

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vargatef 100 mg kapsuli rotob

Vargatef 150 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Vargatef 100 mg kapsuli rotob

Kull kapsula ratba fiha 100 mg ta' nintedanib (bhala esilate)

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula fiha 1.2 mg ta' soya lecithin.

Vargatef 150 mg kapsuli rotob

Kull kapsula ratba fiha 150 mg ta' nintedanib (bhala esilate)

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula fiha 1.8 mg ta' soya lecithin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba (kapsula).

Vargatef 100 mg kapsuli rotob

Kapsuli kulur il-ħawħ, opaki, oblongi, magħmulin minn ġelatina ratba, (ta' madwar 16 x 6 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u "100".

Vargatef 150 mg kapsuli rotob

Kapsuli ta' kulur kannella, opaki, oblongi, magħmulin minn ġelatina ratba, (ta' madwar 18 x 7 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u "150".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vargatef huwa indikat flimkien ma' docetaxel għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) avanzat lokament, metastatiku jew rikorrenti lokament ta' istoloġija ta' tumor adenokarcinoma wara kimoterapija tal-ewwel għażla.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Vargatef għandu jinbeda u tiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' nintedanib hi ta' 200 mg darbtejn kuljum mogħtijab'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin, f'jiem 2 sa 21 ta' ċiklu ta' trattament standard ta' 21 jum ta' docetaxel.

Vargatef ma jridx jittiehed fl-istess jum tal-ghoti tal-kimoterapija ta' docetaxel (= jum 1). Jekk tinqabeż doża ta' nintedanib, l-ghoti għandu jitkompla fil-hin skedat li jmiss bid-doża rakkomandata. Id-doži individwali ta' kuljum ta' nintedanib m'għandhomx jiżdiedu aktar mid-doża rakkomandata biex jagħmlu tajjeb għad-doži li jkunu nqabżu. M'għandhiex tingħata doża akbar mid-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 400 mg.

Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija b'nintedanib wara t-twaqqif ta' docetaxel sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm issehh toossiċità inaċċettabbli.

Għall-pożoloġija, il-metodi tal-ghoti, u t-tibdil fid-doża ta' docetaxel, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni tal-prodott korrispondenti għal docetaxel.

Aġġustamenti fid-doża

Bħala miżura inizjali għall-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi (ara Tabelli 1 u 2) it-trattament b'nintedanib għandu jitwaqqaf temporanjament sakemm ir-reazzjoni avversa speċifika tkun fieqet għal livelli li jippermettu l-kontinwazzjoni tat-terapija (għal grad 1 jew il-linja bażi).

It-trattament b'nintedanib jista' jtkompla b'doża mnaqqsqa. Aġġustamenti fid-doża f'ammonti ta' 100 mg kuljum (i.e. tnaqqis ta' 50 mg kull dożaġġ) ibbażati fuq is-sigurtà u t-tollerabilità individwali huma rakkomandati kif deskritt f'Tabella 1 u Tabella 2.

F'każ ta' persistenza addizzjonali tar-reazzjoni(jiet) avversa/i, i.e. jekk pazjent ma jittollerax 100 mg darbtejn kuljum, it-trattament b'Vargatef għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. F'każ ta' zidiet speċifiċi tal-valuri ta' aspartate aminotransferase (AST) / alanine aminotransferase (ALT) għal $> 3 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) flimkien ma' zieda fil-bilirubin totali għal $\geq 2 \times$ ULN u alkaline phosphatase (ALKP) $< 2 \times$ ULN (ara Tabella 2) it-trattament b'Vargatef għandu jitwaqqaf. Sakemm ma jkunx hemm kawża alternattiva stabbilita, Vargatef għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Tabella 1: Aġġustamenti fid-doża rakkomandata għal Vargatef (nintedanib) f'każ ta' dijarea, rimettar u reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi jew ematoloġiċi oħrajn

CTCAE* Reazzjoni avversa	Aġġustament fid-doża
Dijarea ta' $\geq$ grad 2 għal aktar minn 7 ijiem konsekuttivi minkejja trattament kontra d-dijarea JEW	Wara interruzzjoni tat-trattament u rkupru għal grad 1 jew għal-linja bażi, tnaqqis fid-doża minn 200 mg darbtejn kuljum għal 150 mg darbtejn kuljum u – jekk it-tieni tnaqqis fid-doża jiġi kkunsidrat li hu mehtieg – minn 150 mg darbtejn kuljum għal 100 mg darbtejn kuljum.
Dijarea ta' $\geq$ grad 3 minkejja trattament kontra d-dijarea	
Rimettar ta' $\geq$ grad 2 U/JEW Nawsja $\geq$ grad 3 minkejja trattament kontra r-rimettar	
Reazzjoni avversa oħra mhux ematoloġika jew ematoloġika ta' $\geq$ grad 3	

* CTCAE: Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi

Tabella 2: Aġġustamenti fid-doża rakkomandata għal Vargatef (nintedanib) f'każ ta' żidiet fl-AST u/jew ALT u bilirubina

Żidiet fl-AST/ALT u bilirubina	Aġġustament fid-doża
Żieda fil-valuri ta' AST u/jew ALT għal $> 2.5 \times \text{ULN}$ flimkien ma' żieda fil-bilirubina totali għal $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ JEW Żieda fil-valuri ta' AST u/jew ALT għal $> 5 \times \text{ULN}$	Wara interruzzjoni tat-trattament u l-irkupru tal-valuri ta' transaminase għal $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, flimkien ma' livell normali ta' bilirubina, tnaqqis fid-doża minn 200 mg darbtejn kuljum għal 150 mg darbtejn kuljum u – jekk it-tieni tnaqqis fid-doża jiġi kkunsidrat li hu meħtieġ – minn 150 mg darbtejn kuljum għal 100 mg darbtejn kuljum.
Żidiet fil-valuri ta' AST u/jew ALT għal $> 3 \times \text{ULN}$ flimkien ma' żieda fil-bilirubina totali għal $\geq 2 \times \text{ULN}$ u ALKP $< 2 \times \text{ULN}$	Sakemm ma jkunx hemm kawża alternattiva stabbilita, Vargatef għandu jitwaqqaf b'mod permanenti

AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase
 ALKP: Alkaline phosphatase; ULN: Limitu ta' fuq tan-normal

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vargatef fit-tfal minn età ta' 0-18-il sena ma ġewx determinati.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda differenzi globali fis-sigurtà u l-effikaċja ma ġew osservati f'pazjenti anzjani.

Fil-prova importanti ħafna 1199.13, 85 pazjent (12.9% tal-pazjenti b'istoloġija ta' adenokarcinoma) kellhom ≥ 70 sena (età medjana: 72 sena, medda: 70-80 sena) (ara sezzjoni 5.1).

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ f'pazjent anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Razza u piż tal-ġisem

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetic*) tal-popolazzjoni, l-ebda aġġustamenti fid-doża *a priori* ta' Vargatef ma huma meħtieġa (ara sezzjoni 5.2). *Data* dwar is-sigurtà għal pazjenti Suwed u Amerikani Afrikani hi limitata.

Indeboliment tal-kliwi

Inqas minn 1% ta' doża waħda ta' nintedanib tiġi eliminata mill-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Aġġustament tad-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi mhuwiex meħtieġ.

Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' $< 30 \text{ mL/min}$).

Indeboliment tal-fwied

Nintedanib jiġi eliminat b'mod predominanti permezz ta' tneħħija biljari/mal-ippurgar ($> 90\%$).

L-esponiment żdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (Child Pugh A, Child Pugh B; ara sezzjoni 5.2). L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh A) ibbażat fuq *data* klinika. *Data* limitata dwar is-sigurtà disponibbli minn 9 pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B) mhijiex biżżejjed biex tikkarakterizza din il-popolazzjoni. Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx investigati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C). It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B) u sever (Child Pugh C) b'Vargatef mhuwiex rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ta' Vargatef għandhom jittieħdu mill-ħalq, preferibbilment mal-ikel, jinbelghu shaħ mal-ilma, u ma jridux jintmagħdu. Il-kapsula m'għandhiex tinfetħ jew titfarrak (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal nintedanib, għall-karawett jew sojja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi gastrointestinali

Id-dijarea kienet ir-reazzjoni avversa gastrointestinali li giet irrappurtata bl-aktar mod frekwenti u deheret f'relazzjoni temporali mill-qrib mal-ghoti ta' docetaxel (ara sezzjoni 4.8). Fil-prova klinika LUME-Lung 1 (ara sezzjoni 5.1), il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom dijarea minn hafifa sa moderata. Każijiet serji ta' dijarea li jwasslu għal deidratazzjoni u disturbi fl-elettroliti ġew irrappurtati b'nintedanib fil-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq. Id-dijarea għandha tiġi trattata mal-ewwel sinjali b'idratazzjoni adegwata u prodotti mediċinali kontra d-dijarea, pereżempju, loperamide, u tista' tkun tehtieg interruzzjoni, tnaqqis fid-doża jew it-twaqqif tat-terapija b'Vargatef (ara sezzjoni 4.2).

Nawsja u rimettar, l-aktar ta' severità minn hafifa sa moderata, kienu reazzjonijiet avversi gastrointestinali li ġew irrappurtati b'mod frekwenti (ara sezzjoni 4.8). Interruzzjoni, tnaqqis fid-doża jew it-twaqqif tat-terapija b'Vargatef (ara sezzjoni 4.2) jistgħu jkunu mehtieġa minkejja kura xierqa ta' appoġġ. Kura ta' appoġġ għal nawsjja u rimettar tista' tinkludi prodotti mediċinali bi kwalitajiet kontra r-rimettar, eż. glukokortikoidi, antistamini jew antagonisti tar-riċetturi 5-HT₃ u idratazzjoni adegwata.

F'każ ta' deidratazzjoni, ikun mehtieġ l-ghoti ta' elettroliti u fluwidi. Jekk isehħu avvenimenti avversi gastrointestinali rilevanti, il-livelli tal-elettroliti fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati. Jistgħu jkunu mehtieġa interruzzjoni, tnaqqis fid-doża jew it-twaqqif tat-terapija b'Vargatef (ara sezzjoni 4.2).

Newtropsenja u sepsis

Frekwenza oġhla ta' newtropsenja ta' CTCAE grad ≥ 3 giet osservata f'pazjenti ttrattati b'Vargatef flimkien ma' docetaxel meta mqabbla ma' trattament b'docetaxel waħdu.

Ġew osservati kumplikazzjonijiet sussegwenti bħal sepsis jew newtropsenja bid-deni (inklużi każijiet fatali).

L-ghadd tad-demmm għandu jiġu mmonitorjat waqt it-terapija, b'mod partikulari waqt it-trattament flimkien ma' docetaxel. Monitoraġġ frekwenti tal-ghadd tad-demmm shih għandu jsir fil-bidu ta' kull ciklu ta' trattament u bejn wiehied u iehor fil-punt l-aktar baxx (nadir) għal pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament b'nintedanib flimkien ma' docetaxel, u kif indikat klinikament wara l-ghoti tal-aħħar ciklu ta' kombinazzjoni.

Funzjoni tal-fwied

Fuq il-baži taż-żieda fl-esponiment, ir-riskju ta' avvenimenti avversi jista' jizzied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A; ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). *Data* limitata dwar is-sigurtà hija disponibbli f'9 pazjenti b'karċinoma epatoċellulari u indeboliment tal-fwied moderat ikklassifikat bħala Child Pugh B. Ghalkemm ma kienu rrapportati l-ebda sejbiet mhux mistennija dwar is-sigurtà f'dawn il-pazjenti, id-*data* mhux biżżejjed biex tappoġġja rakkomandazzjoni għat-trattament ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. L-effikaċja ta' nintedanib ma gietx investigata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B). Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh C). It-trattament b'Vargatef mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina ġew osservati bi trattament b'nintedanib, inkluża ħsara severa fil-fwied b'riżultat fatali. Żidiet fl-enzimi tal-fwied (ALT, AST, ALKP, gamma-glutamyltransferase (GGT)) u l-bilirubina kienu reversibbli mat-tnaqqis jew l-interruzzjoni tad-doża fil-maġġoranza tal-każijiet.

Il-livelli ta' transaminase, ALKP u bilirubina għandhom jiġu investigati qabel ma jinbeda t-trattament ikkombinat ta' Vargatef flimkien ma' docetaxel. Il-valuri għandhom jiġu mmonitorjati kif indikat

klinikament jew perjodikament matul t-trattament, i.e. fil-fażi ta' kombinazzjoni ma' docetaxel fil-bidu ta' kull ciklu ta' trattament u kull xahar f'każ li Vargatef jitkompla b'halha monoterapija wara t-twaqqif ta' docetaxel.

Jekk jiġu mkejla żidiet rilevanti fl-enzimi tal-fwied, jistgħu jkunu meħtieġa l-interruzzjoni, it-tnaqqis fid-doża jew it-twaqqif tat-terapija b'Vargatef (ara sezzjoni 4.2). Kawżi alternattivi ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied għandhom jiġu investigati u azzjoni rispettiva għandha tittieħed skont il-meħtieġa. F'każ ta' tibdil speċifiku fil-valuri tal-fwied (AST/ALT ta' $> 3 \times \text{ULN}$; bilirubina totali ta' $\geq 2 \times \text{ULN}$ u ALKP ta' $< 2 \times \text{ULN}$) it-trattament b'Vargatef għandu jiġi interrott. Sakemm ma jkunx hemm kawża alternattiva stabbilita, Vargatef għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'piż tal-gisem baxx ($< 65 \text{ kg}$), pazjenti Asjatiċi u nisa, għandhom riskju ogħla ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età tal-pazjent, li jista' jirriżulta wkoll f'riskju ogħla li jiżviluppaw żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat f'pazjenti li jkollhom dawn il-fatturi ta' riskju.

Funzjoni tal-kliwi

Każijiet ta' indeboliment/insuffiċjenza tal-kliwi, f'xi każijiet b'riżultat fatali, ġew irrappurtati bl-użu ta' nintedanib (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-terapija b'nintedanib, b'attenzjoni partikolari lil dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal indeboliment/insuffiċjenza tal-kliwi. F'każ ta' indeboliment/insuffiċjenza tal-kliwi, għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tat-terapija (ara sezzjoni 4.2 Aġġustamenti fid-doża).

Emorraġija

Inibizzjoni ta' VEGFR tista' tiġi assoċjata ma' riskju akbar ta' ħruġ ta' demm. Fil-prova klinika (LUME-Lung 1; ara sezzjoni 5.1) b'Vargatef, il-frekwenza ta' ħruġ ta' demm fiż-żewġ gruppi ta' trattament kienet komparabbli (ara sezzjoni 4.8). Epistassi minn ħafifa sa moderata rrappreżentat l-aktar avveniment ta' ħruġ ta' demm frekwenti. Il-maġġoranza ta' avvenimenti fatali ta' ħruġ ta' demm kienu assoċjati mat-tumur. Ma kien hemm l-ebda żbilanċ ta' ħruġ ta' demm respiratorju jew fatali u ma ġie rrappurtat l-ebda ħruġ ta' demm intraċerebrali.

Pazjenti bi ħruġ ta' demm pulmonari riċenti ($> 2.5 \text{ mL}$ ta' demm aħmar) kif ukoll pazjenti b'tumuri lokalizzati ċentralment b'evidenza radjografika ta' invażjoni lokali ta' vini/arterji maġġuri jew evidenza radjografika ta' tumuri kavitarji jew nekrotiċi ġew esklużi mill-provi kliniċi. Għalhekk, mhuwiex rakkomandat li tittratta dawn il-pazjenti b'Vargatef.

Avvenimenti mhux serji u serji ta' fsada, li wħud minnhom kienu fatali ġew irrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluż f'pazjenti li rċewew jew li ma rċewewx terapija antikoagulanti jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw fsada (għal *data* minn provi kliniċi, ara wkoll 'Antikoagulazzjoni terapewtika' hawn taħt). F'każ ta' fasda għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament, interruzzjoni jew twaqqif tad-doża bbażat fuq ġudizzju kliniku (ara sezzjoni 4.2). Avvenimenti ta' fsada wara t-tqegħid fis-suq jinkludu, iżda mhumiex limitati għall-organi tas-sistemi gastrointestinali, respiratorji u nervużi ċentrali, bl-aktar frekwenti huma respiratorji.

Antikoagulazzjoni terapewtika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli minn provi kliniċi għal pazjenti bi predispożizzjoni li jkunu wirtu għal ħruġ ta' demm jew għal pazjenti li jkunu qed jirċievu doża sħiħa ta' trattament antikoagulattiv qabel il-bidu tat-trattament b'Vargatef (għall-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ara 'Emorraġija' hawn fuq). F'pazjenti fuq terapija b'doża baxxa kronika ta' heparins ta' piż molekulari baxx jew acetylsalicylic acid, ma ġiet osservata l-ebda żieda fil-frekwenza ta' ħruġ ta' demm. Pazjenti li żviluppaw avvenimenti tromboemboliċi matul it-trattament u li kienu jeħtieġu trattament antikoagulanti, thallew ikomplu Vargatef u ma wrewx frekwenza miżjuda ta' avvenimenti ta' ħruġ ta' demm. Pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċina antikoagulanti fl-istess hin, bħal warfarin jew phenprocoumon, għandhom jiġu mmonitorjati regolarment għal tibdil fil-hin tal-prothrombin, il-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, *international normalised ratio*), u episodji kliniċi ta' ħruġ ta' demm.

Metastasi fil-moħħ

Metastasi stabbli fil-moħħ Ma ġiet osservata l-ebda frekwenza miżjuda ta' ħruġ ta' demm ċerebrali f'pazjenti b'metastasi fil-moħħ li ttrattata minn qabel b'mod adegwat, li kienu stabbli għal ≥ 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament b'Vargatef. Madankollu, pazjenti bħal dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm ċerebrali.

Metastasi attiva fil-moħħ Pazjenti b'metastasi attiva fil-moħħ ġew esklużi mill-provi kliniċi u mhumiex rakkomandati għat-trattament b'Vargatef.

Tromboemboliżmu fil-vini

Pazjenti ttrattati b'Vargatef għandhom riskju miżjud ta' tromboemboliżmu fil-vini li jinkludi emboliżmu pulmonari u trombozi fil-vini tal-fond. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti tromboemboliċi. Għandu jkun hemm attenzjoni speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju addizzjonali għal avvenimenti tromboemboliċi. Vargatef għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'reazzjonijiet tromboemboliċi fil-vini ta' periklu għall-ħajja.

Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji

Il-frekwenza ta' avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji kienet komparabbli bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament fil-prova ta' fażi 3, 1199.13 (LUME-Lung 1). Pazjenti bi storja medika riċenti ta' infart mijokardijaku jew puplesija ġew esklużi minn din il-prova. Madankollu, żieda fil-frekwenza ta' avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji ġiet osservata f'pazjenti b'fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) meta ttrattati b'nintedanib bħala monoterapija. Uża kawtela meta tittratta pazjenti b'riskju kardjovaskulari oġġla li jinkludi mard magħruf tal-arterja koronarja. L-interruzzjoni tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' iskemija mijokardijaka akuta.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-moġġdija tal-VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jista' jipprova l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jinbeda Vargatef, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Perforazzjonijiet gastrointestinali u kolite iskemika

Il-frekwenza ta' perforazzjoni gastrointestinali kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament fil-prova klinika. Madankollu, ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni, pazjenti ttrattati b'Vargatef jista' jkollhom riskju akbar ta' perforazzjonijiet gastrointestinali. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq b'nintedanib ġew irrappurtati każijiet ta' perforazzjonijiet gastrointestinali u kolite iskemika, li xi whud minnhom kienu fatali. Kawtela partikulari għandha tintuża meta jiġu ttrattati pazjenti li kellhom operazzjoni addominali fil-passat jew storja medika riċenti ta' perforazzjoni ta' organu bi spazju vojta. Għalhekk, Vargatef għandu jinbeda biss mill-inqas 4 ġimgħat wara operazzjoni maġġuri. It-terapija b'Vargatef għandha titwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali. Vargatef għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw kolite iskemika, u bħala eċċezzjoni, Vargatef jista' jerga' jiġi introdott wara li l-kolite iskemika tgħaddi għalkollox u wara valutazzjoni bir-reqqa tal-kundizzjoni tal-pazjent u ta' fatturi oħra ta' riskju.

Proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika

Wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati numru żgħir hafna ta' każijiet ta' proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika. Sejbiet istoloġiċi f'każijiet individwali kienu konsistenti ma' mikroangjopatija glomerulari bi jew mingħajr trombi fil-kliwi. Ġie osservat treġġiġ lura tas-sintomi wara li Vargatef twaqqaf. L-interruzzjoni tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sindrome nefrotiku.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati xi każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

PRES hija disturb newroloġiku (ikkonfermata permezz ta' immaġini ta' reżonanza manjetika) li tista' tiġi osservata bħala uġiġh ta' ras, pressjoni għolja, disturbi fil-vista, aċċessjonijiet, letarġija, konfużjoni u disturbi viżivi u newroloġiċi oħra, u tista' tkun fatali. PRES ġiet irrappurtata b'inibituri oħra ta' VEGF. Jekk ikun hemm suspett ta' PRES, it-trattament b'nintedanib irid jitwaqqaf. Il-bidu mill-ġdid tat-terapija b'nintedanib f'pazjenti li qabel kellhom PRES mhix magħrufa u għandha ssir skont ir-rakkomandazzjoni tat-tabib.

Kumplikazzjoni fil-fejqan tal-feriti

Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni nintedanib jista' jfjixkel il-fejqan tal-feriti. Ma ġietx osservata frekwenza miżjuda ta' indeboliment fil-fejqan tal-feriti fil-prova LUME-Lung 1. Ma twettqu l-ebda provi ddedikati li nvestigaw l-effett ta' nintedanib fuq il-fejqan tal-feriti. Għalhekk, it-trattament b'Vargatef għandu jinbeda biss jew – f'każ ta' interruzzjoni perioperattiva – jitkompla, ibbażat fuq ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

Effett fuq l-intervall QT

L-ebda titwil tal-QT ma ġie osservat għal nintedanib fil-programm ta' provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Billi hu magħruf li diversi inibituri oħrajn ta' tyrosine kinase għandhom effett fuq il-QT, għandu jkun hemm kawtela meta nintedanib jingħata lil pazjenti li jistgħu jiżviluppaw titwil tal-QTc.

Reazzjoni allergika

Prodotti tad-dieta tas-sojja huma magħrufa li jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anafilassi severa f'persuni li jkollhom allergija għas-sojja. Pazjenti b'allergija magħrufa għall-proteina tal-karawett, għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet severi għall-preparazzjonijiet tas-sojja.

Popolazzjonijiet speċjali

Fil-prova 1199.13 (LUME-Lung 1), kien hemm frekwenza oġġla ta' SAEs f'pazjenti ttrattati b'nintedanib flimkien ma' docetaxel b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg meta mqabbla ma' pazjenti b'piż ta' ≥ 50 kg; madankollu, in-numru ta' pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg kien żgħir. Għalhekk, monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat f'pazjenti li jiżnu < 50 kg.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*)

Nintedanib hu substrat ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2). L-ġhoti flimkien mal-inibitur potenti ta' P-gp ketoconazole żied l-esponiment għal nintedanib b'1.61 darba bbażat fuq l-AUC u b'1.83 darba ibbażat fuq is- C_{max} fi studju ddedikat dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra. Fi studju dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bl-induttur potenti ta' P-gp rifampicin, l-esponiment għal nintedanib naqas għal 50.3 % ibbażat fuq l-AUC u għal 60.3 % ibbażat fuq is- C_{max} mal-ġhoti flimkien ma' rifampicin meta mqabbel mal-ġhoti ta' nintedanib waħdu. Jekk jingħataw flimkien ma' nintedanib, inibituri potenti ta' P-gp (eż. ketoconazole jew erythromycin) jistgħu jżidu l-esponiment għal nintedanib. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għat-tollerabilità ta' nintedanib. L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jehtieg l-interruzzjoni, it-tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif tat-terapija b'Vargatef (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi potenti ta' P-gp (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, u St. Johns Wort) jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal nintedanib. L-ġhoti flimkien ma' nintedanib għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni.

Enzimi taċ-ċitokroma (CYP)

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti fil-passaġġi ta' CYP. Nintedanib u l-metaboliti tiegħu, il-parti ta' aċidu hies BIBF 1202 u l-glucuronide BIBF 1202 glucuronide tiegħu, ma inibixxewx u ma induċewx enzimi ta' CYP fi studji ta' qabel l-użu kliniku (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-probabbiltà ta' interazzjonijiet bejn medicina u oħra ma' nintedanib ibbażata fuq il-metaboliżmu ta' CYP hi kkunsidrata li hi baxxa.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-ġhoti ta' nintedanib ma' docetaxel (75 mg/m²) ma bidilx il-farmakokinetika tal-ebda wieħed mill-prodotti mediċinali b'mod rilevanti.

L-ġhoti ta' nintedanib flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali ma bidilx il-farmakokinetika tal-kontraċettivi ormonali orali b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu trattament b'Vargatef u biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi ħafna fil-bidu ta', waqt u sa mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Vargatef. Nintedanib ma jaffettwax l-esponiment fil-plażma ta' ethinylestradiol u levonorgestrel b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2). L-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali orali tista' tkun kompromessa minn rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet oħra fejn l-assorbiment jista' jkun affettwat. Nisa li jieħdu kontraċettivi ormonali orali li jkollhom dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu avżati biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv ħafna alternattiv.

Tqala

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Vargatef f'nisa tqal, iżda studji ta' qabel l-użu kliniku fl-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ta' din is-sustanza attiva (ara sezzjoni 5.3). Billi nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin ukoll, m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika ma tkunx teħtieġ trattament. Għandu jsir test tat-tqala mill-inqas qabel it-trattament b'Vargatef. Pazjenti nisa għandhom jingħataw parir biex javżaw lit-tabib jew lill-ispizjar tagħhom jekk joħorġu tqal matul it-terapija b'Vargatef.

Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi Vargatef, għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament b'Vargatef.

Treddigh

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar it-tneħħija ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew li ammonti żgħar ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu (≤ 0.5 % tad-doża mogħtija) ġew innixxija fil-ħalib ta' firien li kienu qed ireddgħu. Ir-riskju għat-trabija li qed terda' mhux eskluż. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'Vargatef.

Fertilità

Ibbażat fuq investigazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku, m'hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda *data* disponibbli mill-bnedmin jew mill-annimali dwar l-effetti potenzjali ta' nintedanib fuq il-fertilità tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vargatef għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni waqt it-trattament b'Vargatef.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-*data* dwar is-sigurtà pprovduta fis-sezzjonijiet hawn taht hi bbażata fuq il-prova globali, double-blind, pivitali, ta' fażi 3, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, 1199.13 (LUME-Lung 1), li qabblat it-trattament b'nintedanib flimkien ma' docetaxel kontra placebo flimkien ma' docetaxel f'pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment, jew metastatiku, jew rikorrenti wara kimoterapija tal-ewwel għażla u bbażat fuq *data* osservata matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) irrappurtati b'mod frekwenti speċifiċi għal nintedanib kienu dijarea, żieda fil-valuri tal-enzimi tal-fwied (ALT u AST) u rimettar. Tabella 3 tipprovdi sommarju tar-reazzjonijiet avversi skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC, *System Organ Class*). Għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi magħżula, ara sezzjoni 4.4. Informazzjoni dwar reazzjonijiet avversi magħżula osservati mill-prova LUME-Lung 1 hija deskritta hawn taht.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 3 turi fil-qosor il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġew irrappurtati fil-prova pivitali LUME-Lung 1 għal pazjenti b'NSCLC b'istoloġija ta' tumur adenokarċinoma (n = 320) jew mill-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. It-termini li ġejjin jintużaw biex jikklassifikaw l-ADRs skont il-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 3: Sommarju ta' ADRs skont il-kategorija tal-frekwenza

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni hafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1 000 < 1/100)	Mhux maghrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Newtropsenja bid-deni, Axxessi, Sepsis		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja (tinkludi newtropsenja bid-deni)	Tromboċitopenja		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit, Żbilanċ fl-elettroliti	Deidratazzjoni, Tnaqqis fil-piż		
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali	Uġiġħ ta' ras ¹⁾		Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb			Infart mijokardijaku (ara sezzjoni 4.4)	
Disturbi vaskulari	Ħruġ ta' demm ¹⁾ (ara sezzjoni 4.4)	Tromboemboliżmu fil-vini ³⁾ , Pressjoni għolja		Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi gastrointestinali	Dijarea, Rimettar, Nawsjja, Uġiġħ addominali		Perforazzjoni ¹⁾ Pankreatite ²⁾	Kolite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT), Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST), Żieda fl-alkaline phosphatase (ALKP) fid-demem	Iperbilirubinemija, Żieda fil-Gamma-glutamyltransferase (GGT)	Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mukożite (li tinkludi stomatite), Raxx, Alopecja ¹⁾	Ħakk		
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija		Proteina eċċessiva fl-awrina ¹⁾	Insuffiċjenza tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4)	

¹⁾ Fi provi kliniċi l-frekwenza ma żdiditx f'pazjenti ttrattati b'nintedanib flimkien ma' docetaxel meta mqabbla ma' placebo flimkien ma' docetaxel

²⁾ Avvenimenti ta' pankreatite kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu nintedanib għat-trattament ta' IPF u NSCLC. Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti kienu rrapportati għall-pazjenti fl-indikazzjoni ta' IPF.

³⁾ Ġew irrappurtati każijiet ta' emboliżmu pulmonari.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dijarea

Id-dijarea seħhet fi 43.4 % ($\geq$ grad 3: 6.3 %) tal-pazjenti b'adenokarċinoma fil-grupp ta' nintedanib. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi deħru f'relazzjoni temporali mill-qrib mal-ġhoti ta' docetaxel. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti rkupraw mid-dijarea wara l-interruzzjoni tat-trattament, terapija kontra d-dijarea u tnaqqis fid-doża ta' nintedanib.

Għal miżuri rakkomandati u aġġustamenti fid-dożaġġ f'każ ta' dijarea, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2, rispettivament.

Żidiet fl-enzimi tal-fwied u iperbilirubinimja

Reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied seħhew fi 42.8 % tal-pazjenti ttrattati b'nintedanib. Madwar terz minn dawn il-pazjenti kellhom reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied ta' severità ta' grad ≥ 3 . F'pazjenti b'żieda fil-parametri tal-fwied, l-użu tal-iskema stabbilita ta' tnaqqis fid-doża fi stadji kienet il-miżura adattata u t-twaqqif tat-trattament kien meħtieġ biss fi 2.2 % tal-pazjenti. Fil-maġġoranza tal-pazjenti, iż-żidiet fil-parametri tal-fwied kienu reversibbli.

Għal informazzjoni dwar popolazzjonijiet speċjali, miżuri rakkomandati u aġġustamenti fid-dożaġġ f'każ ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied u fil-bilirubina, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.2, rispettivament.

Newtropsenja, newtropsenja bid-deni u sepsis

Sepsis u newtropsenja bid-deni ġew irrappurtati bħala kumplikazzjonijiet sussegwenti ta' newtropsenja. Ir-rati ta' sepsis (1.3 %) u newtropsenja bid-deni (7.5 %) żdiedu bi trattament b'nintedanib meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo. Hu importanti li l-ghadd tad-demm tal-pazjent jiġi mmonitorjat matul it-terapija, b'mod partikulari matul it-trattament flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).

Hruġ ta' demm

Avvenimenti mhux serji u serji ta' fsada, li wħud minnhom kienu fatali ġew irrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluż f'pazjenti li rċevew jew li ma rċevewx terapija antikoagulant jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw fsada. Avvenimenti ta' fsada wara t-tqegħid fis-suq jinkludu, iżda mhumiex limitati għas-sistemi tal-organi gastrointestinali, respiratorji u nervużi ċentrali, bl-aktar frekwenti huma respiratorji (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Perforazzjoni

Kif mistenni permezz tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, perforazzjoni tista' sseħh f'pazjenti ttrattati b'nintedanib. Madankollu, il-frekwenza ta' pazjenti b'perforazzjoni gastrointestinali kienet baxxa.

Newropatija periferali

Newropatija periferali hi magħrufa wkoll li sseħh bit-trattament b'docetaxel. Newropatija periferali ġiet irrappurtata f'16.5 % tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo u f'19.1 % tal-pazjenti fil-grupp ta' nintedanib.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot jew trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' nintedanib. L-ogħla doża wahda ta' nintedanib mogħtija fl-istudji ta' fażi I kienet 450 mg darba kuljum. Ma' dan, 2 pazjenti kellhom doża eċċessiva ta' massimu ta' 600 mg darbtejn kuljum (b.i.d., *twice daily*) sa tmint ijiem. L-avvenimenti avversi osservati kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nintedanib, i.e. żieda fl-enzimi tal-fwied u sintomi gastrointestinali. Iż-żewġ pazjenti fiequ minn dawn ir-reazzjonijiet

avversi. F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jiġi interrott u jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ kif suppost.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX09.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nintedanib hu inibitur triplu tal-angiokinażi li jimblokka l-attività tal-kinaza tar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGFR 1-3, *vascular endothelial growth factor receptors* 1-3), tar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGFR α u β , *platelet-derived growth factor receptors α and β*) u tar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir fibroblast (FGFR 1-3, *fibroblast growth factor receptors* 1-3). Nintedanib jeħel b'mod kompetittiv mal-adenosine triphosphate (ATP) binding pocket ta' dawn ir-riċetturi u jimblokka s-sinjallazzjoni intraċellulari li hi kruċjali għall-proliferazzjoni u sopravivenza ta' ċelluli endoteljali kif ukoll ċelluli perivaskulari (periċiti u ċelluli vaskulari tal-muskoli lixxi). Flimkien ma' dan jiġu inibiti Fms-like tyrosine-protein kinase (Flt)-3, Lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase (Lck) u proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (Src).

Effetti farmakodinamiċi

L-aŋġjoġenesi tat-tumur hi karatteristika essenzjali li tikkontribwixxi għat-tkabbir, il-progressjoni u l-formazzjoni ta' metastasi tat-tumur u hija attivata predominantement mir-rilaxx ta' fatturi proaŋġjoġeniċi mnixxija miċ-ċelluli tat-tumur (i.e. VEGF u bFGF) biex jattiraw iċ-ċelluli endoteljali kif ukoll iċ-ċelluli perivaskulari tal-ospitant sabiex jiffaċilitaw il-provvista tal-ossigenu u tan-nutrijenti permezz tas-sistema vaskulari tal-ospitant. F'mudelli ta' mard qabel l-użu kliniku, nintedanib, bħala sustanza waħedha, interferixxa b'mod effettiv mal-formazzjoni u l-manutenzjoni tas-sistema vaskulari tat-tumur, u dan rriżulta f'inibizzjoni għat-tkabbir tat-tumur u stasi tat-tumur. B'mod partikulari, it-trattament ta' xenografts tat-tumur b'nintedanib wassal għal tnaqqis mgħaġġel fid-densità ta' vini żgħar ħafna, fil-kopertura ta' periċiti fil-vini u fil-perfużjoni tat-tumur.

Kejl permezz ta' immaġini ta' reżonanza manjetika msahha b'kuntrast dinamiku (DCE-MRI, *dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging*) wera effett antiaŋġjoġeniku ta' nintedanib fil-bnedmin. Ma kienx dipendenti fuq id-doża b'mod ċar, iżda l-bieċa l-kbira tar-risponsi ġew osservati b'dożi ta' ≥ 200 mg. Rigressjoni loġistika żvelat assoċjazzjoni statistikament sinifikanti tal-effett antiaŋġjoġeniku mal-esponiment ta' nintedanib. Effetti ta' DCE-MRI ġew osservati 24-48 siegħa wara l-ewwel tehid tal-prodott mediċinali u kienu ppreservati jew saħansitra anki żdiedu wara trattament kontinwu fuq perġodu ta' diversi ġimgħat. Ma nstabex l-ebda korrelazzjoni tar-rispons ta' DCE-MRI u tnaqqis sussegwenti klinikament sinifikanti fid-daqs tal-leżjonijiet fil-mira, iżda r-rispons ta' DCE-MRI ġie assoċjat ma' stabbilizzazzjoni tal-marda.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja fil-prova pivitali ta' Fażi 3 LUME-Lung 1

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Vargatef ġew investigati f'1 314-il pazjent adult b'NSCLC lokalment avanzat, metastatiku jew rikorrenti wara kors wieħed ta' kimoterapija fil-passat. 'Lokalment rikorrenti' ġie definit bħala okkorrenza lokali mill-ġdid tat-tumur mingħajr metastasijiet meta l-individwu dahal fil-prova. Il-prova kienet tinkludi 658 pazjent (50.1 %) b'adenokarċinoma, 555 pazjent (42.2 %) b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi, u 101 pazjent (7.7 %) b'istoloġiji ta' tumuri oħrajn.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1) biex jirċievu nintedanib 200 mg mill-ħalq darbtejn kuljum flimkien ma' 75 mg/m² ta' docetaxel għol-vini kull 21 jum (n = 655) jew placebo mill-ħalq darbtejn kuljum flimkien ma' 75 mg/m² ta' docetaxel kull 21 jum (n = 659). L-għażla b'mod każwali ġiet stratifikata skont l-istat tal-Grupp tal-Koperattiva tal-Onkoloġija tal-Lvant (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 kontra 1), trattament minn qabel bi bevacizumab (iva kontra le),

metastasi fil-moħħ (iva kontra le) u istoloġija tat-tumur (istoloġija tat-tumur skawmuża kontra mhux skawmuża).

Il-karatteristiċi tal-pazjenti kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament fil-popolazzjoni globali u fis-sottogruppi skont l-istoloġija. Fil-popolazzjoni globali, 72.7 % tal-pazjenti kienu rġiel.

Il-maġġoranza tal-pazjenti ma kinux Asjatiċi (81.6 %), l-età medjana kienet ta' 60.0 sena, l-istat ta' prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (28.6 %) jew 1 (71.3 %); pazjent wieħed kellu stat ta' prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi ta' 2. Hamsa punt tmienja fil-mija (5.8 %) tal-pazjenti kellhom metastasi stabbli fil-moħħ meta daħlu fil-prova u 3.8 % kienu rċevew trattament bi bevacizumab fil-passat.

L-istadju tal-marda ġie stabbilit meta saret id-dijanjosji bl-użu ta' Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC) Edizzjoni 6 jew Edizzjoni 7.

Fil-popolazzjoni globali, 16.0 % tal-pazjenti kellhom stadju tal-marda ta' < IIIB/IV, 22.4 %, kellhom stadju tal-marda ta' IIIB u 61.6 % kellhom stadju tal-marda ta' IV. 9.2 % tal-pazjenti daħlu fil-prova bi stadju tal-marda lokalment rikorrenti kif ġie evalwat fil-linja bażi. Għal pazjenti li kellhom istoloġija ta' tumur adenokarċinoma, 15.8 % kellhom stadju tal-marda ta' < IIIB/IV, 15.2 %, kellhom stadju tal-marda ta' IIIB u 69.0 % kellhom stadju tal-marda ta' IV.

5.8 % tal-pazjenti b'adenokarċinoma daħlu fil-prova bi stadju tal-marda lokalment rikorrenti kif kien evalwat fil-linja bażi.

Il-punt aħħari primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) kif evalwata minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC, *independent review committee*) ibbażata fuq il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intent-to-treat*) u ttestjata skont l-istoloġija.

Is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) kienet il-punt aħħari sekondarju prinċipali. Riżultati ohrajn tal-effikaċja kienu jinkludu r-rispons oġġettiv, il-kontroll tal-marda, il-bidla fid-daqs tat-tumur u l-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa.

Iż-zieda ta' nintedanib ma' docetaxel wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti fir-riskju ta' progressjoni jew mewt b'21 % għall-popolazzjoni globali (proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) 0.79; intervall ta' kunfidenza (CI) ta' 95 %: 0.68-0.92; $p = 0.0019$) kif stabbilit mill-Kumitat ta' Analizi Indipendenti. Dan ir-riżultat ġie kkonfermat fl-analiżi ta' segwitu tal-PFS (HR 0.85, CI ta' 95 %: 0.75-0.96; $p = 0.0070$) li kienet tinkludi l-avvenimenti kollha miġbura fil-ħin tal-analiżi finali tal-OS. L-analiżi tas-sopravivenza globali fil-popolazzjoni globali ma laħqitx sinifikanza statistika (HR 0.94; CI ta' 95 %: 0.83-1.05).

Għandu jiġi nnutat li l-analiżi ppjanata minn qabel skont l-istoloġija wriet differenza ta' sinifikanza statistika fl-OS bejn il-gruppi ta' trattament fil-popolazzjoni b'adenokarċinoma biss (Tabella 4).

Kif muri f'Tabella 4, iż-zieda ta' nintedanib ma' docetaxel wasslet għal tnaqqis statistikament sinifikanti fir-riskju ta' progressjoni jew mewt bi 23 % għall-popolazzjoni b'adenokarċinoma (HR 0.77; CI ta' 95 %: 0.62-0.96). B'konformità ma' dawn l-osservazzjonijiet, il-punti aħħarin relatati tal-prova bħall-kontroll tal-marda u l-bidla fid-daqs tat-tumur, urew tiġib sinifikanti.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja għall-prova LUME-Lung 1 għall-pazjenti b'istologija ta' tumuri adenokarċinoma

	Vargatef + Docetaxel	Plaċebo + Docetaxel
Sopravivenza minghajr progressjoni (PFS)* – analiżi primarja		
Pazjenti, n	277	285
Numru ta’ Mwiet jew Progressjonijiet, n (%)	152 (54.9)	180 (63.2)
PFS medjana [xhur]	4.0	2.8
HR (CI ta’ 95 %)	0.77 (0.62; 0.96)	
Valur p stratifikat tat-Test Log-Rank**	0.0193	
Sopravivenza minghajr progressjoni (PFS)*** – analiżi ta’ segwitu		
Pazjenti, n	322	336
Numru ta’ Mwiet jew Progressjonijiet, n (%)	255 (79.2)	267 (79.5)
PFS medjana [xhur]	4.2	2.8
HR (CI ta’ 95 %)	0.84 (0.71; 1.00)	
Valur p stratifikat tat-Test Log-Rank**	0.0485	
Kontroll tal-marda [%]	60.2	44.0
Proporzjon ta’ probabbiltà (CI ta’ 95 %)+	1.93 (1.42; 2.64)	
valur p+	< 0.0001	
Rispons oġġettiv [%]	4.7	3.6
Proporzjon ta’ probabbiltà (CI ta’ 95 %)+	1.32 (0.61; 2.93)	
valur p+	0.4770	
Tnaqqis fit-tumur [%]°	-7.76	-0.97
valur p°	0.0002	
Sopravivenza Globali (OS)***		
Pazjenti, n	322	336
Numru ta’ Mwiet,n (%)	259 (80.4)	276 (82.1)
OS medjana [xhur]	12.6	10.3
HR (CI ta’ 95 %)	0.83 (0.70; 0.99)	
Valur p stratifikat tat-Test Log-Rank*	0.0359	

HR: *hazard ratio* (proporzjon ta' periklu); CI: *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza)

* Analizi primarja tal-PFS imwettqa meta kienu ġew osservati 713-il avveniment ta' PFS ibbażat fuq valutazzjoni ta' IRC fil-popolazzjoni ITT globali (332 avveniment f'pazjenti b'adenokarċinoma).

** Stratifikati skont ECOG PS fil-linja bażi (0 kontra 1), metastasijiet fil-mohħ fil-linja bażi (iva kontra le) u trattament fil-passat b'bevacizumab (iva kontra le).

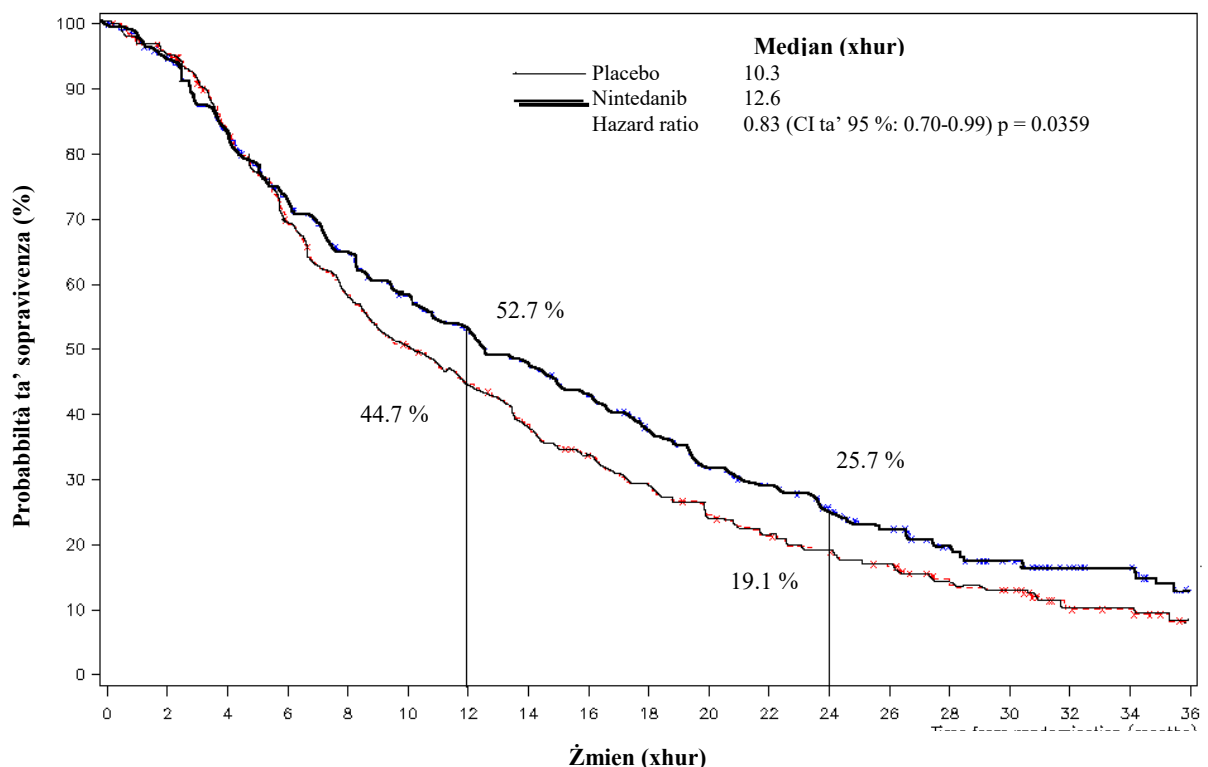
*** Analizi ta' OS u analizi ta' segwitu tal-PFS imwettqa meta 1 121 każ ta' mewt kienu ġew osservati fil-popolazzjoni ITT globali (535 avveniment f'pazjenti b'adenokarċinoma).

+ Il-proporzjon ta' probabbiltà u l-valur p inkisbu minn mudell ta' rigressjoni logistika aġġustat għall-Punteġġ ta' Prestazzjoni ta' ECOG fil-linja bażi (0 kontra 1).

° Medja aġġustata tal-aħjar bidla f' mil-linja bażi u valur p iġġenerata minn mudell ANOVA li jaġġusta għal ECOG PS fil-linja bażi (0 kontra 1), metastasijiet fil-mohħ fil-linja bażi (iva kontra le) u trattament fil-passat b'bevacizumab (iva kontra le).

Intwera titjib statistikament sinifikanti fl-OS li jiffavorixxi t-trattament b'nintedanib flimkien ma' docetaxel f'pazjenti b'adenokarċinoma bi tnaqqis ta' 17 % fir-riskju ta' mewt (HR 0.83, p = 0.0359) u titjib medjan fl-OS ta' 2.3 xhur (10.3 kontra 12.6 xhur, Figura 1).

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali għal pazjenti b'istologija ta' tumuri adenokarċinoma skont il-grupp ta' trattament fil-prova LUME-Lung 1



Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

Twettqet evalwazzjoni speċifika minn qabel fil-popolazzjoni ta' pazjenti b'adenokarċinoma li kienu kkunsidrati li daħlu fil-prova bi pronjosi ta' trattament partikularment hażina, jiġifieri, pazjenti li kellhom progressjoni matul jew ftit wara t-terapija tal-ewwel għażla qabel ma daħlu fil-prova. Din il-popolazzjoni kienet tinkludi dawk il-pazjenti b'adenokarċinoma identifikati fil-linja bażi b'hala li kellhom progressjoni u daħlu fil-prova inqas minn 9 xhur mill-bidu tat-terapija tal-ewwel għażla tagħhom. It-trattament ta' dawn il-pazjenti b'nintedanib flimkien ma' docetaxel naqqas ir-riskju ta' mewt b'25 %, meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' docetaxel (HR 0.75; CI ta' 95 %: 0.60-0.92; p = 0.0073). L-OS medjana tgiebet bi 3 xhur (nintedanib: 10.9 xhur; placebo: 7.9 xhur). F'analizi post-hoc f'pazjenti b'adenokarċinoma li kellhom progressjoni u daħlu fil-prova ≥ 9 xhur mill-bidu tat-terapija tal-ewwel għażla tagħhom, id-differenza ma lahqitx sinifikanza statistika (HR għal OS: 0.89, CI ta' 95 % 0.66-1.19).

Il-proporzjon ta' pazjenti b'adenokarċinoma bi stadju $\leq$ IIIB/IV meta saret id-dijanżi kien żgħir u bbilanċjat fil-gruppi ta' trattament (placebo: 54 pazjent (16.1 %); nintedanib: 50 pazjent, (15.5 %)). L-HR għal dawn il-pazjenti għal PFS u OS kien ta' 1.24 (CI ta' 95 %: 0.68, 2.28) u 1.09 (CI ta' 95 %: 0.70, 1.70), rispettivament. Madankollu, id-daqs tal-kampjun kien żgħir, u ma kien hemm l-ebda interazzjoni sinifikanti u s-CI kien wiesgħa u kien jinkludi l-HR għal OS tal-popolazzjoni globali b'adenokarċinoma.

Kwalità tal-Hajja

It-trattament b'nintedanib ma bidilx b'mod sinifikanti ż-żmien għad-deterjorazzjoni tas-sintomi speċifikati minn qabel ta' soġħla, qtugħ ta' nifs u wġiġħ, iżda rriżulta f'deterjorazzjoni sinifikanti fl-iskala tas-sintomi ta' dijarea. Madankollu, il-benefiċċju globali tat-trattament b'nintedanib ġie osservat mingħajr ma ġiet affettwata b'mod avvers il-kwalità tal-hajja rappurtata mill-pazjent innifsu.

Effett fuq l-intervall QT

Il-kejl tal-QT/QTc ġie rreġistrat u analizzat minn prova ddedikata li qabblat monoterapija b'nintedanib kontra monoterapija b'sunitinib f'pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli tal-kliwi. F'din il-prova, dożi orali singoli ta' 200 mg nintedanib kif ukoll dożi orali multipli ta' 200 mg nintedanib mogħtija darbtejn

kuljum għal 15-il jum, ma tawlux l-intervall QTcF. Madankollu, ma twettqet l-ebda prova tal-QT bir-reqqa ta' nintedanib mogħti flimkien ma' docetaxel.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Vargatef f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Nintedanib lahaq konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma madwar 2-4 sigħat wara l-ghoti mill-ħalq bħala kapsula ta' ġelatina ratba f'kundizzjonijiet fejn l-individwu jkun kiel (medda 0.5-8 sigħat). Il-bijodisponibilità assoluta ta' doża ta' 100 mg kienet ta' 4.69 % (CI ta' 90 %: 3.615-6.078) f'voluntiera f'saħħithom. L-assorbiment u l-bijodisponibilità jonqsu bl-effetti tat-trasportaturi u l-metaboliżmu sostanzjali first-pass. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża ta' 50-450 mg darba kuljum u 150-300 mg darbtejn kuljum. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss intlaħqu wara mhux aktar tard minn ġimgha minn meta nġhata d-dożaġġ.

Wara t-tehid tal-ikel, l-esponiment għal nintedanib żdied b'madwar 20 % meta mqabbel mal-ghoti taħt kundizzjonijiet ta' sawm (CI: 95.3-152.5 %) u l-assorbiment ittardja (t_{max} medjan fi stat sajjem: saġhtejn; wara l-ikel: 3.98 siegħa).

Fi studju *in vitro*, it-taħlit ta' kapsuli ta' nintedanib ma' ammont żgħir ta' zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata għal perġodu sa 15-il minuta ma kellu l-ebda impatt fuq il-kwalità farmaċewtika. Nefha u deformazzjoni tal-kapsuli minhabba l-assorbiment tal-ilma mill-qoxra tal-kapsula magħmula mill-ġelatina kienu osservati b'ħin ta' esponiment itwal għall-ikel artab. Għalhekk, it-tehid tal-kapsuli ma' ikel artab mhux mistenni li jbiddel l-effett kliniku meta jittieħed immedjatament.

Distribuzzjoni

Nintedanib isegwi mill-inqas kinetika ta' dispożizzjoni bifazika. Wara infużjoni fil-vini, ġie osservat volum ta' distribuzzjoni għoli (V_{ss} : 1 050 l, 45.0 % gCV).

Il-twaħħil ta' nintedanib mal-proteini *in vitro* fil-plażma tal-bniedem kien għoli, bi frazzjoni mwahħla ta' 97.8 %. L-albumina fis-serum hi kkunsidrata li hi l-proteina maġġuri li tehel. Nintedanib jiġi ddistribwit b'mod preferenzjali fil-plażma bi proporzjon fid-demmi għal plazma ta' 0.869.

Bijotrasformazzjoni

Ir-reazzjoni metabolika prevalenti għal nintedanib hu qsim idrolitiku minn esterases li jirriżulta fil-porzjon ta' aċidu ħieles BIBF 1202. BIBF 1202 sussegwentement jiġi glukuronidat minn enzimi UGT, jiġifieri UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, u UGT 1A10 għal BIBF 1202 glukuronide.

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti minn passaġġi ta' CYP, b'CYP 3A4 bħala l-enzima predominanti involuta. Il-metabolit maġġuri dipendenti fuq CYP ma setax jiġi osservat fil-plażma fl-istudju ADME tal-bniedem. *In vitro*, il-metaboliżmu dipendenti fuq CYP ammonta għal madwar 5 % meta mqabbel ma' madwar 25 % ta' qsim permezz ta' ester. F'esperimenti ta' qabel l-użu kliniku *in vivo*, BIBF 1202 ma weriex effikaċja minkejja l-attività tiegħu fir-riċetturi fil-mira tas-sustanza.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali mill-plażma wara infużjoni ġol-vini kienet għolja (CL: 1 390 ml/min, 28.8 % gCV). It-tneħħija fl-awrina tas-sustanza attiva mhux mibdula fi żmien 48 siegħa kienet ta' madwar 0.05 % tad-doża (31.5 % gCV) wara l-ghoti orali u madwar 1.4 % tad-doża (24.2 % gCV) wara l-ghoti ġol-vini; it-tneħħija mill-kliwi kienet ta' 20 ml/min (32.6 % gCV). Ir-rotta ewlenija tal-eliminazzjoni tar-radjuattività assoċjata mal-mediċina wara l-ghoti orali ta' [14C] nintedanib kienet permezz ta' tneħħija mal-ippurgar/biljari (93.4 % tad-doża, 2.61 % gCV). Il-kontribuzzjoni tat-tneħħija mill-kliwi għat-tneħħija totali kienet baxxa (0.649 % tad-doża,

26.3 % gCV).

L-irkupru globali ġie kkunsidrat li kien komplut (aktar minn 90 %) fi żmien 4 ijiem wara d-dożaġġ. Il-*half-life* terminali ta' nintedanib kienet bejn 10 u 15-il siegħa (gCV % madwar 50 %).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' nintedanib tista' tiġi kkunsidrata bħala lineari fir-rigward taż-żmien (i.e. id-*data* minn doża waħda tista' tiġi estrapolata għal *data* minn doži multipli). L-akkumulazzjoni wara għoti multipli kienet ta' 1.04 drabi għas- C_{max} u 1.38 darba għall-AUC_τ. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' nintedanib baqgħu stabbli għal aktar minn sena.

Informazzjoni oħra dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Metabolizmu

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bejn nintedanib u substrati ta' CYP, inibituri ta' CYP, jew indutturi ta' CYP, mhumiex mistennja, billi nintedanib, BIBF 1202, u BIBF 1202 glucuronide ma jinibixxux u ma jinduċux enzimi ta' CYP fi studji ta' qabel l-użu kliniku u nintedanib ma kienx immetabolizzat minn enzimi ta' CYP għal grad rilevanti.

Trasport

Nintedanib huwa substrat ta' P-gp. Għall-potenzjal tal-interazzjoni ta' nintedanib ma' dan it-trasportatur, ara sezzjoni 4.5. Intwera li nintedanib mhuwiex substrat jew inibitur ta' OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, jew MRP-2 *in vitro*. Barra minn hekk Nintedanib ma kienx substrat ta' BCRP. Ġie osservat potenzjal inibitorju dgħajjed biss fuq OCT-1, BCRP, u P-gp *in vitro*, li hu kkunsidrat li hu ta' rilevanza klinika baxxa. L-istess japplika għal nintedanib billi hu substrat ta' OCT-1.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

F'analizijiet farmakokinetiċi esploratorji tal-avvenimenti avversi, esponiment oġġla għal nintedanib kellu tendenza li jiġi assoċjat ma' żidiet fl-enzimi tal-fwied, iżda mhux ma' avvenimenti avversi gastrointestinali.

Ma twettqux analizijiet PK dwar l-effikaċja għal punti aħħarin kliniċi. Rigressjoni logistika żvelat assoċjazzjoni statistikament sinifikanti bejn l-esponiment għal nintedanib u r-rispons DCE-MRI.

Analizi Farmakokinetika tal-Popolazzjoni f'popolazzjonijiet speċjali

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' nintedanib kienu simili f'voluntiera f'saħħithom, pazjenti bil-kanċer, u pazjenti tal-popolazzjoni fil-mira. L-esponiment għal nintedanib ma ġiex influwenzat mis-sess tal-persuna (piż tal-ġisem ikkoreġut), indeboliment hafif u moderat tal-kliewi (stmat mit-tneħħija tal-kreatinina), metastasi fil-fwied, il-puntegġ tal-prestazzjoni tal-ECOG, il-konsum ta' alkohol, u l-ġenotip ta' P-gp.

Analizijiet PK tal-popolazzjoni indikaw effetti moderati fuq l-esponiment għal nintedanib skont l-età, il-piż tal-ġisem u r-razza (ara hawn taht). Ibbażat fuq il-varjabilità għolja bejn l-individwi tal-esponiment osservat fil-prova klinika LUME-Lung-1, dawn l-effetti mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti. Madankollu, monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat f'pazjenti b'diversi minn dawn il-fatturi ta' riskju (ara sezzjoni 4.4).

Età

L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età. L-AUC_{τ,ss} naqset b'16 % għal pazjent ta' 45 sena (il-5 perċentil) u żdiedet bi 13 % għal pazjent ta' 76 sena (il-95 perċentil) imqabbel ma' pazjent bl-età medjana ta' 62 sena. Il-medda tal-età koperta mill-analiżi kienet ta' 29 sa 85 sena; madwar 5 % tal-popolazzjoni kienu akbar minn 75 sena.

Piż tal-ġisem

Ġiet osservata korrelazzjoni inversa bejn il-piż tal-ġisem u l-esponiment għal nintedanib. L-AUC_{τ,ss} żdiedet b'25 % għal-pazjent ta' 50 kg (il-5 perċentil) u naqset b'19 % għal pazjent ta' 100 kg (il-95 perċentil) fir-rigward ta' pazjent b'piż medjan ta' 71.5 kg.

Razza

L-esponiment medju tal-popolazzjoni għal nintedanib kien 33-50 % oghla f'pazjenti Ċiniżi, Tajwaniżi, u Indjani u 16 % oghla f'pazjenti Gappuniżi, filwaqt li kien 16-22 % aktar baxx fil-Koreani meta mqabbel mal-Kawkasi (piż tal-ġisem ikkoregūt). Ibbażat fuq il-varjabilità għolja tal-esponiment bejn l-individwi, dawn l-effetti mhumix ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti. *Data* minn individwi suwed kienet limitata hafna, iżda fl-istess medda bħal dik għal Kawkasi.

Indeboliment tal-fwied

Fi prova ddedikata ta' fażi I b'doża waħda u meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom, l-esponiment għal nintedanib abbażi tas- C_{max} u l-AUC kien 2.2 drabi oghla f'voluntiera b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A; CI ta' 90% 1.3-3.7 għal C_{max} u 1.2-3.8 għal AUC, rispettivament). F'voluntiera b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B), l-esponiment kien 7.6 drabi oghla fuq il-bażi tas- C_{max} (CI ta' 90% 4.4-13.2) u 8.7 drabi oghla (CI ta' 90% 5.7-13.1) fuq il-bażi tal-AUC, rispettivament, meta mqabbel ma' dak ta' voluntiera f'saħħithom. Individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C) ma' gewx studjati.

Trattament flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, pazjenti nisa b'SSc-ILD irċevew doża waħda ta' kombinazzjoni ta' 30 µg ethinylestradiol u 150 µg levonorgestrel qabel u wara dożaġġ darbtejn kuljum ta' 150 mg nintedanib għal mill-inqas 10 ijiem. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI, *confidence interval*) ta' 90%) kienu 117% (108% - 127%; C_{max}) u 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) għal ethinylestradiol u 101% (90% - 113%; C_{max}) u 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) għal levonorgestrel, rispettivament (n = 15), li jindikaw li l-għoti flimkien ta' nintedanib m'għandu l-ebda effett rilevanti fuq l-esponiment fil-plażma ta' ethinylestradiol u levonorgestrel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Studji dwar tossiċità ta' doża waħda fil-firien u fil-ġrieden indikaw potenzjal tossiku akut baxx ta' nintedanib. Fi studji tossikoloġiċi b'doži ripetuti fil-firien, l-effetti avversi (eż. taħxin tal-pjanċi epifisjali, leżjonijiet tal-incisors) kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom relatati mal-mekkaniżmu ta' azzjoni (i.e. inibizzjoni ta' VEGFR-2) ta' nintedanib. Dawn il-bidliet huma magħrufa minn inibituri ta' VEGFR-2 oħrajn u jistgħu jiġu kkunsidrati bħala effetti tal-klassi.

Id-dijarea u r-rimettar akkumpanjati minn konsum imnaqqas ta' ikel u telf tal-piż tal-ġisem, ġew osservati fi studji dwar it-tossiċità f'annimali mhux gerriema.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied fil-firien, fil-klieb u fix-xadini Cynomolgus. Żidiet hġief fl-enzimi tal-fwied, li ma kinux minhabba effetti avversi serji bħal dijarea, ġew osservati biss fix-xadini Rhesus.

Tossiċità fuq ir-riproduzzjoni

Studju dwar il-fertilità fl-irġiel u l-iżvilupp embrijoniku bikri sal-impjantazzjoni fil-firien, ma wera l-ebda effetti fuq il-passaġġ riproduttiv fl-irġiel u l-fertilità fl-irġiel.

Fil-firien, ġew osservati letalità għall-embrijuni u l-feti u effetti teratoġeniċi f'livelli ta' esponiment inqas mill-esponiment uman, bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) ta' 200 mg b.i.d. Effetti fuq l-iżvilupp tal-iskelettru assjali u fuq l-iżvilupp tal-arterji l-kbar ġew osservat ukoll b'livelli ta' esponiment subterapewtiku.

Fil-fniek, ġiet osservata letalità għall-embrijuni u l-feti f'esponiment ta' madwar 8 darbiet oghla milli bl-MRHD. Effetti teratoġeniċi fuq l-arkati aortiċi flimkien mal-qalb u s-sistema uroġenitali ġew osservati f'esponiment 4 darbiet oghla milli bl-MRHD u fuq l-iżvilupp tal-iskelettru assjali tal-embrijuni u l-feti f'esponiment 3 darbiet oghla milli bl-MRHD.

Fil-firien, ammonti żgħar ta' nintedanib radjutikkettat u/jew il-metaboliti tiegħu, tnehhew fil-ħalib (≤ 0.5 % tad-doża mogħtija).

Studji ġenotossiċi ma indikaw l-ebda potenzjal mutageniku għal nintedanib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Triglycerides, ta' katina medja

Xaħam iebes

Soya lecithin (E322)

Qoxra tal-kapsula

Gelatin

Glycerol (85 %)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide aħmar (E172)

Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju li fihom 10 kapsuli kull waħda.

Vargatef 100 mg kapsuli rotob

Daqsijiet tal-pakkett: 60 jew 120 kapsula, jew pakkett multiplu ta' 120 (2 × 60) kapsula (2 kartuniet ta' 60 kapsula kull waħda imgeżwra f'fojl tal-plastik).

Vargatef 150 mg kapsuli rotob

Daqs tal-pakkett: 60 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

F'każ li tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, l-idejn għandhom jinhaslu immedjatament b'ħafna ilma (ara sezzjoni 4.2).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vargatef 100 mg kapsuli rotob
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg kapsuli rotob
EU/1/14/954/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Novembru 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 26 ta' Awwissu 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
IL-ĠERMANJA

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (100 MG)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vargatef 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sojja. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 × 1 kapsula ratba
120 × 1 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdita'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (100 mg – 60 kapsula għall-pakkett multiplu – minghajr Kaxxa Blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vargatef 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sojja. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 × 1 kapsula ratba. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiġa'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/954/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

WRAPPER TA' BARRA (100 mg – pakkett multiplu ta' 120 kapsula – fih Kaxxa Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vargatef 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 120 (2 pakketti ta' 60 × 1) kapsula ratba.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/954/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (150 MG)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vargatef 150 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih is-sojja. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 × 1 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/954/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Vargatef 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (100 mg)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vargatef 100 mg kapsuli
nintedanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (150 MG)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vargatef 150 mg kapsuli
nintedanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vargatef 100 mg kapsuli rotob nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Vargatef u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vargatef
3. Kif għandek tiehu Vargatef
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vargatef
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Vargatef u għalxiex jintuza

Il-kapsuli Vargatef fihom is-sustanza attiva nintedanib. Nintedanib jimblokka l-attività ta' grupp ta' proteini li huma involuti fl-iżvilupp ta' kanali tad-demem ġodda li ċ-ċelluli tal-kanċer jeħtieġu biex jissupplixxihom b'ikel u ossiġnu. Billi jimblokka l-attività ta' dawn il-proteini, nintedanib jista' jgħin biex iwaqqaf it-tkabbir u t-tixrid tal-kanċer.

Din il-medicina tintuza flimkien ma' medicina oħra kontra l-kanċer (docetaxel) biex tittratta kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Hija għal pazjenti adulti li l-NSCLC tagħhom hu ta' ċertu tip ("*adenokarcinoma*") li kienu diġà rċievu trattament wieħed b'medicina oħra biex tittratta dan il-kanċer, iżda li t-tumur tagħhom reġa' beda jikber mill-ġdid.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vargatef

Tihux Vargatef

- jekk inti allergiku għal nintedanib, għall-karawett jew sojja, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied, jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm, partikularment ħruġ ta' demm riċenti fil-pulmun
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliwi jew jekk instab ammont miżjud ta' proteina fl-awrina tiegħek
- jekk tiehu medicini biex traqqaq id-demem (bħal warfarin, phenprocoumon, heparin jew acetylsalicylic acid) biex tipprevjeni emboli tad-demem. It-trattament b'Vargatef jista' jwassal għal riskju ogħla ta' ħruġ ta' demm
- jekk dan l-aħħar kellek operazzjoni jew qed tippjana li jkollok operazzjoni. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, it-trattament b'Vargatef normalment se jiġi interrott jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta jerġa' jibda

- t-trattament tiegħek b'din il-medicina
- jekk għandek kanċer li jkun infirex għall-mohħ
- jekk għandek pressjoni tad-demmm għolja
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmm) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmm

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demmm, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek u biex jiddetermina kemm jista' jagħqad malajr id-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti r-riżultati ta' dawn it-testijiet miegħek u se jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata Vargatef.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tiehu din il-medicina

- jekk ikollok id-dijarea. It-trattament tad-dijarea mal-ewwel sinjali huwa importanti (ara sezzjoni 4)
- jekk tirremetti jew thossok imdardar (nawsja)
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok id-deni, tertir ta' bard, nifs mgħaġġel jew qalbek thabbat m'mod mgħaġġel. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni jew infezzjoni tad-demmm (sepsis) (ara sezzjoni 4)
- jekk ikollok uġiġħ sever fiż-żona tal-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali')
- jekk ikollok tahlita ta' xi whud mis-sintomi jew is-sintomi kollha li ġejjin: uġiġħ jew brim addominali sever f'daqqa, demm aħmar fl-ippurgar tiegħek, dijarea jew stitikezza, dardir u rimettar peress li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn fluss tad-demmm imnaqqas ('kolite iskemika')
- jekk thoss uġiġħ, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, jew jekk thoss uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tiehu n-nifs għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demmm f'wahda mill-vini tiegħek
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri
- jekk ikollok pressjoni jew uġiġħ fis-sider, tipikament fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiġħ fl-ghonq, xedaq, spalla jew driegħ, rata mgħaġġla ta' tahbit tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawjsja, rimettar, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok sintomi bħal uġiġħ ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-mohħ imsejha sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)
- jekk kwalunkwe effett(i) sekondarju/i li jista' jkollok (ara sezzjoni 4) isir serju

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina ma ġietx studjata fit-tfal jew fl-adolexxenti biex tittratta kanċer tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) u għalhekk m'għandhiex tittiehed minn tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Vargatef

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Din il-medicina tista' tinteraġixxi ma' ċerti mediċini oħrajn. Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-livelli fid-demmm ta' nintedanib, is-sustanza attiva ta' Vargatef, u dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4):

- Ketoconazole (jintuża biex jittratta infezzjonijiet fungali)
- Erythromycin (jintuża biex jittratta infezzjonijiet batterjali)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm u għalhekk jistgħu jwasslu għal tnaqqis tal-effettività ta' Vargatef:

- Rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulożi)
- Carbamazepine, phenytoin (jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet)
- St. John's Wort (mediċina li ġejja mill-hxejjex biex tittratta d-depressjoni)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Tihux din il-mediċina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdeu jiehdu Vargatef, meta jkunu qed jiehdu Vargatef u għal mill-inqas 3 xhur wara li jwaqqfu t-trattament.
- Għandek tiddiskuti l-iktar metodi ta' kontraċezzjoni adattati għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli għall-kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effettività tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatement jekk tohroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'Vargatef.

Treddigh

Mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix għalib tas-sider u tista' tikkawża ħsara lil tarbija li tkun qed terda'. Għalhekk, in-nisa m'għandhomx ireddgħu matul it-trattament b'Vargatef.

Fertilità

L-effett ta' din il-mediċina fuq il-fertilità fil-bniedem ma ġiex investigat.

Sewqan u thaddim ta' magni

Vargatef jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

Vargatef fih is-sojja

Il-kapsuli fihom soya lecithin. Jekk inti allergiku għall-karawett jew għas-sojja, tużax din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Vargatef

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tihux Vargatef fl-istess jum meta tirċievi t-trattament tal-kimoterapija tiegħek b'docetaxel.

Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma u tomghodhomx. Hu rakkomandat li tieħu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla.

Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5).

Id-doża rakkomandata hi ta' erba' kapsuli kuljum (dan huwa total ta' 400 mg nintedanib kuljum).

Tihux aktar minn din id-doża.

Din id-doża ta' kuljum għandha tinqasam f'żewġ dożi ta' żewġ kapsuli b'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejniethom, pereżempju żewġ kapsuli filgħodu u żewġ kapsuli filgħaxija. Dawn iż-żewġ

doži għandhom jittieħdu bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. Li tieħu l-mediċina b'dan il-mod jiżgura li jinżamm ammont kostanti ta' nintedanib fil-ġisem.

Tnaqqis fid-doża

Jekk ma tistax tittollera d-doża rakkomandata ta' 400 mg kuljum minhabba l-effetti sekondarji (ara sezzjoni 4), it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Vargatef. Tnaqqas id-doża u twaqqafx it-trattament inti stess mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża rakkomandata tiegħek għal 300 mg kuljum (żewġ kapsuli ta' 150 mg). F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal Vargatef 150 mg kapsuli rotob għat-trattament tiegħek.

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek ta' kuljum b'mod addizzjonali għal 200 mg kuljum (żewġ kapsuli ta' 100 mg). Inti se tiġi preskritt l-kapsula b'qawwa adattata mit-tabib tiegħek jekk dan isehh.

Fiz-żewġ każijiet, għandek tieħu kapsula waħda tal-qawwa adattata darbtejn kuljum b'intervall ta' madwar 12-il siegħa mal-ikel (pereżempju filgħodu u filgħaxija) bejn wieħed u ieħor fl-istess hin tal-jum.

F'każ li t-tabib tiegħek ikun waqqaf il-kimoterapija tiegħek b'docetaxel, għandek tkompli tieħu Vargatef darbtejn kuljum.

Jekk tieħu Vargatef aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tieħu Vargatef

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Hu d-doża li jmiss tiegħek ta' Vargatef kif ippjanat fil-hin skedat li jmiss, u bid-doża rakkomandata mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Vargatef

Tieqafx tieħu Vargatef mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tieħu din il-mediċina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għaliha. Jekk ma tiħux din il-mediċina skont ir-riċetta tat-tabib tiegħek, dan it-trattament għall-kanċer jista' ma jaħdimx kif suppost.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hu meħtieġ li toqgħod attent b'mod speċjali jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament b'Vargatef:

- *Dijarea (komuni ħafna, tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)*

Id-dijarea tista' twassal għal telf ta' fluwidu u mluha importanti (elettroliti, bħal sodium jew potassium) fil-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob ħafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement. Ibda trattament adattat kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr wara li tkun ikkuntattjajt lit-tabib tiegħek.

- *Newtropsenja bid-deni u sepsis (komuni, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)*

It-trattament b'Vargatef jista' jwassal għal numru mnaqqas ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demem (*newtropsenja*), li huma importanti għar-reazzjoni tal-ġisem kontra infezzjonijiet batterjali jew fungali. Bħala konsegwenza tan-newtropsenja, jistgħu jseħhu deni (*newtropsenja bid-deni*) u infezzjoni

tad-demmm (*sepsis*). Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk jitlagħlek id-deni, ikollok tertir ta' bard, nifs mghaġġel jew qalbek tħabbat m'mod mghaġġel.

Waqit it-trattament b'Vargatef, it-tabib tiegħek se jimmonitorja regolarment iċ-ċelluli tad-demmm tiegħek u jeżaminak għal sinjali ta' infezzjoni, bħal infjammazzjoni, deni jew gheja.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati matul it-trattament b'din il-medicina:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Dijarea – jekk jogħġbok ara hawn fuq
- Uġiġħ, tmewwit u/jew sensazzjoni ta' tneħħim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn (*newropatija periferali*)
- Thossok imdardar (*nawsja*)
- Tirremetti (*rimettar*)
- Uġiġħ fl-istonku (addome)
- Ħruġ ta' demm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod (*newtopenija*)
- Infjammazzjoni tal-membrani mukużi li jiks u l-passaġġ diġestiv li tinkludi feriti u ulċeri fil-ħalq (*mukożite, li tinkludi stomatite*)
- Raxx
- Tnaqqis fl-aptit
- Żbilanċ fl-elettroliti
- Żieda fil-valuri tal-enzimi tal-fwied (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase tad-demmm) fid-demmm, kif jidher mit-testijiet tad-demmm
- Telf ta' xagħar (alopecja)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Avvelenament tad-demmm (*sepsis*) – jekk jogħġbok ara hawn fuq
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm flimkien ma' deni (*newtopenija bid-deni*)
- Emboli tad-demmm fil-vini (*tromboemboliżmu fil-vini*), speċjalment fir-riglejn (sintomi jinkludu uġiġħ, ħmura, neħħa, u shana fi driegħ/riglejn), li jistgħu jimxu minn ġol-kanali tad-demmm għall-pulmun u jikkawżaw uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tiehu n-nifs (jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, fittex parir mediku minnufih)
- Pressjoni għolja
- Telf ta' fluwidi (*deidratazzjoni*)
- Axxessi
- Għadd ta' plejtlits baxx (*tromboċitopenija*)
- Suffejra (*iperbilirubinemija*)
- Żieda fil-valuri tal-enzimi tal-fwied (gamma-glutamyltransferase) fid-demmm kif jidher minn testijiet tad-demmm
- Telf ta' piż
- Ħakk
- Uġiġħ ta' ras
- Ammont miżjud ta' proteina fl-awrina tiegħek (*proteina eċċessiva fl-awrina*)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Okkorrenza ta' toqob fil-ħajt tal-imsaren tiegħek (*perforazzjoni gastrointestinali*)
- Problemi serji tal-fwied
- Infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- Infart mijokardijaku
- Insuffiċjenza tal-kliewi

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Vargatef

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħqax mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, wrapper u folji. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kontatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatament b'ħafna ilma (ara sezzjoni 3).

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vargatef

Is-sustanza attiva hi nintedanib. Kull kapsula ratba fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

L-eċċipjenti huma:

Kontenut tal-kapsula: Triglycerides ta' katina medja, xaħam iebes, soya lecithin (E322)

Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (85 %), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172)

Kif jidher Vargatef u l-kontenut tal-pakkett

Vargatef 100 mg kapsuli rotob (kapsuli) huma kapsuli ta' kulur il-ħawħ, opaki, oblungi, (ta' madwar 16 x 6 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "100".

Hemm tliet daqsijiet ta' pakketti disponibbli ta' Vargatef 100 mg kapsuli rotob:

- Kaxxa waħda fiha 60 kapsula (6 folji tal-aluminju li fihom 10 kapsuli kull waħda).
- Kaxxa waħda fiha 120 kapsula (12-il folja tal-aluminju li fihom 10 kapsuli kull waħda).
- Pakkett multiplu li fih 120 kapsula (2 kaxxi ta' 60 kapsula kull waħda, marbutin ma' xulxin permezz ta' wrapping foil).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha ta' Vargatef 100 mg kapsuli rotob jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vhutor ehf.
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vargatef 150 mg kapsuli rotob nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Vargatef u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vargatef
3. Kif għandek tiehu Vargatef
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Vargatef
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Vargatef u għalxiex jintuza

Il-kapsuli Vargatef fihom is-sustanza attiva nintedanib. Nintedanib jimblokka l-attività ta' grupp ta' proteini li huma involuti fl-iżvilupp ta' kanali tad-demm ġodda li ċ-ċelluli tal-kanċer jeħtieġu biex jissupplixxihom b'ikel u ossiġnu. Billi jimblokka l-attività ta' dawn il-proteini, nintedanib jista' jgħin biex iwaqqaf it-tkabbir u t-tixrid tal-kanċer.

Din il-medicina tintuza flimkien ma' medicina oħra kontra l-kanċer (docetaxel) biex tittratta kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Hija għal pazjenti adulti li l-NSCLC tagħhom hu ta' ċertu tip ("*adenokarcinoma*") li kienu diġà rċievu trattament wieħed b'medicina oħra biex tittratta dan il-kanċer, iżda li t-tumur tagħhom reġa' beda jikber mill-ġdid.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Vargatef

Tihux Vargatef

- jekk inti allergiku għal nintedanib, għall-karawett jew sojja, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied, jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm, partikularment ħruġ ta' demm riċenti fil-pulmun
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliwi jew jekk instab ammont miżjud ta' proteina fl-awrina tiegħek
- jekk tiehu medicini biex traqqaq id-demm (bħal warfarin, phenprocoumon, heparin jew acetylsalicylic acid) biex tipprevjeni emboli tad-demm. It-trattament b'Vargatef jista' jwassal għal riskju oġġla ta' ħruġ ta' demm
- jekk dan l-aħħar kellek operazzjoni jew qed tippjana li jkollok operazzjoni. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, it-trattament b'Vargatef normalment se jiġi interrott jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta jerġa' jibda

- t-trattament tiegħek b'din il-medicina
- jekk għandek kanċer li jkun infirex għall-mohħ
- jekk għandek pressjoni tad-demmm għolja
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmm) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmm

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demmm, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek u biex jiddetermina kemm jista' jagħqad malajr id-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti r-riżultati ta' dawn it-testijiet miegħek u se jiddeċiedi jekk inti tistax tingħata Vargatef.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tiehu din il-medicina

- jekk ikollok id-dijarea. It-trattament tad-dijarea mal-ewwel sinjali huwa importanti (ara sezzjoni 4)
- jekk tirremetti jew thossok imdardar (nawsja)
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok id-deni, tertir ta' bard, nifs mghaġġel jew qalbek thabbat m'mod mghaġġel. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni jew infezzjoni tad-demmm (sepsis) (ara sezzjoni 4)
- jekk ikollok uġiġħ sever fiż-żona tal-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali')
- jekk ikollok tahlita ta' xi whud mis-sintomi jew is-sintomi kollha li ġejjin: uġiġħ jew brim addominali sever f'daqqa, demm aħmar fl-ippurgar tiegħek, dijarea jew stitikezza, dardir u rimettar peress li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn fluss tad-demmm imnaqqas ('kolite iskemika')
- jekk thoss uġiġħ, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, jew jekk thoss uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tiehu n-nifs għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demmm f'wahda mill-vini tiegħek
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri
- jekk ikollok pressjoni jew uġiġħ fis-sider, tipikament fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiġħ fl-ghonq, xedaq, spalla jew driegħ, rata mghaġġla ta' tahbit tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawsjja, rimettar, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok sintomi bħal uġiġħ ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-mohħ imsejha sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)
- jekk kwalunkwe effett(i) sekondarju/i li jista' jkollok (ara sezzjoni 4) isir serju

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina ma ġietx studjata fit-tfal jew fl-adolexxenti biex tittratta kanċer tal-pulmun (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) u għalhekk m'għandhiex tittiehed minn tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Vargatef

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Din il-medicina tista' tinteraġixxi ma' ċerti mediċini oħrajn. Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-livelli fid-demmm ta' nintedanib, is-sustanza attiva ta' Vargatef, u dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4):

- Ketoconazole (jintuża biex jittratta infezzjonijiet fungali)
- Erythromycin (jintuża biex jittratta infezzjonijiet batterjali)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm u għalhekk jistgħu jwasslu għal tnaqqis tal-effettività ta' Vargatef:

- Rifampicin (antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulożi)
- Carbamazepine, phenytoin (jintużaw biex jittrattaw l-aċċessjonijiet)
- St. John's Wort (mediċina li ġejja mill-hxejjex biex tittratta d-depressjoni)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tqala

Tiħux din il-mediċina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdeu jiehdu Vargatef, meta jkunu qed jiehdu Vargatef u għal mill-inqas 3 xhur wara li jwaqqfu t-trattament.
- Għandek tiddiskuti l-iktar metodi ta' kontraċezzjoni adattati għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli għall-kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effettività tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatement jekk tohroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'Vargatef.

Treddigh

Mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix għol-ħalib tas-sider u tista' tikkawża ħsara lil tarbija li tkun qed terda'. Għalhekk, in-nisa m'għandhomx ireddgħu matul it-trattament b'Vargatef.

Fertilità

L-effett ta' din il-mediċina fuq il-fertilità fil-bniedem ma ġiex investigat.

Sewqan u thaddim ta' magni

Vargatef jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

Vargatef fih is-sojja

Il-kapsuli fihom soya lecithin. Jekk inti allergiku għall-karawett jew għas-sojja, tużax din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Vargatef

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tiħux Vargatef fl-istess jum meta tirċievi t-trattament tal-kimoterapija tiegħek b'docetaxel.

Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma u tomghodhomx. Hu rakkomandat li tieħu l-kapsula mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla.

Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5).

Id-doża rakkomandata hi ta' żewġ kapsuli kuljum (dan huwa total ta' 300 mg nintedanib kuljum).

Tiħux aktar minn din id-doża.

Din id-doża ta' kuljum għandha tinqasam f'żewġ dożi ta' kapsula waħda b'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejniethom, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Iż-żewġ dożi

għandhom jittiehdu bejn wiehded u iehor fl-istess hin kuljum. Li tiehu l-medicina b'dan il-mod jiżgura li jinżamm ammont kostanti ta' nintedanib fil-ġisem.

Tnaqqis fid-doża

Jekk ma tistax tittollera d-doża rakkomandata ta' 300 mg kuljum minhabba l-effetti sekondarji (ara sezzjoni 4), it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża rakkomandata tiegħek ta' kuljum ta' Vargatef għal 200 mg kuljum (żewġ kapsuli ta' 100 mg). F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal Vargatef 100 mg kapsuli rotob għat-trattament tiegħek.

Għandek tiehu kapsula waħda ta' din il-qawwa darbtejn kuljumb'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejniethom mal-ikel (pereżempju filgħodu u filgħaxija) bejn wiehded u iehor fl-istess hin tal-jum.

Tnaqqas id-doża u twaqqafx it-trattament inti stess mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

F'każ li t-tabib tiegħek ikun waqqaf il-kimoterapija tiegħek b'docetaxel, għandek tkompli tiehu Vargatef darbtejn kuljum.

Jekk tiehu Vargatef aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Vargatef

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss tiegħek ta' Vargatef kif ippjanat fil-hin skedat li jmiss, u bid-doża rakkomandata mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Vargatef

Tieqafx tiehu Vargatef mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tiehu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għaliha. Jekk ma tihux din il-medicina skont ir-riċetta tat-tabib tiegħek, dan it-trattament għall-kanċer jista' ma jaħdimx kif suppost.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hu meħtieġ li toqgħod attent b'mod speċjali jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament b'Vargatef:

- *Dijarea (komuni ħafna, tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)*

Id-dijarea tista' twassal għal telf ta' fluwidu u mluħa importanti (elettroliti, bhal sodium jew potassium) fil-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob ħafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement. Ibda trattament adattat kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr wara li tkun ikkuntattjajt lit-tabib tiegħek.

- *Newtropsenija bid-deni u sepsis (komuni, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)*

It-trattament b'Vargatef jista' jwassal għal numru mnaqqas ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demem (*newtropsenija*), li huma importanti għar-reazzjoni tal-ġisem kontra infezzjonijiet batterjali jew fungali. Bħala konsegwenza tan-newtropsenija, jistgħu jseħhu deni (*newtropsenija bid-deni*) u infezzjoni tad-demem (*sepsis*). Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk jitlagħlek id-deni, ikollok tertir ta' bard, nifs mghaġġel jew qalbek tħabbat m'mod mghaġġel.

Waqt it-trattament b'Vargatef, it-tabib tiegħek se jimmonitorja regolarment iċ-ċelluli tad-demem tiegħek u jeżaminak għal sinjali ta' infezzjoni, bhal infjammazzjoni, deni jew għeja.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati matul it-trattament b'din il-medicina:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Dijarea – jekk jogħġbok ara hawn fuq
- Uġiġħ, tmewwit u/jew sensazzjoni ta' tnmnim fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn (*newropatija periferali*)
- Thossok imdardar (*nawsja*)
- Tirremetti (*rimettar*)
- Uġiġħ fl-istonku (addome)
- Hruġ ta' demm
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm bojod (*newtroopenija*)
- Infjammazzjoni tal-membrani mukużi li jiksu l-passaġġ diġestiv li tinkludi feriti u ulċeri fil-ħalq (*mukożite, li tinkludi stomatite*)
- Raxx
- Tnaqqis fl-aptit
- Żbilanċ fl-elettroliti
- Żieda fil-valuri tal-enzimi tal-fwied (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase tad-demm) fid-demm, kif jidher mit-testijiet tad-demm
- Telf ta' xagħar (alopecja)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Avvelenament tad-demm (*sepsis*) – jekk jogħġbok ara hawn fuq
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm flimkien ma' deni (*newtroopenija bid-deni*)
- Emboli tad-demm fil-vini (*tromboembolizmu fil-vini*), speċjalment fir-riglejn (sintomi jinkludu uġiġħ, ħmura, nefħa, u shana fi driegħ/rigēl), li jistgħu jimxu minn ġol-kanali tad-demm għall-pulmun u jikkawżaw uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tieħu n-nifs (jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, fittex parir mediku minnufih)
- Pressjoni għolja
- Telf ta' fluwidi (*deidratazzjoni*)
- Axxessi
- Għadd ta' plejtlits baxx (*tromboċitopenija*)
- Suffeġra (*iperbilirubinemija*)
- Żieda fil-valuri tal-enzimi tal-fwied (gamma-glutamyltransferase) fid-demm kif jidher minn testijiet tad-demm
- Telf ta' piż
- Hakk
- Uġiġħ ta' ras
- Ammont miżjud ta' proteina fl-awrina tiegħek (*proteina eċċessiva fl-awrina*)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Okkorrenza ta' toqob fil-ħajt tal-imsaren tiegħek (*perforazzjoni gastrointestinali*)
- Problemi serji tal-fwied
- Infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- Infart mijokardijaku
- Insuffiċjenza tal-kliewi

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Tkabbir u dġhufija ta' ħajt ta' kanal tad-demm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dġhufija fi driegħ jew rigēl, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Vargatef

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u folji. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuha jew jekk kapsula tkun miksura.
Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatament b'ħafna ilma (ara sezzjoni 3).

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Vargatef

Is-sustanza attiva hi nintedanib. Kull kapsula ratba fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

L-eċċipjenti huma:

Kontenut tal-kapsula: Triglycerides ta' katina medja, xaħam iebes, soya lecithin (E322)

Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (85 %), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172)

Kif jidher Vargatef u l-kontenut tal-pakkett

Vargatef 150 mg kapsuli rotob (kapsuli) huma kapsuli ta' kulur kannella, opaki, oblunġi, (ta' madwar 18 x 7 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "150".

Kaxxa waħda fiha 60 kapsula (6 folja tal-aluminju li fihom 10 kapsuli kull waħda).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vhutor ehf.
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea
għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.