ingresso nello studio. Lo studio ha incluso 658 pazienti (50,1%) con adenocarcinoma, 555 pazienti (42,2%) con carcinoma a cellule squamose e 101 pazienti (7,7%) con tumori di altre istologie.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per ricevere nintedanib 200 mg due volte al giorno per via orale in associazione con 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel per via endovenosa ogni 21 giorni (n = 655) o placebo due volte al giorno per via orale in associazione con 75 mg/m<sup>2</sup> di docetaxel ogni 21 giorni (n = 659). La randomizzazione è stata stratificata in base al Performance Status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 rispetto a 1), al trattamento precedente con bevacizumab (si rispetto a no), alle metastasi cerebrali (si rispetto a no) e all'istologia del tumore (squamoso rispetto a non squamoso).

Le caratteristiche dei pazienti erano bilanciate nei bracci di trattamento a livello della popolazione complessiva e dei sottogruppi in base all'istologia. Nella popolazione complessiva, il 72,7% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti era di etnia non asiatica (81,6%), l'età mediana era di 60,0 anni, il Performance Status ECOG basale era pari a 0 (28,6%) o 1 (71,3%); un paziente aveva Performance Status ECOG basale pari a 2. Il 5,8% dei pazienti aveva metastasi encefaliche stabili al momento dell'ingresso nello studio, e il 3,8% era stato trattato in precedenza con bevacizumab.

Lo stadio della malattia era determinato al momento della diagnosi con il metodo UICC (Union Internationale Contre le Cancer)/AJCC (American Joint Committee on Cancer) Edizione 6 o Edizione 7. Nella popolazione complessiva, il 16,0% dei pazienti aveva uno stadio della malattia < IIIB/IV, il 22,4% aveva stadio della malattia IIIB e il 61,6% aveva stadio della malattia IV. Il 9,2% dei pazienti è stato ammesso nello studio con malattia di stadio localmente ricorrente secondo la valutazione alla visita basale. Per i pazienti con istologia adenocarcinoma, il 15,8% aveva stadio della malattia < IIIB/IV, il 15,2% aveva stadio della malattia IIIB e il 69,0 % aveva stadio della malattia IV.

Il 5,8% dei pazienti con adenocarcinoma è stato ammesso nello studio con malattia di stadio localmente ricorrente secondo la valutazione alla visita basale.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo la valutazione di un comitato di revisione indipendente (IRC) in base alla popolazione intent-to-treat (ITT) e sulla base dell'istologia. La sopravvivenza complessiva (OS) era l'endpoint secondario principale. Altri outcome di efficacia hanno incluso risposta obiettiva, controllo della malattia, cambiamento della dimensione del tumore e qualità della vita correlata allo stato di salute.

L'aggiunta di nintedanib a docetaxel ha determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione o di morte del 21% per la popolazione complessiva (hazard ratio (HR) 0,79; intervallo di confidenza (IC) 95%: 0,68-0,92; p = 0,0019) come determinato dal comitato di revisione indipendente. Il risultato è stato confermato nell'analisi di follow-up della PFS (HR 0,85; IC 95%: 0,75-0,96; p = 0,0070) che comprendeva tutti gli eventi raccolti al momento dell'analisi finale della OS. L'analisi della sopravvivenza globale nella popolazione complessiva non è risultata statisticamente significativa (HR 0,94; IC 95%: 0,83-1,05).

Va notato che le analisi predefinite in base all'istologia hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nella OS tra i bracci di trattamento solo nella popolazione con adenocarcinoma (Tabella 4).

Come mostrato nella Tabella 4, l'aggiunta di nintedanib a docetaxel ha determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione o di morte del 23% per la popolazione con adenocarcinoma (HR 0,77; IC 95%: 0,62-0,96). In linea con queste osservazioni, gli altri endpoint dello studio quali il controllo della malattia e il cambiamento delle dimensioni del tumore hanno mostrato miglioramenti significativi.

Tabella 4: Risultati di efficacia per lo studio LUME-Lung 1 per i pazienti con istologia adenocarcinoma

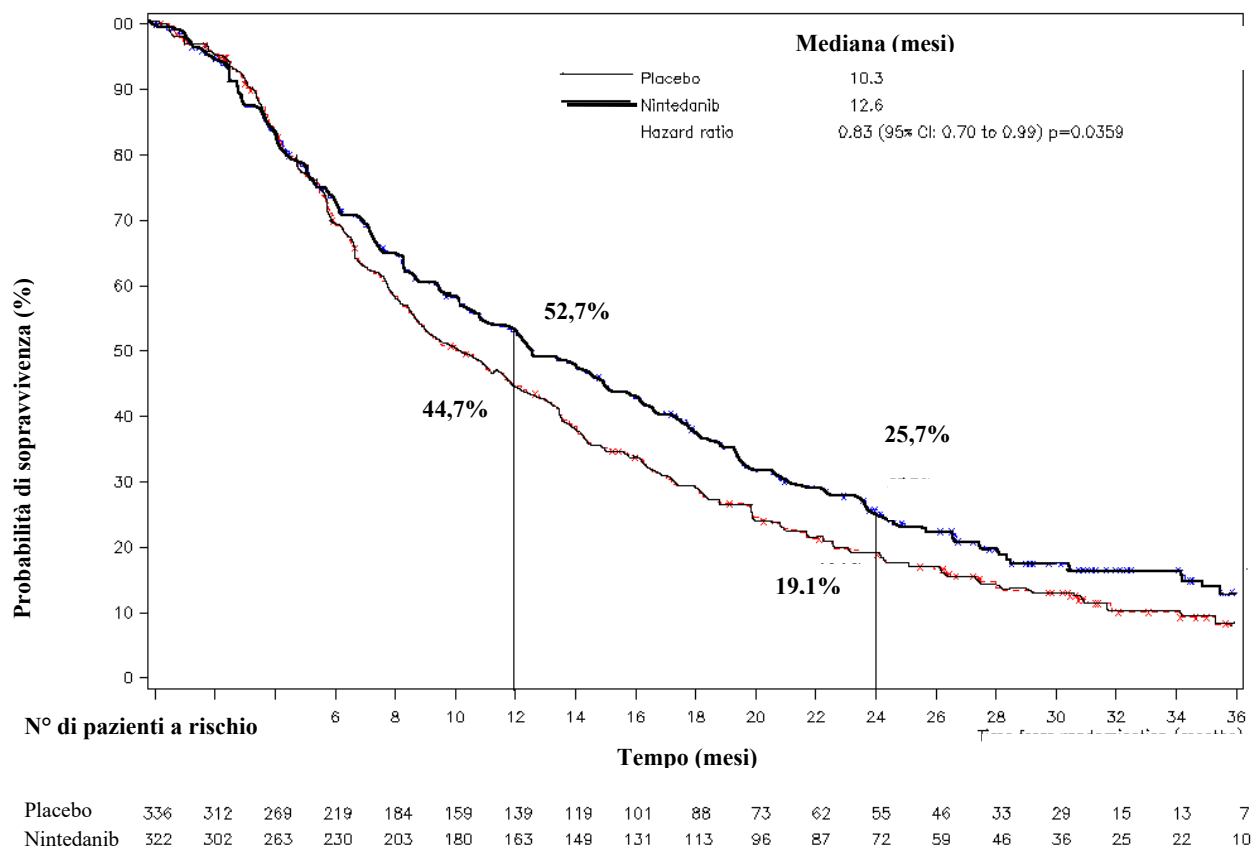
|   | Vargatef + Docetaxel | Placebo + Docetaxel |
|---|----------------------|---------------------|
| <b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)* - analisi primaria</b>       |                      |                     |
| Pazienti, n   | 277                  | 285                 |
| Numero di decessi o di progressioni, n (%)                                  | 152 (54,9)           | 180 (63,2)          |
| PFS mediana [mesi]  | 4.0                  | 2.8                 |
| HR (IC 95%)   | 0,77 (0,62; 0,96)    |                     |
| Valore p del Log-Rank Test stratificato**                                   | 0,0193               |                     |
| <b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)*** - analisi di follow-up</b> |                      |                     |
| Pazienti, n   | 322                  | 336                 |
| Numero di decessi o di progressioni, n (%)                                  | 255 (79,2)           | 267 (79,5)          |
| PFS mediana [mesi]  | 4.2                  | 2.8                 |
| HR (95% CI)   | 0,84 (0,71; 1,00)    |                     |
| Valore p del Log-Rank Test stratificato**                                   | 0,0485               |                     |
| Controllo della malattia [%]  | 60,2                 | 44,0                |
| Odds ratio (IC 95%) <sup>+</sup>  | 1,93 (1,42; 2,64)    |                     |
| valore p <sup>+</sup>   | < 0,0001             |                     |
| Risposta obiettiva [%]  | 4,7                  | 3,6                 |
| Odds ratio (IC 95%) <sup>+</sup>  | 1,32 (0,61; 2,93)    |                     |
| valore p <sup>+</sup>   | 0,4770               |                     |
| Riduzione del tumore [%] <sup>o</sup>                                       | -7,76                | -0,97               |
| valore p <sup>o</sup>   | 0,0002               |                     |
| <b>Sopravvivenza complessiva (OS)***</b>                                    |                      |                     |
| Pazienti, n   | 322                  | 336                 |
| Numero di decessi, n (%)  | 259<br>(80,4)        | 276<br>(82,1)       |
| OS mediana [mesi]   | 12,6                 | 10,3                |
| HR (IC 95%)   | 0,83 (0,70; 0,99)    |                     |
| Valore p del Log-Rank Test stratificato*                                    | 0,0359               |                     |

HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza

- \* Analisi primaria della PFS eseguita dopo l'osservazione di 713 eventi in base alla valutazione del IRC nella popolazione complessiva ITT (332 eventi nei pazienti con adenocarcinoma).
- \*\* Stratificato per ECOG PS al basale (0 rispetto a 1), metastasi cerebrali al basale (si rispetto a no) e trattamento precedente con bevacizumab (si rispetto a no).
- \*\*\* Analisi della OS e analisi di follow-up della PFS eseguite dopo l'osservazione di 1.121 decessi nella popolazione complessiva ITT (535 eventi nei pazienti con adenocarcinoma).
- + Odds ratio e valore p sono stati ottenuti da un modello di regressione logistica aggiustato in base al performance status ECOG basale (0 rispetto a 1).
- o Percentuale media aggiustata della migliore % di cambiamento rispetto al basale e al valore p generati da un modello ANOVA aggiustando per PS ECOG basale (0 rispetto a 1), metastasi cerebrali al basale (si rispetto a no) e trattamento precedente con bevacizumab (si rispetto a no).

Un miglioramento statisticamente significativo della OS a favore del trattamento con nintedanib più docetaxel è stato dimostrato nei pazienti con adenocarcinoma, con una riduzione pari al 17% del rischio di morte (HR 0,83, p = 0,0359) e con un miglioramento della OS mediana pari a 2,3 mesi (10,3 rispetto a 12,6 mesi, Figura 1).

**Figura 1:** Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza complessiva per i pazienti con istologia adenocarcinoma per gruppo di trattamento nello studio LUME-Lung 1



È stata eseguita un'analisi pre-specificata nella popolazione di pazienti con adenocarcinoma che sono stati ammessi allo studio con una prognosi di trattamento particolarmente sfavorevole; nello specifico, quei pazienti in progressione di malattia durante o poco dopo la terapia di prima linea precedente l'ingresso nello studio. Tale popolazione comprendeva i pazienti con adenocarcinoma identificati al basale come pazienti che entravano nello studio ed erano in progressione da meno di 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea. Il trattamento di questi pazienti con nintedanib in associazione con docetaxel ha ridotto il rischio di morte del 25%, rispetto al placebo più docetaxel (HR 0,75; IC 95%: 0,60-0,92; p = 0,0073). La OS mediana era prolungata di 3 mesi (nintedanib: 10,9 mesi; placebo: 7,9 mesi). In un'analisi post-hoc su pazienti con adenocarcinoma che entravano nello studio ed erano in progressione di malattia da un tempo superiore o uguale a 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea, la differenza non è risultata statisticamente significativa (HR per OS: 0,89, IC 95% 0,66-1,19).

La proporzione di pazienti con adenocarcinoma allo stadio di malattia inferiore a IIIB/IV alla diagnosi era ridotta e bilanciata fra i bracci di trattamento (placebo: 54 pazienti (16,1%); nintedanib: 50 pazienti (15,5%)). L'HR di questi pazienti per PFS e OS era di 1,24 (IC 95%: 0,68, 2,28) e 1,09 (IC 95%: 0,70, 1,70) rispettivamente. Tuttavia le dimensioni del campione erano ridotte, non vi è stata interazione significativa e l'IC era ampio e includeva l'HR per OS della popolazione complessiva con adenocarcinoma.

#### Qualità della vita

Il trattamento con nintedanib non ha modificato significativamente il tempo al deterioramento dei sintomi pre-specificati quali tosse, dispnea e dolore, ma ha determinato un deterioramento significativo nella scala dei sintomi della diarrea. Ciononostante, il beneficio complessivo osservato con il trattamento con nintedanib non comprometteva la qualità della vita autovalutata.

#### Effetto sull'intervallo QT

Le misure degli intervalli QT/QTc sono state registrate ed analizzate da uno studio specifico che ha confrontato nintedanib in monoterapia rispetto a sunitinib in monoterapia in pazienti con carcinoma



delle cellule renali. In questo studio, singole dosi orali di 200 mg di nintedanib e multiple dosi orali di 200 mg di nintedanib somministrate due volte al giorno per 15 giorni non hanno prolungato l'intervallo QTcF. Tuttavia, non è stato condotto alcuno studio completo sull'intervallo QT per nintedanib somministrato in associazione con docetaxel.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vargatef in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Nintedanib ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche massime circa 2-4 ore dopo la somministrazione per via orale di capsule molli di gelatina in condizioni di stomaco pieno (intervallo 0,5-8 ore). La biodisponibilità assoluta di una dose di 100 mg era pari al 4,69% (IC 90%: 3,615-6,078) nei volontari sani. L'assorbimento e la biodisponibilità sono ridotti dagli effetti del trasportatore e in maniera significativa dal metabolismo di primo passaggio. La proporzionalità della dose era dimostrata dall'aumento dell'esposizione a nintedanib (intervallo della dose 50-450 mg una volta al giorno e 150-300 mg due volte al giorno). Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario erano raggiunte al massimo entro una settimana di somministrazione.

Dopo l'assunzione di cibo l'esposizione a nintedanib aumentava di circa il 20% rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno (IC: 95,3-152,5%) e l'assorbimento ne risultava rallentato ( $t_{max}$  mediano a digiuno: 2,00 ore, a stomaco pieno: 3,98 h).

### Distribuzione

Nintedanib segue una cinetica di disposizione almeno bifasica. Dopo l'infusione endovenosa è stato osservato un volume elevato di distribuzione ( $V_{ss}$ : 1.050 L, 45,0% gCV).

Il legame proteico *in vitro* di nintedanib nel plasma umano era elevato, con una frazione legata pari al 97,8%. L'albumina sierica è considerata la proteina con maggiore capacità di legame. Nintedanib è distribuito principalmente nel plasma, con un rapporto sangue/plasma pari a 0,869.

### Biotrasformazione

La reazione metabolica prevalente per nintedanib è la scissione idrolitica tramite le esterasi, che porta alla formazione di BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero. BIBF 1202 viene successivamente glucuronidato dagli enzimi UGT, nello specifico da UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, a BIBF 1202 glucuronide.

Solo una quantità ridotta della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP, in cui il principale enzima coinvolto era CYP 3A4. Non è stato possibile rilevare il principale metabolita CYP-dipendente nel plasma nello studio ADME condotto sull'uomo. *In vitro*, il metabolismo CYP-dipendente era responsabile di circa il 5%, rispetto al 25% della scissione degli esteri.

In esperimenti preclinici *in vivo*, BIBF 1202 non ha mostrato efficacia nonostante l'attività svolta verso i recettori bersaglio della sostanza.

### Eliminazione

La clearance plasmatica totale dopo l'infusione endovenosa era elevata (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). L'escrezione urinaria del principio attivo non modificato entro 48 h era pari allo 0,05% della dose (31,5% gCV) dopo la somministrazione orale e pari a circa l'1,4% della dose (24,2% gCV) dopo la somministrazione endovenosa; la clearance renale era pari a 20 ml/min (32,6% gCV). La principale via di eliminazione della radioattività correlata al medicinale dopo somministrazione orale di [14C] nintedanib era l'escrezione per via fecale/biliare (93,4% della dose, 2,61% gCV).

Il contributo all'escrezione renale della clearance totale era basso (0,649% della dose, 26,3% gCV).

Il recupero globale era considerato completo (oltre il 90%) entro i 4 giorni successivi alla somministrazione. L'emivita terminale di nintedanib era tra 10 e 15 ore (gCV pari a circa il 50%).

### Linearità/non linearità

La farmacocinetica di nintedanib può essere considerata lineare rispetto al tempo (cioè i dati per la dose singola possono essere estrapolati per ottenere i dati per la dose multipla). L'accumulo con somministrazioni multiple era pari a 1,04 volte per la  $C_{max}$  e 1,38 volte per l' $AUC_{\tau}$ . Le concentrazioni minime di nintedanib erano stabili per oltre un anno.

### Altre informazioni sulle interazioni farmacologiche

#### *Metabolismo*

Non si prevedono interazioni farmacologiche tra nintedanib e i substrati, gli inibitori o gli induttori del CYP, poiché nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202 glucuronide non hanno inibito né indotto gli enzimi del CYP negli studi preclinici, e poiché nintedanib non è metabolizzato dagli enzimi del CYP in quantità rilevanti.

#### *Trasporto*

Nintedanib è un substrato della P-gp. Per il potenziale di interazione di nintedanib con questo trasportatore, vedere paragrafo 4.5. Nintedanib non si è dimostrato un substrato né un inibitore di OATP-1B1, OATB-1B3, OATB-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib non si è dimostrato un substrato di BCRP. *In vitro* è stato osservato solo un debole potenziale inibitorio per OCT-1, BCRP e P-gp, ritenuto di rilevanza clinica ridotta. La stessa caratteristica è stata osservata per nintedanib come substrato di OCT-1.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Nelle analisi esplorative di farmacocinetica per gli eventi avversi, una maggiore esposizione a nintedanib era tendenzialmente associata ad aumenti degli enzimi epatici, ma non ad eventi avversi gastrointestinali.

Le analisi di PK per l'efficacia non sono state eseguite per gli endpoint clinici. La regressione logistica ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione a nintedanib e la risposta nella DCE-MRI.

### Analisi farmacocinetica di popolazione nelle popolazioni speciali

Le proprietà farmacocinetiche di nintedanib erano simili nei volontari sani, nei pazienti oncologici e nei pazienti della popolazione target. L'esposizione a nintedanib non era influenzata dal sesso (corretto in base al peso corporeo), dalla compromissione renale lieve e moderata (stimata in base alla clearance della creatinina), dalle metastasi epatiche, dal punteggio del performance status ECOG, dal consumo di alcolici e dal genotipo P-gp.

Le analisi di farmacocinetica di popolazione hanno indicato effetti moderati sull'esposizione a nintedanib in base all'età, al peso corporeo e alla razza (vedere di seguito). In base all'elevata variabilità interindividuale osservata nell'esposizione durante lo studio clinico LUME-Lung 1, questi effetti non sono considerati clinicamente rilevanti. Tuttavia si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti che presentano numerosi fattori di rischio fra questi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Età*

L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età. L' $AUC_{\tau,ss}$  era diminuita del 16% per un paziente di 45 anni (5° percentile) ed era aumentata del 13% per un paziente di 76 anni (95° percentile) rispetto ad un paziente con età pari alla mediana di 62 anni. L'intervallo di età coperto dall'analisi era dai 29 agli 85 anni; circa il 5% della popolazione aveva più di 75 anni.

Non sono stati condotti studi su popolazioni pediatriche.

#### *Peso corporeo*

È stata osservata una correlazione inversa fra peso corporeo ed esposizione a nintedanib. L' $AUC_{\tau,ss}$  era aumentata del 25% per un paziente di 50 kg (5° percentile) ed era diminuita del 19% per un paziente di 100 kg (95° percentile) rispetto ad un paziente con peso pari alla mediana di 71,5 kg.

### *Razza*

L'esposizione media della popolazione a nintedanib era maggiore del 33-50% nei pazienti cinesi, taiwanesi e indiani e maggiore del 16% nei pazienti giapponesi, mentre era inferiore del 16-22% nei pazienti coreani rispetto ai pazienti caucasici (dati corretti in base al peso corporeo). In base all'elevata variabilità interindividuale nell'esposizione, questi effetti non sono considerati clinicamente rilevanti. I dati disponibili sui soggetti di etnia africana erano molto limitati, ma rientravano nello stesso range dei dati disponibili per i soggetti caucasici.

### *Compromissione epatica*

In uno specifico studio clinico di fase I su dose singola confrontato con soggetti sani, l'esposizione a nintedanib in base alla  $C_{max}$  e all'AUC era di 2,2 volte maggiore nei volontari con compromissione epatica lieve (Child Pugh A, 90% IC 1,3-3,7 per  $C_{max}$  e 1,2-3,8 per AUC rispettivamente). Nei volontari con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) l'esposizione era rispettivamente di 7,6 volte maggiore in base alla  $C_{max}$  (90% IC 4,4-13,2) e di 8,7 volte maggiore (90% IC 5,7-13,1) in base all'AUC, rispetto ai volontari sani. I soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) non sono stati studiati.

### *Trattamento in concomitanza con contraccettivi ormonali orali*

In uno studio farmacocinetico dedicato, pazienti di sesso femminile con SSc-ILD hanno ricevuto una dose singola di un'associazione di 30 µg di etinilestradiolo e 150 µg di levonorgestrel prima e dopo la somministrazione due volte al giorno di 150 mg di nintedanib per almeno 10 giorni. Percentuali geometriche medie ponderate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano rispettivamente del 117% (108% - 127%;  $C_{max}$ ) e del 101% (93% - 111%;  $AUC_{0-tz}$ ) per etinilestradiolo e del 101% (90% - 113%;  $C_{max}$ ) e del 96% (91% - 102%;  $AUC_{0-tz}$ ) per levonorgestrel (n=15), indicando che la co-somministrazione di nintedanib non ha effetti rilevanti sull'esposizione plasmatica a etinilestradiolo e levonorgestrel.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicologia generale

Gli studi di tossicità a dose singola nel ratto e nel topo hanno indicato un basso potenziale di tossicità acuta per nintedanib. Negli studi di tossicità a dose ripetuta nel ratto, gli effetti avversi (ad esempio ispessimento delle placche epifisarie, lesioni a carico degli incisivi) erano correlati principalmente al meccanismo d'azione di nintedanib (cioè inibizione del VEGFR-2). Queste modifiche sono note per altri inibitori del VEGFR-2 e possono essere considerate effetti di classe.

In studi di tossicità condotti su animali non roditori sono stati osservati diarrea e vomito, accompagnati da riduzione del consumo di cibo e da perdita di peso corporeo.

Non vi era evidenza di aumenti degli enzimi epatici nel ratto, nel cane e nelle scimmie *Cynomolgus*. Lievi aumenti degli enzimi epatici, non dovuti ad effetti avversi gravi come la diarrea, sono stati osservati solo nelle scimmie Rhesus.

### Tossicità riproduttiva

Uno studio sulla fertilità maschile e sulle fasi iniziali dello sviluppo embrionale fino all'impianto, condotto sui ratti, non ha rivelato effetti sull'apparato riproduttivo maschile e sulla fertilità maschile.

Nel ratto, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati a livelli di esposizione inferiori all'esposizione umana, alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 200 mg b.i.d. Gli effetti sullo sviluppo dello scheletro assiale e sullo sviluppo delle grandi arterie sono stati notati anche a livelli di esposizione subterapeutici.

Nel coniglio, la mortalità embrio-fetale è stata osservata ad un'esposizione di circa 8 volte superiore rispetto alla MRHD. Gli effetti teratogeni sugli archi aortici in associazione con gli effetti sul cuore e sul sistema urogenitale sono stati notati ad un'esposizione di circa 4 volte superiore rispetto alla MRHD e sullo sviluppo embrio-fetale dello scheletro assiale ad un'esposizione di 3 volte superiore rispetto alla MRHD.

Nel ratto, piccole quantità di nintedanib radiomarcato e/o dei suoi metaboliti sono escrete nel latte ( $\leq 0,5\%$  della dose somministrata).

Gli studi di genotossicità non hanno indicato potenziale mutageno per nintedanib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Trigliceridi saturi, a catena media

Gliceridi semisintetici solidi

Lecitina di soia (E322)

#### Capsula

Gelatina

Glicerolo (85%)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

#### Inchiostro

Gomma lacca

Ferro ossido nero (E172)

Glicole propilenico (E1520)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio/alluminio contenenti 10 capsule ciascuno.

#### Vargatef 100 mg capsule molli

Confezioni: 60 o 120 capsule, oppure confezione multipla da 120 (2 x 60) capsule (2 scatole da 60 capsule ciascuna, avvolte in pellicola di plastica).

#### Vargatef 150 mg capsule molli

Confezione: 60 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

In caso di contatto con il contenuto della capsula, lavare immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Vargatef 100 mg capsule molli

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg capsule molli

EU/1/14/954/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 novembre 2014

Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parigi  
FRANCIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA (100 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vargatef 100 mg capsule molli  
nintedanib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 x 1 capsule molli  
120 x 1 capsule molli

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vargatef 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA (100 mg - 60 capsule per confezione multipla - senza Blue Box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vargatef 100 mg capsule molli  
nintedanib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 x 1 capsule molli. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/954/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vargatef 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO (100 mg - confezione multipla da 120 capsule - con Blue Box)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vargatef 100 mg capsule molli  
nintedanib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla 120 (2 confezioni da 60 x 1) capsule molli.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/954/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vargatef 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA (150 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vargatef 150 mg capsule molli  
nintedanib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene soia. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 x 1 capsule molli

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/954/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Vargatef 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (100 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vargatef 100 mg capsule  
nintedanib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Non aprire prima dell'uso.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (150 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vargatef 150 mg capsule  
nintedanib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Non aprire prima dell'uso.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Vargatef 100 mg capsule molli nintedanib

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vargatef e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vargatef
3. Come prendere Vargatef
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vargatef
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Vargatef e a cosa serve

Vargatef capsule contiene il principio attivo nintedanib. Nintedanib blocca l'attività di un gruppo di proteine che sono coinvolte nello sviluppo dei nuovi vasi sanguigni che servono alle cellule cancerose per ricevere nutrienti e ossigeno. Bloccando l'attività di queste proteine, nintedanib può contribuire a fermare la crescita e la diffusione del cancro.

Questo medicinale è usato in associazione con un altro medicinale per il cancro (docetaxel), per trattare il cancro del polmone chiamato carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Questo medicinale è indicato per i pazienti adulti che hanno un NSCLC di un certo tipo ("adenocarcinoma") e che hanno già ricevuto un altro medicinale per il trattamento di questo cancro, ma in cui il tumore ha ripreso a crescere.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Vargatef

##### Non prenda Vargatef

- se è allergico a nintedanib, alle arachidi o alla soia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale

- se ha, o ha avuto in passato, problemi al fegato, se ha, o ha avuto in passato problemi di sanguinamento, in particolare sanguinamenti recenti ai polmoni
- se ha, o ha avuto in passato, problemi renali o se nelle sue urine è stato rilevato un aumento della quantità di proteine
- se prende medicine che fluidificano il sangue (ad esempio warfarin, fenprocumone, eparina o acido acetilsalicilico) per prevenire coaguli di sangue. Il trattamento con Vargatef può portare a un aumento del rischio di sanguinamento
- se ha subito recentemente un intervento chirurgico o lo subirà a breve. Nintedanib può modificare la guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Vargatef verrà di norma

interrotto in caso di intervento chirurgico. Il medico deciderà quando potrà riprendere il trattamento con questo medicinale

- se ha un cancro che si è diffuso al cervello
- se ha la pressione alta
- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.

In base a queste informazioni il medico può eseguire degli esami del sangue, ad esempio per controllare la funzionalità del fegato e per determinare quanto tempo impiega il sangue a coagulare. Il medico discuterà i risultati degli esami con lei e deciderà se lei può ricevere Vargatef.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale

- se ha diarrea. È importante il trattamento della diarrea quando compaiono i primi segni (vedere paragrafo 4)
- se vomita o non si sente bene (nausea)
- se presenta sintomi inspiegabili quali ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), urine scure o marroni (del colore del tè), dolore alla parte superiore destra della zona dello stomaco (addome), sanguinamento o lividi che compaiono più facilmente del solito o sensazione di stanchezza. Possono essere sintomi di gravi problemi al fegato
- se ha febbre, brividi, respiro o battito accelerato. Possono essere segni di infezione o infezione del sangue (sepsi) (vedere paragrafo 4)
- se ha dolore forte nella zona dello stomaco, febbre, brividi, sensazione di malessere, vomito o rigidità o gonfiore addominale, poiché possono essere sintomi di un'apertura nella parete dell'intestino ("perforazione gastrointestinale")
- se ha dolore, gonfiore, arrossamento o calore ad un arto o se ha dolore al petto e difficoltà a respirare, poiché possono essere sintomi di un coagulo di sangue in una vena
- se ha un sanguinamento importante
- se sente pressione o dolore al petto, particolarmente sul lato sinistro del corpo, dolore al collo, alla mandibola, alla spalla o al braccio, se ha battito accelerato, respiro corto, nausea o vomito, poiché possono essere sintomi di un attacco cardiaco
- se uno o più effetti indesiderati che possono verificarsi (vedere paragrafo 4) diventano gravi

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è stato studiato nei bambini o negli adolescenti, pertanto non deve essere preso dai bambini e dagli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e Vargatef**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i medicinali senza prescrizione medica.

Questo medicinale può interagire con alcuni medicinali. I seguenti medicinali possono aumentare i livelli di nintedanib, il principio attivo di Vargatef, nel sangue, aumentando potenzialmente il rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4):

- Ketoconazolo (usato per trattare infezioni da funghi)
- Eritromicina (usato per trattare infezioni batteriche)

I seguenti medicinali possono diminuire i livelli di nintedanib nel sangue, riducendo potenzialmente l'efficacia di Vargatef:

- Rifampicina (un antibiotico usato per trattare la tubercolosi)
- Carbamazepina, fenitoina (usati per trattare l'epilessia)
- Erba di San Giovanni (un medicinale a base di erbe per trattare la depressione)

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### Gravidanza

Non prenda questo medicinale durante la gravidanza, poiché può danneggiare il bambino o causare difetti alla nascita.

### Contracezione

- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace per evitare una gravidanza quando iniziano ad assumere Vargatef e durante il trattamento con Vargatef, e devono continuare ad usarlo per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Si rivolga al medico per discutere i metodi contraccettivi più adatti a lei.
- Il vomito e/o la diarrea o altre affezioni gastrointestinali possono influire sull'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali, come la pillola, e possono ridurre l'efficacia. Pertanto, se manifesta questi disturbi, si rivolga al medico per valutare un metodo contraccettivo alternativo più appropriato.
- Informi immediatamente il medico o il farmacista se inizia o sospetta una gravidanza durante il trattamento con Vargatef.

### Allattamento

Non è noto se il medicinale passi nel latte materno e se possa danneggiare un bambino allattato con latte materno. Pertanto si raccomanda di non allattare con latte materno durante il trattamento con Vargatef.

### **Fertilità**

L'effetto di questo medicinale sulla fertilità dell'uomo non è stato studiato.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Vargatef può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se non si sente bene, non deve guidare veicoli o usare macchinari.

### **Vargatef contiene soia**

Le capsule contengono lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia non usi questo medicinale.

## **3. Come prendere Vargatef**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Non prenda Vargatef nello stesso giorno del trattamento di chemioterapia con docetaxel.

Deglutire le capsule intere con acqua e non masticarle. Si raccomanda di prendere le capsule con il cibo, cioè durante un pasto oppure immediatamente prima o dopo.

Non aprire o frantumare la capsula (vedere paragrafo 5).

La dose raccomandata è di quattro capsule al giorno (cioè un totale di 400 mg di nintedanib al giorno). Non prenda una dose superiore.

Questa dose giornaliera deve essere divisa in due dosi di due capsule a circa 12 ore di distanza, ad esempio due capsule al mattino e due capsule alla sera. Le due dosi devono essere prese ad orari simili ogni giorno. Seguire queste istruzioni assicura che venga mantenuta una quantità costante di nintedanib nel corpo.

### **Riduzione della dose**

Se lei non può tollerare la dose raccomandata di 400 mg al giorno a causa degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4), il medico potrà ridurre la dose giornaliera di Vargatef. Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza prima consultare il medico.

Il medico può ridurre la dose raccomandata a 300 mg al giorno (due capsule da 150 mg). In questo caso il medico le prescriverà il trattamento con Vargatef 150 mg capsule molli.

Se necessario, il medico può ridurre ulteriormente la dose giornaliera a 200 mg al giorno (due capsule da 100 mg). In questo caso il medico le prescriverà le capsule della concentrazione adatta.

In entrambi i casi lei deve prendere una capsula della concentrazione adatta due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza e ad orari simili, insieme al cibo (ad esempio al mattino e alla sera).

Se il medico ha interrotto la chemioterapia con docetaxel, lei deve continuare a prendere Vargatef due volte al giorno.

#### **Se prende più Vargatef di quanto deve**

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

#### **Se dimentica di prendere Vargatef**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva di Vargatef all'orario successivo previsto, come programmato, e alla dose raccomandata dal medico o dal farmacista.

#### **Se interrompe il trattamento con Vargatef**

Non interrompa il trattamento con Vargatef senza prima consultare il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo indicato dal medico. Se non prende questo medicinale secondo la prescrizione del medico, questo trattamento per il cancro può non funzionare correttamente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve fare particolare attenzione se manifesta i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Vargatef:

- ***Diarrea (molto comune, può verificarsi in più di 1 persona su 10)***

La diarrea può causare perdita di liquidi e di sali importanti (elettroliti, quali sodio o potassio) dall'organismo. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi e si rivolga immediatamente al medico. Inizi un trattamento adeguato contro la diarrea, ad esempio con loperamide, appena possibile dopo aver consultato il medico.

- ***Neutropenia febbrile e sepsi (comune, può verificarsi in fino a 1 persona su 10)***

Il trattamento con Vargatef può causare una riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi (*neutropenia*) che sono importanti per la reazione dell'organismo alle infezioni provocate da batteri o funghi. Come conseguenza della neutropenia, possono verificarsi febbre (*neutropenia febbrile*) e infezione del sangue (*sepsi*). Se ha febbre, brividi, respiro o battito accelerato, informi immediatamente il medico.

Durante il trattamento con Vargatef il medico monitorerà regolarmente le cellule del sangue e la visiterà regolarmente per escludere segni di infezione, come infiammazione, febbre o stanchezza.

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

#### *Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 persona su 10)*

- Diarrea - vedere sopra



- Sensazione di dolore, intorpidimento e/o formicolio alle dita delle mani e dei piedi (*neuropatia periferica*)
- Sensazione di malessere (*nausea*)
- Vomito
- Dolore allo stomaco (addome)
- Sanguinamenti
- Diminuzione del numero di globuli bianchi (*neutropenia*)
- Infiammazione delle membrane mucose che rivestono il tratto digerente, incluse piaghe ed ulcere nella bocca (*mucosite, inclusa la stomatite*)
- Rash
- Appetito ridotto
- Squilibrio elettrolitico
- Aumento dei livelli degli enzimi (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina ematica) nel sangue, rilevato dagli esami del sangue
- Caduta dei capelli (*alopecia*)

*Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in fino a 1 persona su 10)*

- Infezione del sangue (*sepsi*) - vedere sopra
- Diminuzione del numero di globuli bianchi accompagnata da febbre (*neutropenia febbrile*)
- Coaguli di sangue nelle vene (*tromboembolia venosa*), specialmente nelle gambe (i sintomi includono dolore, arrossamento, gonfiore e calore ad un arto) che possono spostarsi attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni causando dolore al petto e difficoltà a respirare (se nota uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga immediatamente a un medico)
- Pressione sanguigna elevata (*ipertensione*)
- Perdita di liquidi (*disidratazione*)
- Ascessi
- Conta piastrinica bassa (*trombocitopenia*)
- Ittero (*iperbilirubinemia*)
- Aumento dei valori degli enzimi epatici (gamma glutamil transferasi) nel sangue come evidenziato dagli esami del sangue
- Perdita di peso
- Sensazione di prurito
- Mal di testa (*cefalea*)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (*proteinuria*)

*Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in fino a 1 persona su 100)*

- Formazione di aperture nella parete dell'intestino (*perforazione gastrointestinale*)
- Gravi problemi epatici
- Infiammazione del pancreas (*pancreatite*)
- Infarto miocardico
- Insufficienza renale

*Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

- Infiammazione dell'intestino crasso
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Vargatef**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sull'imballaggio e sui blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che il blister contenente le capsule è aperto o se una capsula è rotta. Se entra in contatto con il contenuto della capsula, si lavi immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 3).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Vargatef**

Il principio attivo è nintedanib. Ogni capsula molle contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

Gli eccipienti sono:

*Contenuto della capsula:* Trigliceridi saturi a catena media, gliceridi semisintetici solidi, lecitina di soia (E322)

*Capsula:* Gelatina, glicerolo (85%), titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)

*Inchiostro:* Gomma lacca, ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520)

### **Descrizione dell'aspetto di Vargatef e contenuto della confezione**

Vargatef 100 mg capsule molli (capsule) sono capsule color pesca, opache, oblunghe; su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "100".

Sono disponibili tre confezioni di Vargatef 100 mg capsule molli:

- Una confezione contenente 60 capsule (6 blister di alluminio da 10 capsule ciascuno).
- Una confezione contenente 120 capsule (12 blister di alluminio da 10 capsule ciascuno).
- Una confezione multipla da 120 capsule (2 scatole da 60 capsule ciascuna, tenute insieme da una pellicola).

È possibile che non tutte le confezioni di Vargatef 100 mg capsule molli siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Germania

### **Produttore**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Germania

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Parigi

Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**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 Norway KS  
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 Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Vargatef 150 mg capsule molli nintedanib

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vargatef e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Vargatef
3. Come prendere Vargatef
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vargatef
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Vargatef e a cosa serve

Vargatef capsule contiene il principio attivo nintedanib. Nintedanib blocca l'attività di un gruppo di proteine che sono coinvolte nello sviluppo dei nuovi vasi sanguigni che servono alle cellule cancerose per ricevere nutrienti e ossigeno. Bloccando l'attività di queste proteine, nintedanib può contribuire a fermare la crescita e la diffusione del cancro.

Questo medicinale è usato in associazione con un altro medicinale per il cancro (docetaxel), per trattare il cancro del polmone chiamato carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Questo medicinale è indicato per i pazienti adulti che hanno un NSCLC di un certo tipo ("adenocarcinoma") e che hanno già ricevuto un altro medicinale per il trattamento di questo cancro, ma in cui il tumore ha ripreso a crescere.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Vargatef

##### Non prenda Vargatef

- se è allergico a nintedanib, alle arachidi o alla soia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale

- se ha, o ha avuto in passato, problemi al fegato, se ha, o ha avuto in passato problemi di sanguinamento, in particolare sanguinamenti recenti ai polmoni
- se ha, o ha avuto in passato, problemi renali o se nelle sue urine è stato rilevato un aumento della quantità di proteine
- se prende medicine che fluidificano il sangue (ad esempio warfarin, fenprocumone, eparina o acido acetilsalicilico) per prevenire coaguli di sangue. Il trattamento con Vargatef può portare a un aumento del rischio di sanguinamento
- se ha subito recentemente un intervento chirurgico o lo subirà a breve. Nintedanib può modificare la guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Vargatef verrà di norma

interrotto in caso di intervento chirurgico. Il medico deciderà quando potrà riprendere il trattamento con questo medicinale

- se ha un cancro che si è diffuso al cervello
- se ha la pressione alta
- se ha o ha avuto un aneurisma (dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno) o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno.

In base a queste informazioni il medico può eseguire degli esami del sangue, ad esempio per controllare la funzionalità del fegato e per determinare quanto tempo impiega il sangue a coagulare. Il medico discuterà i risultati degli esami con lei e deciderà se lei può ricevere Vargatef.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale

- se ha diarrea. È importante il trattamento della diarrea quando compaiono i primi segni (vedere paragrafo 4)
- se vomita o non si sente bene (nausea)
- se presenta sintomi inspiegabili quali ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), urine scure o marroni (del colore del tè), dolore alla parte superiore destra della zona dello stomaco (addome), sanguinamento o lividi che compaiono più facilmente del solito o sensazione di stanchezza. Possono essere sintomi di gravi problemi al fegato
- se ha febbre, brividi, respiro o battito accelerato. Possono essere segni di infezione o infezione del sangue (sepsi) (vedere paragrafo 4)
- se ha dolore forte nella zona dello stomaco, febbre, brividi, sensazione di malessere, vomito o rigidità o gonfiore addominale, poiché possono essere sintomi di un'apertura nella parete dell'intestino ("perforazione gastrointestinale")
- se ha dolore, gonfiore, arrossamento o calore ad un arto o se ha dolore al petto e difficoltà a respirare, poiché possono essere sintomi di un coagulo di sangue in una vena
- se ha un sanguinamento importante
- se sente pressione o dolore al petto, particolarmente sul lato sinistro del corpo, dolore al collo, alla mandibola, alla spalla o al braccio, se ha battito accelerato, respiro corto, nausea o vomito, poiché possono essere sintomi di un attacco cardiaco
- se uno o più effetti indesiderati che possono verificarsi (vedere paragrafo 4) diventano gravi

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non è stato studiato nei bambini o negli adolescenti, pertanto non deve essere preso dai bambini e dagli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e Vargatef**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i medicinali senza prescrizione medica.

Questo medicinale può interagire con alcuni medicinali. I seguenti medicinali possono aumentare i livelli di nintedanib, il principio attivo di Vargatef, nel sangue, aumentando potenzialmente il rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4):

- Ketoconazolo (usato per trattare infezioni da funghi)
- Eritromicina (usato per trattare infezioni batteriche)

I seguenti medicinali possono diminuire i livelli di nintedanib nel sangue, riducendo potenzialmente l'efficacia di Vargatef:

- Rifampicina (un antibiotico usato per trattare la tubercolosi)
- Carbamazepina, fenitoina (usati per trattare l'epilessia)
- Erba di San Giovanni (un medicinale a base di erbe per trattare la depressione)

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### Gravidanza

Non prenda questo medicinale durante la gravidanza, poiché può danneggiare il bambino o causare difetti alla nascita.

### Contracezione

- Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace per evitare una gravidanza quando iniziano ad assumere Vargatef e durante il trattamento con Vargatef, e devono continuare ad usarlo per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Si rivolga al medico per discutere i metodi contraccettivi più adatti a lei.
- Il vomito e/o la diarrea o altre affezioni gastrointestinali possono influire sull'assorbimento dei contraccettivi ormonali orali, come la pillola, e possono ridurre l'efficacia. Pertanto, se manifesta questi disturbi, si rivolga al medico per valutare un metodo contraccettivo alternativo più appropriato.
- Informi immediatamente il medico o il farmacista se inizia o sospetta una gravidanza durante il trattamento con Vargatef.

### Allattamento

Non è noto se il medicinale passi nel latte materno e se possa danneggiare un bambino allattato con latte materno. Pertanto si raccomanda di non allattare con latte materno durante il trattamento con Vargatef.

### **Fertilità**

L'effetto di questo medicinale sulla fertilità dell'uomo non è stato studiato.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Vargatef può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se non si sente bene, non deve guidare veicoli o usare macchinari.

### **Vargatef contiene soia**

Le capsule contengono lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia non usi questo medicinale.

## **3. Come prendere Vargatef**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Non prenda Vargatef nello stesso giorno del trattamento di chemioterapia con docetaxel.

Deglutire le capsule intere con acqua e non masticarle. Si raccomanda di prendere la capsula con il cibo, cioè durante un pasto oppure immediatamente prima o dopo.

Non aprire o frantumare la capsula (vedere paragrafo 5).

La dose raccomandata è di due capsule al giorno (cioè un totale di 300 mg di nintedanib al giorno). Non prenda una dose superiore.

Questa dose giornaliera deve essere divisa in due dosi da una capsula a circa 12 ore di distanza, ad esempio una capsula al mattino e una capsula alla sera. Le due dosi devono essere prese ad orari simili ogni giorno. Seguire queste istruzioni assicura che venga mantenuta una quantità costante di nintedanib nel corpo.

### **Riduzione della dose**

Se lei non può tollerare la dose raccomandata di 300 mg al giorno a causa degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4), il medico potrà ridurre la dose giornaliera raccomandata di Vargatef a 200 mg al giorno (due capsule da 100 mg). In questo caso il medico le prescriverà il trattamento con Vargatef 100 mg capsule molli.

Prenda una capsula di questa concentrazione due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza e ad orari simili, insieme al cibo (ad esempio una capsula al mattino e una capsula alla sera).

Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza prima consultare il medico.

Se il medico ha interrotto la chemioterapia con docetaxel, lei deve continuare a prendere Vargatef due volte al giorno.

#### **Se prende più Vargatef di quanto deve**

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

#### **Se dimentica di prendere Vargatef**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva di Vargatef all'orario successivo previsto, come programmato, e alla dose raccomandata dal medico o dal farmacista.

#### **Se interrompe il trattamento con Vargatef**

Non interrompa il trattamento con Vargatef senza prima consultare il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo indicato dal medico. Se non prende questo medicinale secondo la prescrizione del medico, questo trattamento per il cancro può non funzionare correttamente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve fare particolare attenzione se manifesta i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Vargatef:

- ***Diarrea*** (molto comune, può verificarsi in più di 1 persona su 10)

La diarrea può causare perdita di liquidi e di sali importanti (elettroliti, quali sodio o potassio) dall'organismo. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi e si rivolga immediatamente al medico. Inizi un trattamento adeguato contro la diarrea, ad esempio con loperamide, appena possibile dopo aver consultato il medico.

- ***Neutropenia febbrile e sepsi*** (comune, può verificarsi in fino a 1 persona su 10)

Il trattamento con Vargatef può causare una riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi (*neutropenia*) che sono importanti per la reazione dell'organismo alle infezioni provocate da batteri o funghi. Come conseguenza della neutropenia, possono verificarsi febbre (*neutropenia febbrile*) e infezione del sangue (*sepsi*). Se ha febbre, brividi, respiro o battito accelerato, informi immediatamente il medico.

Durante il trattamento con Vargatef il medico monitorerà regolarmente le cellule del sangue e la visiterà regolarmente per escludere segni di infezione, come infiammazione, febbre o stanchezza.

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

*Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 persona su 10)*

- Diarrea - vedere sopra
- Sensazione di dolore, intorpidimento e/o formicolio alle dita delle mani e dei piedi (*neuropatia periferica*)
- Sensazione di malessere (*nausea*)
- Vomito
- Dolore allo stomaco (addome)



- Sanguinamenti
- Diminuzione del numero di globuli bianchi (*neutropenia*)
- Infiammazione delle membrane mucose che rivestono il tratto digerente, incluse piaghe ed ulcere nella bocca (*mucosite, inclusa la stomatite*)
- Rash
- Appetito ridotto
- Squilibrio elettrolitico
- Aumento dei livelli degli enzimi (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina ematica) nel sangue, rilevato dagli esami del sangue
- Caduta dei capelli (*alopecia*)

*Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in fino a 1 persona su 10)*

- Infezione del sangue (*sepsi*) - vedere sopra
- Diminuzione del numero di globuli bianchi accompagnata da febbre (*neutropenia febbrile*)
- Coaguli di sangue nelle vene (*tromboembolia venosa*), specialmente nelle gambe (i sintomi includono dolore, arrossamento, gonfiore e calore ad un arto) che possono spostarsi attraverso i vasi sanguigni fino ai polmoni causando dolore al petto e difficoltà a respirare (se nota uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga immediatamente a un medico)
- Pressione sanguigna elevata (*ipertensione*)
- Perdita di liquidi (*disidratazione*)
- Ascessi
- Conta piastrinica bassa (*trombocitopenia*)
- Ittero (*iperbilirubinemia*)
- Aumento dei valori degli enzimi epatici (gamma glutamil transferasi) nel sangue come evidenziato dagli esami del sangue
- Perdita di peso
- Sensazione di prurito
- Mal di testa (*cefalea*)
- Aumento della quantità di proteine nelle urine (*proteinuria*)

*Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in fino a 1 persona su 100)*

- Formazione di aperture nella parete dell'intestino (*perforazione gastrointestinale*)
- Gravi problemi epatici
- Infiammazione del pancreas (*pancreatite*)
- Infarto miocardico
- Insufficienza renale

*Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

- Infiammazione dell'intestino crasso
- Dilatazione e indebolimento della parete di un vaso sanguigno o una lacerazione della parete di un vaso sanguigno (aneurismi e dissezioni arteriose).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Vargatef**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sui blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che il blister contenente le capsule è aperto o se una capsula è rotta. Se entra in contatto con il contenuto della capsula, si lavi immediatamente le mani con abbondante acqua (vedere paragrafo 3).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Vargatef**

Il principio attivo è nintedanib. Ogni capsula molle contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).

Gli eccipienti sono:

*Contenuto della capsula:* Trigliceridi saturi a catena media, gliceridi semisintetici solidi, lecitina di soia (E322)

*Capsula:* Gelatina, glicerolo (85%), titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)

*Inchiostro:* Gomma lacca, ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520)

### **Descrizione dell'aspetto di Vargatef e contenuto della confezione**

Vargatef 150 mg capsule molli (capsule) sono capsule di colore marrone, opache, oblunghe; su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "150".

Una confezione contiene 60 capsule (6 blister di alluminio da 10 capsule ciascuno).

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parigi  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**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 Norway KS  
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 Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.