ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vargatef 100 mg capsule moi
Vargatef 150 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vargatef 100 mg capsule moi
Fiecare capsulă moale conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat).
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lecitină de soia 1,2 mg.

Vargatef 150 mg capsule moi
Fiecare capsulă moale conține nintedanib 150 mg (sub formă de esilat).
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lecitină din soia 1,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă).

Vargatef 100 mg capsule moi
Capsule moi gelatinoase de culoarea piersicii, opace, alungite (cu dimensiunea de aproximativ 16 x 6 mm), marcate pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu „100”.

Vargatef 150 mg capsule moi
Capsule moi gelatinoase de culoare maro, opace, alungite (cu dimensiunea de aproximativ 18 x 7 mm), marcate pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu „150”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vargatef este indicat, în asociere cu docetaxel, pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm pulmonar non-microcelular (NPNM) avansat local, metastatic sau recurent local, cu histologie tumorală de adenocarcinom, după chimioterapia de primă linie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vargatef trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anticanceroase.

Doze
Doza recomandată de nintedanib este de 200 mg de două ori pe zi, administrată la interval de aproximativ 12 ore, din ziua a doua până în ziua a 21-a ale unui ciclu de tratament standard, de 21 de zile, cu docetaxel.

Vargatef nu trebuie administrat în aceeași zi cu chimioterapia cu docetaxel (= ziua 1).
Dacă este omisă o doză de nintedanib, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare. Dozele zilnice individuale de nintedanib nu trebuie să depășească doza recomandată pentru a compensa dozele omise. Doza zilnică maximă recomandată de 400 mg nu trebuie depășită.

Pacienții pot continua tratamentul cu nintedanib după întreruperea administrării de docetaxel, atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pentru doze, mod de administrare și modificările dozei de docetaxel, vezi informațiile corespunzătoare privind medicamentul docetaxel.

Ajustări ale dozei
Ca măsură inițială pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse (vezi Tabele 1 și 2), tratamentul cu nintedanib trebuie întrerupt temporar până când reacția adversă specifică s-a remis până la niveluri care permit continuarea tratamentului (până la gradul 1 sau la nivelul inițial).

Tratamentul cu nintedanib poate fi reluat cu o doză scăzută. Se recomandă ajustări treptate ale dozelor cu câte 100 mg pe zi (adică o scădere de 50 mg per doză), pe baza siguranței și tolerabilității individuale, conform descrierii din Tabelul 1 și Tabelul 2.

În cazul persistenței ulterioare a reacției (reacțiilor) adverse, și anume dacă pacientul nu tolerează doze de 100 mg de două ori pe zi, tratamentul cu Vargatef trebuie oprit în mod permanent. În cazul unor creșteri specifice ale valorilor aspartataminotrasferazei (AST)/alaninaminotrasferazei (ALT) > 3 × limita superioară a valorilor normale (LSVN) în asociere cu creșterea valorilor bilirubinei totale ≥ 2 × LSVN și fosfatazei alcaline (FAL) < 2 × LSVN (vezi Tabelul 2), tratamentul cu Vargatef trebuie întrerupt. Cu excepția cazului în care există o cauză alternativă stabilită, administrarea Vargatef trebuie oprită în mod permanent (vezi și pct. 4.4).

Tabelul 1: Ajustări ale dozei recomandate pentru Vargatef (nintedanib) în caz de diaree, vărsături și alte reacții adverse non-hematologice sau hematologice

Reacție adversă CTCEA*	Ajustarea dozei
Diaree ≥ gradul 2 timp de mai mult de 7 zile consecutive, în pofida tratamentului antidiareic ***SAU*** Diaree ≥ gradul 3 în pofida tratamentului antidiareic	După întreruperea tratamentului și remiterea până la gradul 1 sau la nivelul inițial, scăderea dozei de la 200 mg de două ori pe zi la 150 mg de două ori pe zi și – dacă se consideră necesară a doua scădere a dozei – de la 150 mg de două ori pe zi la 100 mg de două ori pe zi.
Vărsături ≥ gradul 2 ***ȘI/SAU*** Greață ≥ gradul 3 în pofida tratamentului antiemetic	
Altă reacție adversă non-hematologică sau hematologică de ≥ gradul 3	

* CTCEA: Criterii terminologice comune pentru evenimente adverse

Tabelul 2: Ajustări ale dozei recomandate pentru Vargatef (nintedanib) în caz de valori crescute ale ALT și/sau AST și bilirubinei

Valori crescute ale AST/ALT și bilirubinei	Ajustarea dozei
Creșterea valorilor AST și/sau ALT > 2,5 × LSVN în asociere cu creșterea valorilor bilirubinei totale ≥ 1,5 × LSVN ***SAU*** Creșterea valorilor AST și/sau ALT > 5 × LSVN	După întreruperea tratamentului și revenirea valorilor transaminazelor la ≤ 2,5 × LSVN în asociere cu revenirea bilirubinei la valori normale, scăderea dozei de la 200 mg de două ori pe zi la 150 mg de două ori pe zi și – dacă se consideră necesară a doua scădere a dozei – de la 150 mg de două ori pe zi la 100 mg de două ori pe zi.
Creșterea valorilor AST și /sau ALT > 3 × LSVN în asociere cu creșterea valorilor bilirubinei totale ≥ 2 × LSVN și FAL < 2 × LSVN	Cu excepția cazului în care există o cauză alternativă stabilită, administrarea Vargatef trebuie oprită în mod permanent.

AST: aspartataminotransferază; ALT: alaninaminotransferază;
FAL: fosfatază alcalină; LSVN: limita superioară a valorilor normale.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea Vargatef la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)
Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici. În cadrul studiului pivot 1199.13, 85 pacienți (12,9% dintre pacienții cu diagnostic histologic de adenocarcinom) aveau vârsta ≥ 70 ani (vârsta mediană: 72 ani, interval: 70-80 ani) (vezi pct. 5.1). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Rasă și greutate corporală
Pe baza analizei farmacocinetice (FC) populaționale, nu sunt necesare ajustări *a priori* ale dozelor de Vargatef (vezi pct. 5.2). Datele privind siguranța la pacienții de rasă neagră și afro-americani sunt limitate.

Insuficiență renală
Mai puțin de 1% dintr-o doză unică de nintedanib se excretă pe cale renală (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica a nintedanib nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică
Nintedanib este eliminat predominant prin excreție biliară/fecală (> 90%). Expunerea a fost crescută la pacienții cu insuficiență hepatică (clasa A, clasa B conform clasificării Child Pugh; vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) pe baza datelor clinice. Datele limitate referitoare la siguranță, provenite de la 9 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) sunt insuficiente pentru a caracteriza această grupă de pacienți. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanibului nu au fost investigate la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child Pugh) nu se recomandă tratamentul cu Vargatef (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare
Vargatef capsule trebuie administrate oral, de preferință cu alimente, înghițite întregi cu apă și nu trebuie mestecate. Capsula nu trebuie deschisă sau zdrobită (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la nintedanib, la arahide sau soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări gastro-intestinale
Diareea a fost reacția adversă gastro-intestinală cel mai frecvent raportată și a apărut în strânsă corelație temporală cu administrarea docetaxelului (vezi pct. 4.8). În cadrul studiului clinic LUME-Lung 1 (vezi pct. 5.1), majoritatea pacienților au prezentat diaree ușoară până la moderată. În perioada ulterioară punerii pe piață, la utilizarea nintedanibului au fost raportate cazuri grave de diaree care duc la deshidratare și tulburări electrolitice. Diareea trebuie tratată de la apariția primelor semne prin hidratare adecvată și medicamente antidiareice, de exemplu loperamidă, și poate necesita întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Vargatef (vezi pct. 4.2).

Greața și vărsăturile, în principal de intensitate ușoară până la moderată, au fost reacțiile adverse gastro-intestinale raportate frecvent (vezi pct. 4.8). Poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Vargatef (vezi pct. 4.2), chiar dacă se administrează terapie de susținere adecvată. Terapia de susținere pentru greață și vărsături poate include medicamente cu proprietăți antiemetice, de exemplu glucocorticoizi, antihistaminice sau antagoniști ai receptorilor 5-HT3 și hidratare adecvată.

În caz de deshidratare, este necesară administrarea de electroliți și lichide. În cazul apariției unor reacții adverse gastro-intestinale relevante, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de electroliți. Poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Vargatef (vezi pct. 4.2).

Neutropenie și sepsis
S-a observat o frecvență mai mare a neutropeniei de grad CTCEA ≥ 3 la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Vargatef în asociere cu docetaxel comparativ cu monoterapia cu docetaxel. Au fost observate complicații ulterioare, cum sunt sepsisul sau neutropenia febrilă (incluzând cazuri cu rezultat letal).

În timpul tratamentului se impune monitorizarea hemoleucogramei, în mod special în timpul tratamentului în asociere cu docetaxel. La pacienții cărora li se administrează tratament cu nintedanib în asociere cu docetaxel trebuie efectuată monitorizarea frecventă a hemoleucogramei complete la începutul fiecărui ciclu de tratament, când concentrația plasmatică a medicamentului este minimă, și conform indicațiilor clinice după administrarea ultimului ciclu de asociere.

Funcția hepatică
Din cauza expunerii crescute, riscul de evenimente adverse poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh; vezi pct. 4.2 și 5.2). Sunt disponibile date limitate referitoare la siguranță, provenite de la 9 pacienți cu carcinom hepatocelular și insuficiență hepatică moderată, încadrată la clasa B conform clasificării Child Pugh. Cu toate că nu au fost raportate aspecte neașteptate referitoare la siguranță la acești pacienți, datele sunt insuficiente pentru a susține o recomandare de tratament al pacienților cu insuficiență hepatică moderată. Eficacitatea nintedanibului nu a fost investigată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh). Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanibului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). Tratamentul cu Vargatef nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

În asociere cu tratamentul cu nintedanib au fost observate cazuri de leziuni hepatice induse de medicament, inclusiv leziuni hepatice severe cu rezultat letal. Creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice (ALT, AST, FAL, gama-glutamiltransferaza (GGT)) și ale bilirubinei au fost reversibile la reducerea sau întreruperea administrării dozei, în majoritatea cazurilor.

Concentrațiile transaminazelor, FAL și ale bilirubinei trebuie investigate înainte de începerea tratamentului asociat cu Vargatef și docetaxel. Valorile trebuie monitorizate conform indicațiilor clinice sau periodic în timpul tratamentului, și anume în faza de tratament asociat cu docetaxel la începutul fiecărui ciclu de tratament și lunar, în cazul în care se continuă administrarea Vargatef sub formă de monoterapie după întreruperea administrării de docetaxel.

În cazul în care sunt măsurate creșteri relevante ale concentrațiilor enzimelor hepatice, poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Vargatef (vezi pct. 4.2). Trebuie căutate cauzele alternative ale creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice și luate măsurile adecvate, după cum este necesar. În cazul unor modificări specifice ale valorilor funcției hepatice (AST/ALT > 3 × LSVN; bilirubină totală ≥ 2 × LSVN și FAL < 2 × LSVN), tratamentul cu Vargatef trebuie întrerupt. Cu excepția cazului în care există o cauză alternativă stabilită, administrarea Vargatef trebuie oprită în mod permanent (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu o greutate corporală scăzută (< 65 kg), pacienții asiatici și femeile prezintă un risc mai crescut de creșteri ale enzimelor hepatice. Expunerea la nintedanib a crescut liniar cu vârsta pacientului, ceea ce poate duce la un risc mai mare de apariție a creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice (vezi pct. 5.2). Se recomandă monitorizarea strictă la pacienții care prezintă factori de risc de acest tip.

Funcția renală
În timpul utilizării nintedanibului au fost raportate cazuri de disfuncție renală/insuficiență renală, uneori cu rezultat letal (vezi pct. 4.8).
Pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu nintedanib, acordând o atenție specială pacienților care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală/insuficiență renală. În caz de disfuncție renală/insuficiență renală, trebuie avută în vedere ajustarea tratamentului (vezi pct. 4.2 Ajustări ale dozei).

Hemoragie
Inhibarea receptorilor pentru factorul de creștere endotelial vascular (VEGFR/RFCEV) ar putea fi asociată cu un risc crescut de hemoragie. În cadrul studiului clinic (LUME-Lung 1; vezi pct. 5.1) cu Vargatef, frecvența hemoragiilor în ambele grupuri de tratament a fost comparabilă (vezi pct. 4.8). Cel mai frecvent eveniment hemoragic a fost epistaxisul ușor până la moderat. Majoritatea evenimentelor hemoragice cu evoluție letală au fost asociate cu tumora. Nu au existat dezechilibre în ceea ce privește hemoragiile la nivelul aparatului respirator sau letale și nu s-au raportat hemoragii intracerebrale.

Pacienții cu hemoragie pulmonară recentă (> 2,5 ml sânge oxigenat) și pacienții cu tumori localizate la nivel central, cu evidențiere radiografică de invazie locală a vaselor sangvine principale sau cu evidențiere radiografică a tumorilor cavitare sau necrotice au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, nu se recomandă tratamentul acestor pacienți cu Vargatef.

Au fost raportate evenimente hemoragice non-grave și grave, dintre care unele au fost letale, în perioada ulterioară punerii pe piață, inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie (pentru datele din studii clinice, vezi și „Anticoagulare terapeutică” de mai jos). În caz de hemoragie, trebuie luate în considerare întreruperea, ajustarea dozei sau oprirea tratamentului în funcție de evaluarea clinică (vezi pct. 4.2). Evenimentele hemoragice din perioada ulterioară punerii pe piață includ, însă fără a fi limitate la acestea, organele gastro-intestinale, respiratorii și de la nivelul sistemului nervos central, cele mai frecvente fiind cele respiratorii.

Anticoagulare terapeutică
Nu sunt disponibile date din studiile clinice pentru pacienții cu predispoziție congenitală la sângerare sau pentru pacienții cărora li s-a administrat o doză completă de tratament anticoagulant înainte de începerea tratamentului cu Vargatef (pentru experiența ulterioară punerii pe piață, vezi „Hemoragie" de mai sus). La pacienții cu tratament pe termen lung cu doze scăzute de heparine cu greutate moleculară mică sau acid acetilsalicilic, nu s-a observat o frecvență crescută a hemoragiilor. Pacienții care au prezentat evenimente tromboembolice în timpul tratamentului și care au necesitat tratament anticoagulant au putut continua tratamentul cu Vargatef și nu au prezentat o frecvență crescută de evenimente hemoragice. La pacienții cărora li se administrează concomitent tratament anticoagulant, cum este warfarină sau fenprocumonă, este necesară monitorizarea periodică în vederea modificărilor timpului de protrombină, raportului internațional normalizat (INR) și episoadelor de sângerare clinică.

Metastaze cerebrale
Metastaze cerebrale stabile
Nu s-a observat o frecvență crescută a hemoragiilor cerebrale la pacienții cu metastaze cerebrale tratate anterior în mod adecvat, care erau stabile timp de ≥ 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu Vargatef. Cu toate acestea, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape în vederea detectării semnelor și simptomelor de hemoragie cerebrală.

Metastaze cerebrale active
Pacienții cu metastaze cerebrale active au fost excluși din studiile clinice și în cazul acestora nu se recomandă tratamentul cu Vargatef.

Tromboembolie venoasă
Pacienții tratați cu Vargatef prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, incluzând embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în vederea detectării evenimentelor tromboembolice. Este necesară precauție mai ales la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru evenimente tromboembolice. Administrarea Vargatef trebuie întreruptă la pacienții cu reacții tromboembolice venoase cu risc vital.

Evenimente tromboembolice arteriale
Frecvența evenimentelor tromboembolice arteriale a fost comparabilă între cele două grupuri de tratament în studiul 1199.13 de fază 3 (LUME-Lung 1). Pacienții cu antecedente recente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral au fost excluși din studiu. Cu toate acestea, s-a observat o frecvență crescută a evenimentelor tromboembolice arteriale la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI) cărora li s-a administrat monoterapie cu nintedanib. Se impune prudență atunci când se administrează tratamentul la pacienți cu risc cardiovascular crescut, incluzând arteriopatie coronariană diagnosticată. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă semne și simptome de ischemie miocardică acută.

Anevrisme și disecții arteriale
Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Vargatef, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Perforații gastro-intestinale și colită ischemică
Frecvența perforațiilor gastro-intestinale a fost comparabilă între grupurile de tratament în cadrul studiului clinic. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, pacienții tratați cu Vargatef pot prezenta un risc crescut de perforații gastro-intestinale. În perioada ulterioară punerii pe piață, sub tratamentul cu nintedanib, au fost raportate cazuri de perforații gastro-intestinale și colită ischemică, dintre care unele au avut rezultat letal. Se impune prudență deosebită atunci când se administrează tratamentul la pacienții cărora li s-au efectuat anterior intervenții chirurgicale abdominale sau cu antecedente recente de perforație de organ cavitar. Prin urmare, administrarea Vargatef trebuie începută la cel puțin 4 săptămâni după o intervenție chirurgicală majoră. Tratamentul cu Vargatef trebuie oprit permanent la pacienții care dezvoltă perforație gastro-intestinală. La pacienții care dezvoltă colită ischemică, tratamentul cu Vargatef trebuie oprit și, în mod excepțional, tratamentul cu

Vargatef poate fi reluat după remisia completă a colitei ischemice și evaluarea atentă a stării pacientului și a altor factori de risc.

Proteinurie de rang nefrotic
După punerea pe piață au fost raportate foarte puține cazuri de proteinurie de rang nefrotic. În cazuri individuale, datele histologice au corespuns cu microangiopatie glomerulară, cu sau fără trombi renali. După întreruperea administrării Vargatef, s-a observat dispariția simptomelor. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă semne și simptome de sindrom nefrotic.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)
După punerea pe piață au fost raportate unele cazuri de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR).
SEPR este o tulburare neurologică (confirmată cu ajutorul procedurilor de imagistică prin rezonanță magnetică) ce se poate manifesta prin cefalee, hipertensiune arterială, tulburări de vedere, criză convulsivă, letargie, confuzie și alte afectări vizuale și neurologice și care poate avea rezultat letal. S-a raportat prezența SEPR în asociere cu alți inhibitori ai FCEV.
Dacă se suspicionează SEPR, tratamentul cu nintedanib trebuie oprit. Nu există experiență privind reinițierea tratamentului cu nintedanib la pacienți care au manifestat anterior SEPR, iar decizia reinițierii este la latitudinea medicului.

Complicații ale vindecării plăgii
Pe baza mecanismului de acțiune, nintedanib poate afecta vindecarea plăgii. În cadrul studiului clinic LUME-Lung 1 nu s-a observat o frecvență crescută a tulburărilor legate de vindecarea plăgii. Nu s-au efectuat studii specifice care să investigheze efectul nintedanibului asupra vindecării plăgii. Ca urmare, tratamentul cu Vargatef trebuie început sau – în cazul întreruperii perioperatorii – reluat numai în funcție de evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgii.

Efect asupra intervalului QT
Nu s-a observat prelungirea intervalului QT în cadrul programului studiilor clinice cu nintedanib (vezi pct. 5.1).
Deoarece alți inhibitori ai tirozin-kinazei sunt cunoscuți prin faptul că exercită un efect asupra intervalului QT, se impune prudență atunci când se administrează nintedanib la pacienții care ar putea prezenta o prelungire a intervalului QTc.

Reacție alergică
Produsele alimentare pe bază de soia sunt cunoscute prin faptul că provoacă reacții alergice, incluzând anafilaxie severă la persoane cu alergie la soia. Pacienții cu alergie cunoscută la proteinele din arahide prezintă un risc crescut de reacții severe la produsele pe bază de soia.

Grupe speciale de pacienți
În cadrul studiului 1199.13 (LUME-Lung 1) s-a observat o frecvență mai mare a EAS la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib și docetaxel care aveau o greutate corporală sub 50 kg, comparativ cu pacienții cu greutatea corporală ≥ 50 kg; totuși, numărul pacienților cu greutatea corporală sub 50 kg a fost mic. Prin urmare, se recomandă monitorizarea strictă la pacienții cu greutatea corporală < 50 kg.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Glicoproteina P (gp-P)
Nintedanibul este un substrat al gp-P (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu ketoconazol, un inhibitor puternic al gp-P, a determinat creșterea expunerii la nintedanib de 1,61 ori pe baza ASC și de 1,83 ori pe baza C_{max}, în cadrul unui studiu specific privind interacțiunile medicamentoase. În cadrul unui studiu privind interacțiunile medicamentoase în care s-a administrat rifampicină, un inductor puternic al gp-P, expunerea la nintedanib a scăzut la 50,3% pe baza ASC și la 60,3% pe baza C_{max}, după administrarea concomitentă a rifampicinei, comparativ cu monoterapia cu nintedanib. În cazul în

care se administrează concomitent cu nintedanib, inhibitorii puternici ai gp-P (de exemplu ketoconazol sau eritromicină) pot crește expunerea la nintedanib. În aceste cazuri, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru determinarea tolerabilității la nintedanib. În cadrul abordării terapeutice a reacțiilor adverse pot fi necesare întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Vargatef (vezi pct. 4.2).

Inductorii puternici ai gp-P (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină și sunătoare) pot scădea expunerea la nintedanib. Administrarea concomitentă cu nintedanib trebuie evaluată cu atenție.

Sistemul enzimatic al citocromului (CYP)
Numai un procent minor din metabolizarea nintedanibului s-a efectuat pe calea citocromului CYP. Nintedanib și metaboliții acestuia, partea acidă liberă BIBF 1202 și glucuroconjugatul acestuia, BIBF 1202 glucuronid, nu au determinat inhibiția sau inducția izoenzimelor CYP în cadrul studiilor preclinice(vezi pct. 5.2). Prin urmare, probabilitatea interacțiunilor medicamentoase cu nintedanib pe baza metabolismului CYP este considerată a fi scăzută.

Administrare concomitentă cu alte medicamente
Administrarea concomitentă de nintedanib cu docetaxel (75 mg/m²) nu a modificat în mod semnificativ proprietățile famacocinetice ale niciunuia dintre medicamente.

Administrarea concomitentă de nintedanib și contraceptive hormonale orale nu a determinat modificarea parametrilor farmacocinetici ai contraceptivelor hormonale în mod semnificativ (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție
Nintedanib poate provoca afectare fetală la om (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Vargatef și să utilizeze metode contraceptive foarte eficace la începutul tratamentului, pe parcursul acestuia și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Vargatef. Nintedanib nu afectează în mod semnificativ concentrația plasmatică a etinilestradiolului și levonorgestrelului (vezi pct. 5.2). Eficacitatea contraceptivelor hormonale orale poate fi compromisă prin vărsături și/sau diaree sau alte afecțiuni în care absorbția poate fi afectată. Femeilor care iau contraceptive hormonale orale și care prezintă aceste afecțiuni trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă cu eficacitate ridicată.

Sarcina
Nu există informații privind utilizarea Vargatef la femeile gravide, dar studiile preclinice la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în cazul administrării acestei substanțe active (vezi pct. 5.3). Deoarece nintedanib poate provoca afectare fetală și la om, nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică impune tratamentul. Testele de sarcină trebuie efectuate cel puțin înaintea tratamentului cu Vargatef.
Trebuie să li se recomande pacientelor să anunțe medicul sau farmacistul dacă rămân gravide în timpul tratamentului cu Vargatef.

Dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează Vargatef, trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt. Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Vargatef.

Alăptarea
Nu există informații cu privire la excreția de nintedanib și a metaboliților acestuia în laptele uman. Studiile preclinice au demonstrat că mici cantități de nintedanib și metaboliți ai acestuia (≤ 0,5% din doza administrată) au fost excretate în lapte la femelele de șobolan care alăptau. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Vargatef.

Fertilitatea
Pe baza investigațiilor preclinice, nu există dovezi privind afectarea fertilității masculine (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date provenite de la om sau animale cu privire la efectele potențiale ale nintedanib asupra fertilității feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vargatef are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Se recomandă prudență atunci când pacienții conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu Vargatef.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță
Datele privind siguranța, furnizate la punctele de mai jos, sunt bazate pe studiul clinic de fază 3, pivot, randomizat, dublu-orb, global, 1199.13 (LUME-Lung 1) care a comparat tratamentul cu nintedanib și docetaxel față de placebo și docetaxel la pacienții cu NPNM avansat local sau metastatic sau recurent local, după chimioterapia de primă linie și pe baza datelor observate în perioada ulterioară punerii pe piață. Cel mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM), specifice pentru nintedanib au fost diaree, valori crescute ale enzimelor hepatice (ALT și AST) și vărsături. Tabelul 3 furnizează un rezumat al reacțiilor adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (SOC). Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse selectate, vezi pct. 4.4. Mai jos sunt descrise informațiile privind reacțiile adverse selectate, observate în cadrul studiului LUME-Lung 1.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel
Tabelul 3 rezumă frecvențele reacțiilor adverse la medicament care au fost raportate în cadrul studiului pivot LUME-Lung 1 pentru pacienții cu NPNM cu diagnostic histologic de tumoră adenocarcinomatoasă (n = 320) sau din perioada ulterioară punerii pe piață. Următorii termeni sunt utilizați pentru clasificarea RAM în funcție de frecvență: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100), rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).
În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Rezumatul RAM în funcție de categoria de frecvență

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	**Foarte frecvente (≥ 1/10)**	**Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)**	**Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)**	**Cu frecvență necunoscută**
Infecții și infestări		Neutropenie febrilă, abcese, sepsis		
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie (include neutropenie febrilă)	Trombocitopenie		
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut, dezechilibru electrolitic	Deshidratare, scădere în greutate		
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică	Cefalee[1)]		Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă
Tulburări cardiace			Infarct miocardic (vezi pct. 4.4)	
Tulburări vasculare	Hemoragie[1)] (vezi pct. 4.4)	Tromboembolie venoasă[3)], hipertensiune arterială		Anevrisme și disecții arteriale
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, greață, durere abdominală		Perforație[1)] Pancreatită[2)]	Colită
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT), valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST) valori crescute ale fosfatazei alcaline (FAL) serice	Hiperbilirubinemie, valori crescute ale gama-glutamiltransferazei (GGT)	Leziune hepatică indusă de medicament	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mucozită (inclusiv stomatită), erupții cutanate tranzitorii, alopecie[1)]	Prurit		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie[1)]	Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)	

1) În studiile clinice, frecvența nu a fost crescută la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib și docetaxel comparativ cu placebo și docetaxel.

2) La pacienții la care s-a administrat nintedanib pentru tratamentul FPI și al NPNM s-au raportat cazuri de pancreatită. Majoritatea acestor evenimente au fost raportate la pacienții la care s-a administrat medicamentul pentru indicația FPI.

3) Au fost raportate cazuri de embolie pulmonară.

Descrierea anumitor reacții adverse

Diaree
Diareea a apărut la 43,4% (≥ gradul 3: 6,3%) dintre pacienții cu adenocarcinom în grupul de tratament cu nintedanib. Cele mai multe dintre reacțiile adverse au apărut în strânsă corelație temporală cu administrarea docetaxelului. La majoritatea pacienților, diareea s-a remis în urma întreruperii tratamentului, administrării medicamentelor antidiareice și scăderii dozei de nintedanib.

Pentru măsurile recomandate și ajustările dozei în caz de diaree, vezi pct. 4.4 și, respectiv, 4.2.

Creșteri ale enzimelor hepatice și hiperbilirubinemie
Reacțiile adverse hepatice au apărut la 42,8% dintre pacienții la care s-a administrat nintedanib. Aproximativ o treime dintre acești pacienți au avut reacții adverse hepatice de severitate ≥ gradul 3. La pacienții cu valori crescute ale testelor funcției hepatice, stabilirea unei scheme de scădere treptată a dozei a reprezentat o măsură adecvată, iar întreruperea tratamentului a fost necesară la numai 2,2% dintre pacienți. La majoritatea pacienților, creșterile valorilor testelor funcției hepatice au fost reversibile.

Pentru informații privind grupe speciale de pacienți, măsuri recomandate și ajustări ale dozelor în cazul creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice și bilirubinei, vezi pct. 4.4 și, respectiv, 4.2.

Neutropenie, neutropenie febrilă și sepsis
Sepsisul și neutropenia febrilă au fost raportate ca fiind complicații apărute în urma neutropeniei. Frecvențele sepsisului (1,3%) și neutropeniei febrile (7,5%) au fost crescute în cazul tratamentului cu nintedanib, comparativ cu grupul cu placebo. Pe parcursul tratamentului este important să se monitorizeze hemoleucograma pacientului, în mod special în timpul tratamentului în asociere cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Hemoragie
Au fost raportate evenimente hemoragice non-grave și grave, dintre care unele au fost letale, în perioada ulterioară punerii pe piață, inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie. Evenimentele hemoragice din perioada ulterioară punerii pe piață includ, însă fără a fi limitate la acestea, organele gastro-intestinale, respiratorii și de la nivelul sistemului nervos central, cele mai frecvente fiind cele respiratorii (vezi și pct. 4.4).

Perforație
După cum se anticipează pe baza mecanismului său de acțiune, perforația poate apărea la pacienții tratați cu nintedanib. Cu toate acestea, frecvența pacienților cu perforație gastro-intestinală a fost joasă.

Neuropatie periferică
De asemenea, este cunoscut faptul că în cazul tratamentului cu docetaxel se dezvoltă neuropatia periferică. Neuropatia periferică a fost raportată la 16,5% dintre pacienții din grupul cu placebo și la 19,1% dintre pacienții din grupul cu nintedanib.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există antidot specific sau tratament pentru supradozajul cu nintedanib. Doza unică maximă de nintedanib administrată în studiile de fază I a fost de 450 mg o dată pe zi. În plus, 2 pacienți au prezentat un supradozaj de maximum 600 mg de două ori pe zi, timp de cel mult opt zile. Evenimentele adverse observate au fost compatibile cu profilul de siguranță cunoscut al nintedanibului, și anume creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și simptome gastro-intestinale.

Ambii pacienți și-au revenit după aceste reacții adverse. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie adoptate măsurile de susținere generale, după cum este adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori ai protein-kinazei, codul ATC: L01EX09.

Mecanism de acțiune
Nintedanib este un inhibitor triplu al angiokinazei, care blochează activitatea kinazică a receptorilor factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR/RFCEV 1-3), a receptorilor factorului de creștere derivat din plachetele sangvine (PDGFR α și ß) și a receptorilor factorului de creștere fibroblastic (FGFR 1-3). Nintedanib se leagă competitiv de situsul de legare a adenozin trifosfatului (ATP) al acestor receptori și blochează semnalizarea intracelulară, de importanță fundamentală pentru proliferarea și supraviețuirea celulelor endoteliale, precum și a celulelor perivasculare (pericite și celule musculare netede vasculare). În plus, sunt inhibate protein-tirozin-kinaza de tip Fms (Flt)-3, protein-tirozin-kinaza specifică limfocitelor (Lck) și protein-tirozin-kinaza proto-oncogenică Src (Src).

Efecte farmacodinamice
Angiogeneza tumorală reprezintă un aspect fundamental care contribuie la dezvoltarea tumorală, la progresia și formarea de metastaze și este declanșată în principal de eliberarea factorilor proangiogenici secretați de celulele tumorale (VEGF și bFGF) pentru a atrage celulele endoteliale și perivasculare ale gazdei, pentru a facilita aportul de oxigen și substanțe nutritive prin intermediul sistemului vascular al organismului gazdă. În modelele preclinice de boală, nintedanibul, în monoterapie, a interferat în mod eficace cu formarea și menținerea sistemului vascular tumoral, determinând inhibarea creșterii tumorale și stază tumorală. În mod special, tratamentul xenografelor tumorale cu nintedanib a dus la o scădere rapidă a densității microvasculare tumorale, a acoperirii vasculare a pericitelor și a perfuziei tumorale.

Măsurătorile imagistice prin rezonanță magnetică cu amplificarea contrastului dinamic (IRM-ECD) au arătat un efect antiangiogen produs de nintedanib la om. Efectul nu a fost clar dependent de doză, dar majoritatea răspunsurilor au fost observate la doze ≥ 200 mg. Regresia logistică a evidențiat o asociere semnificativă statistic a efectului antiangiogen cu expunerea la nintedanib. Efectele IRM-ECD au fost observate la 24-48 ore după prima doză de medicament și s-au menținut sau chiar au crescut după tratamentul continuu, în decurs de câteva săptămâni. Nu s-au evidențiat corelații între răspunsul IRM-ECD și reducerea ulterioară, semnificativă clinic, a dimensiunilor leziunilor țintă, dar răspunsul IRM-ECD a fost asociat cu stabilizarea bolii.

Eficacitate și siguranță clinică
Eficacitate în cadrul studiului pivot de fază 3 LUME-Lung 1
Eficacitatea și siguranța Vargatef au fost investigate la 1 314 pacienți adulți cu NPNM avansat local, metastatic sau recurent local, după administrarea unei linii anterioare de chimioterapie. Termenul „recurent local” a fost definit prin reapariția locală a tumorii fără metastaze la intrarea în studiu. Studiul a inclus 658 pacienți (50,1%) cu adenocarcinom, 555 pacienți (42,2%) cu carcinom cu celule scuamoase și 101 pacienți (7,7%) cu altă histologie tumorală.

Pacienții au fost repartizați randomizat (1:1) pentru a li se administra nintedanib 200 mg pe cale orală, de două ori pe zi, în asociere cu docetaxel pe cale intravenoasă în doză de 75 mg/m^2 o dată la 21 zile (n = 655) sau placebo pe cale orală, de două ori pe zi, în asociere cu docetaxel 75 mg/m^2 o dată la 21 zile (n = 659). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) (0, respectiv 1), tratamentul anterior cu bevacizumab (da, respectiv nu), metastazele cerebrale (da, respectiv nu) și diagnosticul histologic al tumorii (diagnostic histologic de tumoră scuamoasă, respectiv non-scuamoasă).

Caracteristicile pacienților au fost repartizate echilibrat între grupurile de tratament, în cadrul

populației generale și pe subgrupuri în funcție de rezultatele histologice. În populația generală, 72,7% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea pacienților nu erau de rasă asiatică (81,6%), vârsta mediană a fost de 60 ani, statusul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (28,6%) sau 1 (71,3%); un pacient a avut statusul de performanță ECOG la momentul inițial de 2. Cinci virgulă opt procente (5,8%) dintre pacienți au avut metastază cerebrală stabilă la intrarea în studiu, iar 3,8% au urmat anterior tratament cu bevacizumab.
Stadiul bolii a fost determinat la momentul diagnosticului, prin utilizarea Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC) Ediția 6 sau Ediția 7. În populația generală, 16,0% dintre pacienți au avut stadiul bolii < IIIB/IV, 22,4% au avut stadiul bolii IIIB, iar 61,6% au avut stadiul bolii IV. 9,2% dintre pacienți au intrat în studiu cu stadiul de boală recurentă locală, așa cum a fost evaluat la momentul inițial. Dintre pacienții cu tumoră cu tipologie histologică adenocarcinomatoasă, 15,8% au avut stadiul bolii < IIIB/IV, 15,2% au avut stadiul bolii IIIB, iar 69,0% au avut stadiul bolii IV.
5,8% dintre pacienții cu adenocarcinom au intrat în studiu cu stadiul de boală recurentă locală, așa cum a fost evaluat la momentul inițial.

Criteriul de evaluare finală principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), așa cum a fost evaluată de către un comitet independent de evaluare (CIE) pe baza populației cu intenție de tratament (IdT) și testată histologic. Supraviețuirea generală (SG) a fost criteriul cheie de evaluare finală secundar. Alte rezultate legate de eficacitate au inclus răspunsul obiectiv, controlul bolii, modificarea dimensiunilor tumorii și calitatea vieții legată de starea de sănătate.

Adăugarea de nintedanib la docetaxel a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic, cu 21%, a riscului de evoluție a bolii sau de deces, pentru populația generală (raportul riscului (RR) 0,79; intervalul de încredere 95% (IÎ): 0,68-0,92; p = 0,0019) conform determinărilor Comitetului independent de evaluare. Acest rezultat a fost confirmat în cadrul analizei de urmărire a SFPB (RR 0,85, IÎ 95%: 0,75-0,96; p = 0,0070) care a inclus toate evenimentele colectate în momentul analizei finale a SG. Analiza supraviețuirii generale la populația generală de pacienți nu a atins semnificația statistică (RR 0,94; IÎ 95%: 0,83-1,05).
Este de menționat faptul că analizele preplanificate conform rezultatelor histologice au indicat o diferență statistic semnificativă a SG între grupurile de tratament, exclusiv în cadrul populației cu adenocarcinom (Tabelul 4).

După cum se observă în Tabelul 4, adăugarea de nintedanib la docetaxel a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic, cu 23%, a riscului de evoluție a bolii sau de deces, pentru populația cu adenocarcinom (RR 0,77; IÎ 95%: 0,62-0,96). În conformitate cu aceste observații, criteriile finale corelate ale studiului, cum sunt controlul bolii și modificările dimensiunilor tumorale, au prezentat îmbunătățiri semnificative.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea în cadrul studiului LUME-Lung 1 pentru pacienții cu diagnostic histologic de tumoră adenocarcinomatoasă

	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Supraviețuire fără progresia bolii (SFPB)* – analiză primară		
Pacienți, n	277	285
Numărul cazurilor de decese sau de progresie a bolii, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Valoarea mediană a SFPB [luni]	4,0	2,8
RR (IÎ 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valoarea p calculată cu testul Log-Rank stratificat**	0,0193	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFPB)* – analiză la urmărire		
Pacienți, n	322	336
Numărul cazurilor de decese sau de progresie a bolii, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Valoarea mediană a SFPB [luni]	4,2	2,8
RR (IÎ 95%)	0,84 (0,71; 1,00)	
Valoarea p calculată cu testul Log-Rank stratificat**	0,0485	
Controlul bolii [%]	60,2	44,0
Raportul probabilităților (IÎ 95%)+	1,93 (1,42; 2,64)	
valoarea p+	< 0,0001	
Răspunsul obiectiv [%]	4,7	3,6
Raportul probabilităților (IÎ 95%)+	1,32 (0,61; 2,93)	
valoarea p+	0,4770	
Micșorarea tumorii [%]°	-7,76	-0,97
valoarea p°	0,0002	
Supraviețuire generală* **		
Pacienți, n	322	336
Numărul cazurilor de decese, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Valoarea mediană a SG [luni]	12,6	10,3
RR (IÎ 95%)	0,83 (0,70; 0,99)	
Valoarea p calculată cu testul Log-Rank stratificat*	0,0359	

RR: raportul riscurilor; IÎ: interval de încredere

* Analiza primară privind SFPB efectuată atunci când s-a observat cel de-al 713-lea eveniment privind SFPB pe baza evaluării CIE în populația generală cu IdT (332 evenimente la pacienții cu adenocarcinom).

** Stratificat pe baza statusului de performanță ECOG (0, respectiv 1) la momentul inițial, prezenței metastazelor cerebrale la momentul inițial (da, respectiv nu) și tratamentului anterior cu bevacizumab (da, respectiv nu).

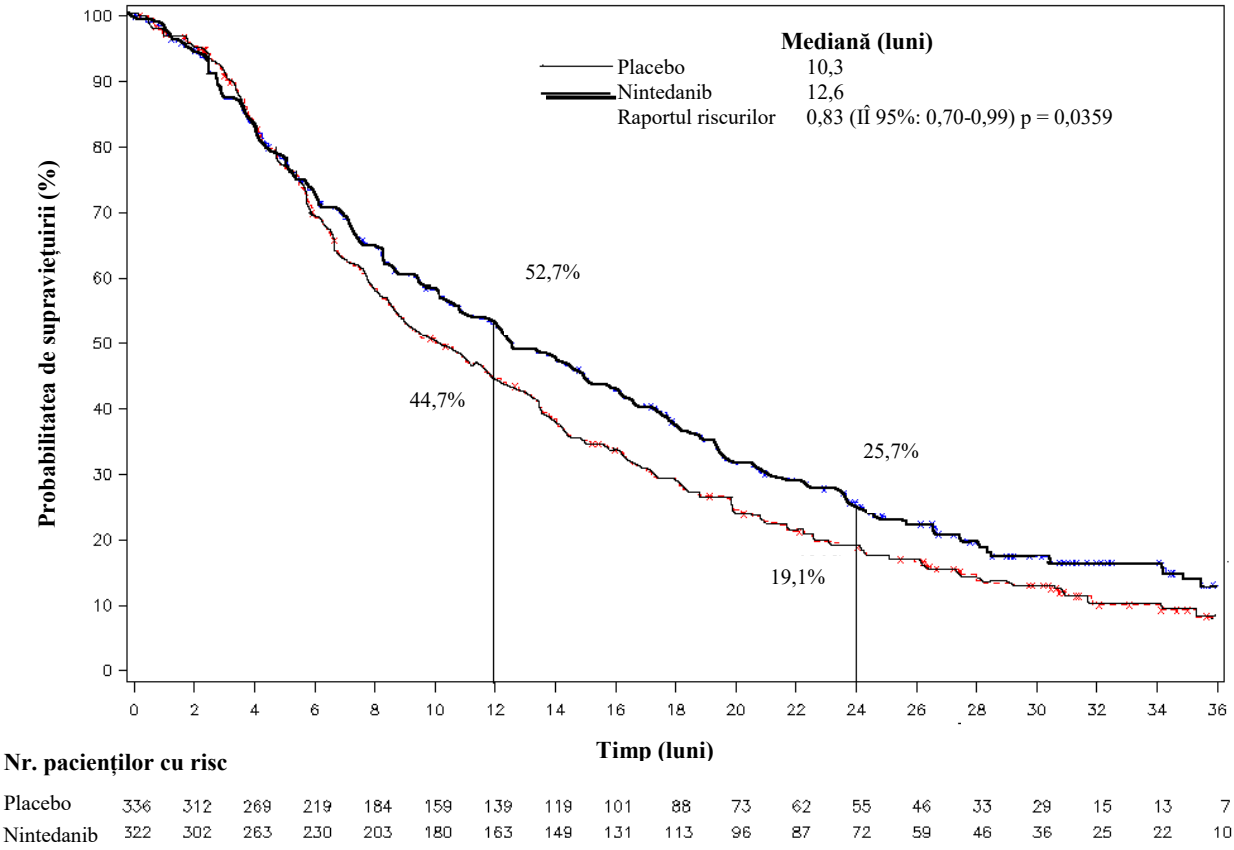
*** Analiza SG și analiza privind SFPB în perioada de urmărire au fost efectuate atunci când s-au observat 1 121 cazuri de deces în populația generală cu IdT (535 evenimente la pacienții cu adenocarcinom).

\+ Raportul probabilităților și valoarea p au fost obținute pe baza unui model de regresie logistică ajustată pentru statusul de performanță ECOG la momentul inițial (0, respectiv 1).

° Media ajustată a celei mai bune modificări procentuale față de momentul inițial și a valorii p obținute printr-un model ANOVA de ajustare pe baza statusului de performanță ECOG (0, respectiv 1) la momentul inițial, prezenței metastazelor cerebrale la momentul inițial (da, respectiv nu) și tratamentului anterior cu bevacizumab (da, respectiv nu).

La pacienții cu adenocarcinom s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG, în favoarea tratamentului cu nintedanib și docetaxel, cu o scădere de 17% a riscului de deces (RR 0,83, p = 0,0359) și o îmbunătățire a SG mediane de 2,3 luni (10,3, respectiv 12,6 luni, Figura 1).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală a pacienților cu diagnostic histologic de tumoră adenocarcinomatoasă în funcție de grupul de tratament în studiul clinic LUME-Lung 1



O evaluare prespecificată a fost efectuată la populația de pacienți cu adenocarcinom despre care s-a considerat că au intrat în studiu cu un prognostic terapeutic deosebit de scăzut, și anume pacienții care au prezentat progresie a bolii în timpul sau imediat după tratamentul de primă linie, înaintea includerii în studiu. Această populație a inclus acei pacienți cu adenocarcinom identificați la momentul inițial ca având progresie a bolii și care au intrat în studiu la mai puțin de 9 luni de la începutul tratamentului de primă linie. La acești pacienți, tratamentul cu nintedanib în asociere cu docetaxel a scăzut riscul de deces cu 25%, comparativ cu placebo și docetaxel (RR 0,75; IÎ 95%: 0,60-0,92; p = 0,0073). SG mediană s-a îmbunătățit cu 3 luni (nintedanib: 10,9 luni; placebo: 7,9 luni). În cadrul unei analize post-hoc la pacienți cu adenocarcinom având progresie a bolii și care au intrat în studiu la ≥ 9 luni de la începutul tratamentului de primă linie, diferența nu a atins semnificație statistică (RR pentru SG: 0,89, IÎ 95% 0,66-1,19).
Procentul pacienților cu adenocarcinom de stadiul < IIIB/IV în momentul diagnosticului a fost mic și echilibrat între grupurile de tratament (placebo: 54 pacienți (16,1%); nintedanib: 50 pacienți, (15,5%). La acești pacienți, RR pentru SFPB și SG a fost de 1,24 (IÎ 95%: 0,68; 2,28), respectiv 1,09 (IÎ 95%: 0,70; 1,70). Cu toate acestea, dimensiunea eșantioanelor a fost mică, nu au existat interacțiuni semnificative, iar IÎ a fost amplu și a inclus RR pentru SG pentru populația generală cu adenocarcinom.

Calitatea vieții
Tratamentul cu nintedanib nu a modificat în mod semnificativ intervalul de timp până la deteriorarea simptomelor specificate în prealabil de tuse, dispnee și durere, dar a determinat o deteriorare semnificativă pe scara simptomelor diareice. Cu toate acestea, s-a observat un beneficiu general al tratamentului cu nintedanib, fără o afectare negativă semnificativă a calității vieții, așa cum a fost autoraportată de către pacient.

Efect asupra intervalului QT
Măsurătorile QT/QTc au fost înregistrate și analizate în cadrul unui studiu specific, în care s-a

comparat monoterapia cu nintedanib și monoterapia cu sunitinib la pacienți cu carcinom cu celule renale. În cadrul acestui studiu, dozele orale unice de 200 mg nintedanib, ca și dozele orale multiple de 200 mg nintedanib administrate de două ori pe zi, timp de 15 zile, nu au prelungit intervalul QTcF. Cu toate acestea, nu a fost efectuat un studiu detaliat privind QT în cazul administrării de nintedanib în asociere cu docetaxel.

Copii și adolescenți
Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vargatef la toate subgrupele de copii și adolescenți în neoplasmul pulmonar non-microcelular (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
Nintedanib a atins concentrațiile plasmatice maxime la aproximativ 2-4 ore după administrarea orală sub formă de capsulă gelatinoasă moale, în condițiile consumului de alimente (interval 0,5-8 ore). Biodisponibilitatea absolută a dozei de 100 mg a fost de 4,69% (IÎ 90%: 3,615-6,078) la voluntari sănătoși. Absorbția și biodisponibilitatea sunt scăzute ca urmare a efectelor transportorilor și a metabolizării substanțiale de prim pasaj. Expunerea la nintedanib a crescut proporțional cu doza în intervalul de doze 50-450 mg o dată pe zi și 150-300 mg de două ori pe zi. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în decurs de maxim o săptămână de la administrarea dozei.

După consumul de alimente, expunerea la nintedanib a crescut cu aproximativ 20% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (IÎ: 95,3-152,5%), iar absorbția a fost întârziată (t_{max} median în post alimentar: 2,00 ore; cu alimente: 3,98 ore).
În cadrul unui studiu *in vitro*, amestecarea capsulelor de nintedanib cu o cantitate mică de piure de mere sau budincă de ciocolată, timp de până la 15 minute, nu a avut nicio influență asupra calității farmaceutice. După un timp prelungit de expunere la alimente moi s-a observat umflarea și deformarea capsulelor din cauza absorbției apei de către învelișul capsulei gelatinoase. Prin urmare, nu se anticipează ca administrarea capsulelor cu un aliment moale să modifice efectul clinic, dacă acestea sunt administrate imediat.

Distribuție
Nintedanib urmează o cinetică cu o dispoziție cel puțin bifazică. După perfuzia intravenoasă s-a observat un volum mare de distribuție (V_{ss}: 1 050 l, 45% gCV).

In vitro, legarea nintedanib de proteinele plasmatice umane a fost crescută, fracțiunea legată fiind de 97,8%. Albumina serică este considerată a fi principala proteină de legare. Nintedanib este distribuit preferențial în plasmă, raportul sânge: plasmă fiind de 0,869.

Metabolizare
Reacția metabolică prevalentă pentru nintedanib este scindarea hidrolitică prin intermediul esterazelor, ceea ce duce la formarea părții acide libere BIBF 1202. BIBF 1202 este ulterior glucuronoconjugat prin intermediul enzimelor UGT, și anume UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 și UGT 1A10, la BIBF 1202 glucuronid.

Numai un procent minor din metabolizarea nintedanibului s-a efectuat pe calea citocromului CYP, în care CYP 3A4 a fost enzima predominantă implicată. Metabolitul principal dependent de CYP nu a putut fi detectat în plasmă în studiul ADME la om. *In vitro*, metabolizarea dependentă de CYP a reprezentat aproximativ 5% comparativ cu aproximativ 25% din scindarea esterică.
În cadrul experimentelor preclinice *in vivo,* BIBF 1202 nu a demonstrat eficacitate în pofida activității sale la nivelul receptorilor țintă ai substanței.

Eliminare
Clearance-ul plasmatic total după perfuzia intravenoasă a fost crescut (Cl: 1 390 ml/min, 28,8% gCV). Excreția urinară a substanței active nemodificate în decurs de 48 ore a reprezentat aproximativ 0,05% din doză (31,5% gCV) după administrarea orală și aproximativ 1,4% din doză (24,2% gCV) după

administrarea intravenoasă; clearance-ul renal a fost de 20 ml/min (32,6% gCV). Calea principală de eliminare a radioactivității legate de medicament după administrarea orală a [14C] nintedanib a fost prin excreție fecală/biliară (93,4% din doză, 2,61% gCV).
Contribuția excreției renale la clearance-ul total a fost scăzută (0,649% din doză, 26,3% gCV).
Recuperarea globală a fost considerată completă (peste 90%) în decurs de 4 zile după administrare.
Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nintedanibului a fost cuprins între 10 și 15 ore (gCV % aproximativ 50%).

Liniaritate/non-liniaritate
Farmacocinetica nintedanibului poate fi considerată liniară în ceea ce privește timpul (datele privind dozele unice pot fi extrapolate la datele privind dozele multiple). Acumularea după administrări multiple a fost de 1,04 ori mai mare pentru C_{max} și de 1,38 ori mai mare pentru ASC_{τ}. Concentrațiile minime de nintedanib au rămas stabile timp de peste un an.

Alte informații privind interacțiunile medicamentoase

Metabolism
Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase între nintedanib și substraturile CYP, inhibitorii CYP sau inductorii CYP, deoarece nintedanibul, BIBF 1202 și BIBF 1202 glucuronid nu au inhibat sau indus enzimele CYP în cadrul studiilor preclinice, iar nintedanibul nu a fost metabolizat de către enzimele CYP în măsură semnificativă.

Transport
Nintedanib este un substrat al gp-P. Pentru potențialul de interacțiune al nintedanibului cu acest transportor, vezi pct. 4.5. S-a demonstrat că nintedanib nu este substrat sau inhibitor al OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 sau MRP-2 *in vitro*. De asemenea, nintedanib nu a fost un substrat al BCRP. *In vitro* a fost observat doar un potențial inhibitor slab asupra OCT-1, BCRP și gp-P, considerat a avea relevanță clinică scăzută. Același lucru este valabil în cazul nintedanibului ca substrat al OCT-1.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)
În analizele exploratorii privind evenimentele adverse și farmacocinetica, expunerea mai mare la nintedanib a avut tendința de asociere cu creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice, dar nu cu evenimente adverse gastro-intestinale.
Nu s-au efectuat analize FC-eficacitate pentru criteriile finale de evaluare clinică. Regresia logistică a evidențiat o asociere semnificativă statistic a expunerii la nintedanib și răspunsul IRM-ECD.

Analiza farmacocinetică a populației la grupe speciale de pacienți
Proprietățile farmacocinetice ale nintedanibului au fost similare la voluntarii sănătoși, pacienții cu neoplazie și pacienții din populația țintă. Expunerea la nintedanib nu a fost influențată de sex (greutate corporală corectată), insuficiență renală ușoară și moderată (estimată prin clearance-ul creatininei), metastaze hepatice, status al performanței ECOG, consum de alcool etilic și genotip gp-P.

Analizele FC ale populației au indicat efecte moderate asupra expunerii la nintedanib, în funcție de vârstă, greutate corporală și rasă (vezi mai jos). Pe baza variabilității interindividuale crescute a expunerii observate în cadrul studiului clinic LUME-Lung-1, aceste efecte nu sunt considerate a fi relevante clinic. Se recomandă totuși monitorizarea strictă la pacienții care prezintă mai mulți factori de risc de acest tip (vezi pct. 4.4).

Vârstă
Expunerea la nintedanib a crescut liniar cu vârsta. $ASC_{\tau,ss}$ a scăzut cu 16% pentru un pacient cu vârsta de 45 ani (percentila 5) și a crescut cu 13% pentru un pacient cu vârsta de 76 ani (percentila 95) în raport cu un pacient cu vârsta mediană de 62 ani. Intervalul de vârstă acoperit prin analiză a fost cuprins între 29 și 85 ani; aproximativ 5% din populație avea peste 75 ani.

Greutate corporală
S-a observat o corelație inversă între greutatea corporală și expunerea la nintedanib. $ASC_{\tau,ss}$ a crescut

cu 25% pentru un pacient cu greutatea corporală de 50 kg (percentila 5) și a scăzut cu 19% pentru un pacient cu greutatea corporală de 100 kg (percentila 95) în raport cu un pacient cu greutatea corporală mediană de 71,5 kg.

Rasă
Expunerea populațională medie la nintedanib a fost cu 33%-50% mai mare la pacienții chinezi, taiwanezi și indieni și cu 16% mai mare la pacienții japonezi, fiind cu 16%-22% mai mică la pacienții coreeni, comparativ cu pacienții aparținând rasei albe (greutate corporală corectată). Pe baza variabilității interindividuale crescute a expunerii, aceste efecte nu sunt considerate a fi relevante clinic. Datele provenite de la pacienții aparținând rasei negre au fost foarte limitate, dar în același interval similar pacienților aparținând rasei albe.

Insuficiență hepatică
În cadrul unui studiu specific de fază I cu doză unică și comparativ cu subiecți sănătoși, expunerea la nintedanib pe baza C_{max} și ASC a fost de 2,2 ori mai mare la voluntari cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh; IÎ 90% 1,3-3,7 pentru C_{max} și, respectiv, 1,2-3,8 pentru ASC). La voluntari cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh), expunerea a fost de 7,6 ori mai mare pe baza C_{max} (IÎ 90% 4,4-13,2) și, respectiv, de 8,7 ori mai mare (IÎ 90% 5,7-13,1) pe baza ASC, comparativ cu voluntari sănătoși. Nu au fost studiați subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh).

Tratament concomitent cu contraceptive hormonale orale
În cadrul unui studiu farmacocinetic specific, pacientelor cu BPI-S li s-a administrat o doză unică dintr-o asociere de 30 µg etinilestradiol și 150 µg levonorgestrel înainte și după administrarea a 150 mg nintedanib de două ori pe zi timp de cel puțin 10 zile. Raporturile mediilor geometrice ajustate (interval de încredere (IÎ) 90%) au fost 117% (108%-127%; C_{max}) și 101% (93%-111%; ASC_{0-tz}) pentru etinilestradiol, respectiv 101% (90%-113%; C_{max}) și 96% (91%-102%; ASC_{0-tz}) pentru levonorgestrel (n = 15), ceea ce arată că administrarea concomitentă de nintedanib nu are efecte relevante asupra concentrației plasmatice a etinilestradiolului și levonorgestrelului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală
Studiile privind toxicitatea după o doză unică la șobolan și șoarece au indicat un potențial toxic acut scăzut al nintedanibului. În studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, efectele adverse (de exemplu îngroșarea plăcilor epifizare, leziuni ale incisivilor) au fost în general legate de mecanismul de acțiune (inhibiția VEGFR-2) al nintedanibului. Aceste modificări sunt cunoscute de la alți inhibitori ai VEGFR-2 și pot fi considerate efecte specifice clasei.

În studiile de toxicitate la alte animale decât rozătoare au fost observate diaree și vărsături asociate cu scăderea consumului de alimente și scădere ponderală.

Nu au existat dovezi privind creșteri ale enzimelor hepatice la șobolani, câini și maimuțe Cynomolgus. Creșteri ușoare ale enzimelor hepatice, care nu au fost cauzate de efecte adverse grave, cum este diareea, au fost observate numai la maimuțele Rhesus.

Toxicitate asupra funcției de reproducere
Un studiu asupra fertilității masculine și dezvoltării embrionare precoce până la nidare la șobolani nu a evidențiat efecte asupra tractului genital masculin și fertilității masculine.

La șobolan, letalitatea embrio-fetală și efectele teratogene au fost observate la o expunere mai scăzută decât doza maximă recomandată la om (DMRO), de 200 mg de două ori pe zi. La expunere subterapeutică au fost de asemenea observate efecte asupra dezvoltării scheletului axial și a arterelor mari.

La iepuri, letalitatea embrio-fetală a fost observată la o expunere de aproximativ 8 ori mai mare decât la DMRO. S-au observat efecte teratogene ușoare asupra arcurilor aortice și inimii și asupra sistemului

urogenital la o expunere de 4 ori mai mare decât la DMRO și asupra dezvoltării scheletului axial embrio-fetal la o expunere de 3 ori mai mare decât la DMRO.

La șobolan, mici cantități de nintedanib radiomarcat și/sau metaboliții acestuia au fost excretate în lapte (≤ 0,5% din doza administrată).

Studiile de genotoxicitate nu au indicat un potențial mutagen al nintedanibului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei
Trigliceride, lanț mediu
Grăsimi solide
Lecitină din soia (E322)

Învelișul capsulei
Gelatină
Glicerol (85%)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu conținând câte 10 capsule fiecare.

Vargatef 100 mg capsule moi
Mărimile ambalajului: 60 sau 120 capsule sau ambalaj multiplu de 120 (2 × 60) capsule (2 cutii de câte 60 capsule fiecare, ambalate în folie din plastic).

Vargatef 150 mg capsule moi
Mărimea ambalajului: 60 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În cazul în care mâinile intră în contact cu conținutul capsulei, acestea trebuie spălate imediat cu apă din abundență (vezi pct. 4.2).
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vargatef 100 mg capsule moi
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg capsule moi
EU/1/14/954/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 noiembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 august 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (100 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vargatef 100 mg capsule moi
nintedanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 × 1 capsulă moale
120 × 1 capsulă moale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (100 mg – 60 capsule pentru ambalaj multiplu – fără chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vargatef 100 mg capsule moi
nintedanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 × 1 capsulă moale. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/954/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ EXTERN (100 mg – ambalaj multiplu de 120 capsule – conține chenarul albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vargatef 100 mg capsule moi
nintedanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 120 (2 pachete de 60 × 1) capsule moi.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/954/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (150 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vargatef 150 mg capsule moi
nintedanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține nintedanib 150 mg (sub formă de esilat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 × 1 capsulă moale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/954/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Vargatef 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER (100 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vargatef 100 mg capsule
nintedanib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER (150 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vargatef 150 mg capsule
nintedanib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se deschide înainte de utilizare.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vargatef 100 mg capsule moi
nintedanib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vargatef și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vargatef
3. Cum să luați Vargatef
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vargatef
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vargatef și pentru ce se utilizează

Vargatef capsule conține substanța activă nintedanib. Nintedanib blochează activitatea unui grup de proteine implicate în dezvoltarea unor vase sangvine noi, care le sunt necesare celulelor canceroase pentru a le furniza elemente nutritive și oxigen. Prin blocarea activității acestor proteine, nintedanib poate ajuta la inhibarea dezvoltării și răspândirii cancerului.

Acest medicament este utilizat în asociere cu un alt medicament citostatic (docetaxel) pentru tratamentul unui cancer la nivelul plămânului, numit neoplasm pulmonar non-microcelular (NPNM). Acest medicament este destinat pacienților adulți care au un anumit tip de NPNM („*adenocarcinom*”) și cărora li s-a administrat deja un tratament cu un alt medicament pentru tratamentul acestui tip de cancer, dar la care tumora a reînceput să se dezvolte.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vargatef

Nu luați Vargatef
- dacă sunteți alergic la nintedanib, la arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul, probleme de sângerare, în special sângerare recentă la nivelul plămânului
- dacă aveți sau ați avut probleme la nivelul rinichilor sau dacă vi s-a detectat o cantitate crescută de proteine în urină
- dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui (cum sunt warfarina, fenprocumona, heparina sau acidul acetilsalicilic) pentru prevenirea coagulării sângelui. Tratamentul cu Vargatef poate duce la un risc mai mare de sângerare
- dacă vi s-a efectuat recent sau sunteți programat pentru a vi se efectua o intervenție chirurgicală. Nintedanib poate afecta modul în care se vindecă plăgile. De aceea, tratamentul cu Vargatef va fi de obicei întrerupt dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul

dumneavoastră va decide când este necesar să reluați tratamentul cu acest medicament
- dacă aveți un cancer care s-a răspândit la creier
- dacă aveți tensiune arterială mare
- dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge

Pe baza acestor informații, este posibil ca medicul să vă efectueze unele analize de sânge, de exemplu pentru a verifica funcția ficatului și pentru a determina cât de repede se poate coagula sângele dumneavoastră. Medicul va discuta despre rezultatele acestor analize cu dumneavoastră și va decide dacă vi se poate administra Vargatef.

Informați-vă imediat medicul în timp ce luați acest medicament
- dacă aveți diaree. Tratamentul diareii de la primele semne este important (vezi pct. 4)
- dacă aveți vărsături sau aveți senzație de rău (greață)
- dacă aveți simptome inexplicabile, de exemplu îngălbenirea pielii sau a albului ochiului (icter), urină de culoare închisă sau maro (de culoarea ceaiului), durere în partea dreaptă de sus a zonei stomacului (abdomen), sângerare sau învinețire mai rapidă decât de obicei sau senzație de oboseală. Acestea pot fi simptomele unor probleme grave ale ficatului
- dacă prezentați febră, frisoane, respirație rapidă sau bătăi rapide ale inimii. Acestea pot reprezenta semne ale unei infecții sau ale unei infecții a sângelui (sepsis) (vezi pct. 4)
- dacă prezentați durere severă la nivelul stomacului, febră, frisoane, senzație de greață, vărsături, rigiditate a abdomenului sau balonare, deoarece acestea ar putea fi simptomele unei perforații la nivelul peretelui intestinului („perforație gastro-intestinală”)
- dacă manifestați ulterior o combinație a unora dintre simptomele următoare sau aveți toate aceste simptome: durere sau crampe abdominale bruște și severe, sânge roșu în scaun, diaree sau constipație, greață și vărsături, întrucât acestea pot constitui simptome ale unei inflamații la nivelul intestinului cauzate de reducerea fluxului de sânge („colită ischemică”)
- dacă prezentați durere, umflare, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru sau dacă prezentați dureri în piept și dificultăți la respirație, deoarece acestea ar putea fi simptome ale prezenței unui cheag de sânge într-o venă
- dacă aveți o sângerare majoră
- dacă prezentați presiune sau durere la nivelul pieptului, de obicei în partea stângă a corpului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului sau brațului, o bătaie rapidă a inimii, respirație dificilă, greață, vărsături, deoarece acestea pot fi simptomele unui infarct miocardic
- dacă manifestați simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni la nivelul creierului numite sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)
- dacă orice posibilă reacție adversă (vezi pct. 4) devine gravă

Copii și adolescenți
Acest medicament nu a fost studiat la copii și adolescenți pentru tratarea unui tip de cancer la plămâni (NPNM) și, prin urmare, nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vargatef împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau medicamente obținute fără prescripție medicală.

Acest medicament poate interacționa cu anumite medicamente. Următoarele medicamente pot crește concentrațiile plasmatice de nintedanib, substanța activă din Vargatef, și prin urmare pot mări riscul de reacții adverse (vezi pct. 4):
- Ketoconazol (utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- Eritromicină (utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)

Următoarele medicamente pot scădea concentrațiile plasmatice de nintedanib și, prin urmare, pot duce la o scădere a eficacității Vargatef:
- Rifampicină (un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei)

- Carbamazepină, fenitoină (utilizate pentru tratamentul convulsiilor)
- Sunătoare (un medicament pe bază de plante medicinale pentru tratamentul depresiei)

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina
Nu luați acest medicament în timpul sarcinii, deoarece poate avea efecte dăunătoare asupra fătului și poate provoca malformații congenitale.

Contracepția
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficace pentru a preveni o sarcină atunci când încep să ia Vargatef, în timpul tratamentului cu Vargatef și timp de cel puțin 3 luni de la încetarea tratamentului.
- Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre măsurile contraceptive cele mai adecvate pentru dumneavoastră.
- Vărsăturile și/sau diareea sau alte afecțiuni gastro-intestinale pot afecta absorbția contraceptivelor hormonale orale, de exemplu a pilulelor anticoncepționale, și pot reduce eficacitatea acestora. Prin urmare, dacă prezentați aceste afecțiuni, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre o metodă contraceptivă alternativă mai adecvată.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timpul tratamentului cu Vargatef.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă medicamentul se excretă în laptele uman și dacă poate avea efecte dăunătoare asupra unui sugar. Prin urmare, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Vargatef.

Fertilitatea
Nu a fost studiat efectul acestui medicament asupra fertilității la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Vargatef poate avea influență mică asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

Vargatef conține soia
Capsulele conțin lecitină din soia. Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

3. Cum să luați Vargatef

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu luați Vargatef în aceeași zi în care vi se administrează chimioterapie cu docetaxel.

Înghițiți capsulele întregi cu apă și nu le mestecați. Se recomandă să luați capsulele cu alimente, de exemplu în timpul mesei sau imediat înainte sau după o masă.
Nu deschideți și nu zdrobiți capsula (vezi pct. 5).

Doza recomandată este de patru capsule pe zi (ceea ce înseamnă o doză totală de 400 mg nintedanib pe zi). Nu luați o doză mai mare.

Această doză zilnică trebuie divizată în două doze de câte două capsule la intervale de aproximativ 12 ore, de exemplu două capsule dimineața și două capsule seara. Aceste două doze trebuie luate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Administrarea medicamentului în acest mod asigură prezența unei cantități constante de nintedanib în organism.

Scăderea dozei
Dacă nu puteți tolera doza recomandată de 400 mg pe zi din cauza reacțiilor adverse (vezi pct. 4), este posibil ca medicul să reducă doza zilnică de Vargatef. Nu scădeți doza sau nu opriți tratamentul fără a vă consulta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Este posibil ca medicul să vă scadă doza recomandată la 300 mg pe zi (două capsule de 150 mg). În acest caz, medicul va prescrie Vargatef 150 mg capsule moi pentru tratamentul dumneavoastră.

Dacă este necesar, este posibil ca medicul să vă scadă și mai mult doza zilnică la 200 mg pe zi (două capsule de 100 mg). Dacă se întâmplă acest lucru, medicul dumneavoastră vă va prescrie capsula de concentrație adecvată.

În ambele cazuri, trebuie să luați o capsulă de concentrație adecvată de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore, împreună cu alimente (de exemplu dimineața și seara), la aproximativ aceeași oră.

În cazul în care medicul dumneavoastră v-a oprit chimioterapia cu docetaxel, trebuie să continuați să luați Vargatef de două ori pe zi.

Dacă luați mai mult Vargatef decât trebuie
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Vargatef
Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză de Vargatef conform planificării, la următoarea oră programată și în doza recomandată de medicul dumneavoastră sau de farmacist.

Dacă încetați să luați Vargatef
Nu încetați să luați Vargatef înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât v-a fost prescris de către medic. Dacă nu luați acest medicament așa cum v-a fost prescris de către medic, este posibil ca acest tratament citostatic să nu acționeze în mod adecvat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este necesar să acordați atenție deosebită următoarelor reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Vargatef:

- ***Diaree*** *(foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

Diareea poate duce la pierderi de lichide și săruri importante (electroliți, cum este sodiul sau potasiul) din organism. La primele semne de diaree beți multe lichide și adresați-vă imediat medicului. Începeți tratamentul antidiareic adecvat, de exemplu cu loperamidă, cât mai curând posibil după ce v-ați adresat medicului dumneavoastră.

- ***Neutropenie febrilă*** *și* ***sepsis*** *(frecventă, poate afecta până la 1 din 10 persoane)*

Tratamentul cu Vargatef poate duce la o scădere a numărului unui tip de globule albe sangvine

(*neutropenie*), importante pentru reacția organismului împotriva infecțiilor bacteriene sau fungice. Ca o consecință a neutropeniei, pot apărea febră (*neutropenie febrilă*) și infecție a sângelui (*sepsis*). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți febră, frisoane, respirație rapidă sau bătăi rapide ale inimii.
În timpul tratamentului cu Vargatef, medicul dumneavoastră va monitoriza periodic celulele sangvine și vă va examina în vederea detectării semnelor de infecție, cum sunt inflamație, febră sau oboseală.

În timpul tratamentului cu acest medicament s-au observat următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Diaree – vezi mai sus
- Senzații de durere, amorțeală și/sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare (*neuropatie periferică*)
- Senzație de rău (*greață*)
- Vărsături (*vomă*)
- Durere la nivelul stomacului (abdomenului)
- Sângerare
- Scădere a numărului de globule albe sangvine (*neutropenie*)
- Inflamație a mucoasei care căptușește tractul digestiv, incluzând apariția de răni și ulcere la nivelul gurii (*mucozită, incluzând stomatită*)
- Erupții trecătoare la nivelul pielii
- Poftă de mâncare scăzută
- Dezechilibru electrolitic
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină serică) în sânge, așa cum rezultă din analizele de sânge
- Cădere a părului (alopecie)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Otrăvire a sângelui (*sepsis*) – vezi mai sus
- Scădere a numărului de globule albe sangvine asociată cu febră (*neutropenie febrilă*)
- Cheaguri de sânge în vene (*tromboembolie venoasă)*, în special la nivelul picioarelor (simptomele includ durere, înroșire, umflare și senzație de căldură la nivelul unui membru), care se pot deplasa prin vasele de sânge, ajungând în plămâni și cauzând dureri în piept și dificultăți la respirație (dacă observați vreunul dintre aceste simptome, solicitați imediat asistență medicală)
- Tensiune arterială mare (*hipertensiune arterială*)
- Pierdere de lichide (*deshidratare*)
- Abcese
- Număr scăzut de trombocite (*trombocitopenie*)
- Icter (*hiperbilirubinemie*)
- Creștere a valorilor unei enzime a ficatului (gama-glutamiltransferaza) în sânge, așa cum rezultă din analizele de sânge
- Scădere în greutate
- Mâncărime
- Durere de cap
- Cantitate crescută de proteine în urină (*proteinurie*)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Apariția unor perforații la nivelul peretelui intestinal (*perforație gastro-intestinală*)
- Probleme grave la ficat
- Inflamație a pancreasului (*pancreatită*)
- Infarct miocardic
- Blocaj renal

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- Inflamație a intestinului gros
- Lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră)
- O afecțiune a creierului cu simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vargatef

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, ambalaj și blistere. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că blisterul care conține capsulele este deschis sau o capsulă este ruptă.
În cazul în care mâinile dumneavoastră intră în contact cu conținutul capsulei, spălați-vă imediat mâinile cu apă din abundență (vezi pct. 3).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vargatef
- Substanța activă este nintedanib. Fiecare capsulă moale conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat).

Excipienții sunt:

Conținutul capsulei:	Trigliceride cu lanț mediu, grăsimi solide, lecitină din soia (E322)
Învelișul capsulei:	Gelatină, glicerol (85%), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), oxid galben de fier (E172)

Cum arată Vargatef și conținutul ambalajului
Vargatef 100 mg capsule moi (capsule) se prezintă sub formă de capsule de culoarea piersicii, opace, alungite (cu dimensiunea de aproximativ 16 x 6 mm), marcate pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu numărul „100”.

Sunt disponibile trei mărimi de ambalaj al Vargatef 100 mg capsule moi:
- O cutie conține 60 capsule (6 blistere din aluminiu cu câte 10 capsule fiecare).
- O cutie conține 120 capsule (12 blistere din aluminiu cu câte 10 capsule fiecare).
- Un ambalaj multiplu conține 120 capsule (2 cutii cu câte 60 capsule fiecare, ambalate împreună în folie).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj al Vargatef 100 mg capsule moi să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel.: +40 21 302 28 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informații pentru pacient

Vargatef 150 mg capsule moi
nintedanib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vargatef și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vargatef
3. Cum să luați Vargatef
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vargatef
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vargatef și pentru ce se utilizează

Vargatef capsule conține substanța activă nintedanib. Nintedanib blochează activitatea unui grup de proteine implicate în dezvoltarea unor vase sangvine noi, care le sunt necesare celulelor canceroase pentru a le furniza elemente nutritive și oxigen. Prin blocarea activității acestor proteine, nintedanib poate ajuta la inhibarea dezvoltării și răspândirii cancerului.

Acest medicament este utilizat în asociere cu un alt medicament citostatic (docetaxel) pentru tratamentul unui cancer la nivelul plămânului, numit neoplasm pulmonar non-microcelular (NPNM). Acest medicament este destinat pacienților adulți care au un anumit tip de NPNM („*adenocarcinom*”) și cărora li s-a administrat deja un tratament cu un alt medicament pentru tratamentul acestui tip de cancer, dar la care tumora a reînceput să se dezvolte.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Vargatef

Nu luați Vargatef
- dacă sunteți alergic la nintedanib, la arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul, probleme de sângerare, în special sângerare recentă la nivelul plămânului
- dacă aveți sau ați avut probleme la nivelul rinichilor sau dacă vi s-a detectat o cantitate crescută de proteine în urină
- dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui (cum sunt warfarina, fenprocumona, heparina sau acidul acetilsalicilic) pentru prevenirea coagulării sângelui. Tratamentul cu Vargatef poate duce la un risc mai mare de sângerare
- dacă vi s-a efectuat recent sau sunteți programat pentru a vi se efectua o intervenție chirurgicală. Nintedanib poate afecta modul în care se vindecă plăgile. De aceea, tratamentul cu Vargatef va fi de obicei întrerupt dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul

dumneavoastră va decide când este necesar să reluați tratamentul cu acest medicament
- dacă aveți un cancer care s-a răspândit la creier
- dacă aveți tensiune arterială mare
- dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge

Pe baza acestor informații, este posibil ca medicul să vă efectueze unele analize de sânge, de exemplu pentru a verifica funcția ficatului și pentru a determina cât de repede se poate coagula sângele dumneavoastră. Medicul va discuta despre rezultatele acestor analize cu dumneavoastră și va decide dacă vi se poate administra Vargatef.

Informați-vă imediat medicul în timp ce luați acest medicament
- dacă aveți diaree. Tratamentul diareii de la primele semne este important (vezi pct. 4)
- dacă aveți vărsături sau aveți senzație de rău (greață)
- dacă aveți simptome inexplicabile, de exemplu îngălbenirea pielii sau a albului ochiului (icter), urină de culoare închisă sau maro (de culoarea ceaiului), durere în partea dreaptă de sus a zonei stomacului (abdomen), sângerare sau învinețire mai rapidă decât de obicei sau senzație de oboseală. Acestea pot fi simptomele unor probleme grave ale ficatului
- dacă prezentați febră, frisoane, respirație rapidă sau bătăi rapide ale inimii. Acestea pot reprezenta semne ale unei infecții sau ale unei infecții a sângelui (sepsis) (vezi pct. 4)
- dacă prezentați durere severă la nivelul stomacului, febră, frisoane, senzație de greață, vărsături, rigiditate a abdomenului sau balonare, deoarece acestea ar putea fi simptomele unei perforații la nivelul peretelui intestinului („perforație gastro-intestinală”)
- dacă manifestați ulterior o combinație a unora dintre simptomele următoare sau aveți toate aceste simptome: durere sau crampe abdominale bruște și severe, sânge roșu în scaun, diaree sau constipație, greață și vărsături, întrucât acestea pot constitui simptome ale unei inflamații la nivelul intestinului cauzate de reducerea fluxului de sânge („colită ischemică”)
- dacă prezentați durere, umflare, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru sau dacă prezentați dureri în piept și dificultăți la respirație, deoarece acestea ar putea fi simptome ale prezenței unui cheag de sânge într-o venă
- dacă aveți o sângerare majoră
- dacă prezentați presiune sau durere la nivelul pieptului, de obicei în partea stângă a corpului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului sau brațului, o bătaie rapidă a inimii, respirație dificilă, greață, vărsături, deoarece acestea pot fi simptomele unui infarct miocardic
- dacă manifestați simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni la nivelul creierului numite sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)
- dacă orice posibilă reacție adversă (vezi pct. 4) devine gravă

Copii și adolescenți
Acest medicament nu a fost studiat la copii și adolescenți pentru tratarea unui tip de cancer la plămâni (NPNM) și, prin urmare, nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vargatef împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau medicamente obținute fără prescripție medicală.

Acest medicament poate interacționa cu anumite medicamente. Următoarele medicamente pot crește concentrațiile plasmatice de nintedanib, substanța activă din Vargatef, și prin urmare pot mări riscul de reacții adverse (vezi pct. 4):
- Ketoconazol (utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- Eritromicină (utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)

Următoarele medicamente pot scădea concentrațiile plasmatice de nintedanib și, prin urmare, pot duce la o scădere a eficacității Vargatef:
- Rifampicină (un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei)
- Carbamazepină, fenitoină (utilizate pentru tratamentul convulsiilor)
- Sunătoare (un medicament pe bază de plante medicinale pentru tratamentul depresiei)

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina
Nu luați acest medicament în timpul sarcinii, deoarece poate avea efecte dăunătoare asupra fătului și poate provoca malformații congenitale.

Contracepția
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă foarte eficace pentru a preveni o sarcină atunci când încep să ia Vargatef, în timpul tratamentului cu Vargatef și timp de cel puțin 3 luni de la încetarea tratamentului.
- Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre măsurile contraceptive cele mai adecvate pentru dumneavoastră.
- Vărsăturile și/sau diareea sau alte afecțiuni gastro-intestinale pot afecta absorbția contraceptivelor hormonale orale, de exemplu a pilulelor anticoncepționale, și pot reduce eficacitatea acestora. Prin urmare, dacă prezentați aceste afecțiuni, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre o metodă contraceptivă alternativă mai adecvată.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă în timpul tratamentului cu Vargatef.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă medicamentul se excretă în laptele uman și dacă poate avea efecte dăunătoare asupra unui sugar. Prin urmare, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Vargatef.

Fertilitatea
Nu a fost studiat efectul acestui medicament asupra fertilității la om.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Vargatef poate avea influență mică asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

Vargatef conține soia
Capsulele conțin lecitină din soia. Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

3. Cum să luați Vargatef

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu luați Vargatef în aceeași zi în care vi se administrează chimioterapie cu docetaxel.

Înghițiți capsulele întregi cu apă și nu le mestecați. Se recomandă să luați capsula cu alimente, de exemplu în timpul mesei sau imediat înainte sau după o masă.
Nu deschideți și nu zdrobiți capsula (vezi pct. 5).

Doza recomandată este de două capsule pe zi (ceea ce înseamnă o doză totală de 300 mg nintedanib pe zi). Nu luați o doză mai mare.

Această doză zilnică trebuie divizată în două doze de câte o capsulă la intervale de aproximativ 12 ore, de exemplu o capsulă dimineața și o capsulă seara. Cele două doze trebuie luate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Administrarea medicamentului în acest mod asigură prezența unei cantități constante de nintedanib în organism.

Scăderea dozei
Dacă nu puteți tolera doza recomandată de 300 mg pe zi din cauza reacțiilor adverse (vezi pct. 4), este posibil ca medicul să scadă doza zilnică recomandată de Vargatef la 200 mg pe zi (două capsule de 100 mg). În acest caz, medicul va prescrie Vargatef 100 mg capsule moi pentru tratamentul dumneavoastră.
Trebuie să luați o capsulă de această concentrație de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore, împreună cu alimente (de exemplu dimineața și seara), la aproximativ aceeași oră.

Nu scădeți doza sau nu opriți tratamentul fără a vă consulta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

În cazul în care medicul dumneavoastră v-a oprit chimioterapia cu docetaxel, trebuie să continuați să luați Vargatef de două ori pe zi.

Dacă luați mai mult Vargatef decât trebuie
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Vargatef
Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză de Vargatef conform planificării, la următoarea oră programată și în doza recomandată de medicul dumneavoastră sau de farmacist.

Dacă încetați să luați Vargatef
Nu încetați să luați Vargatef înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât v-a fost prescris de către medic. Dacă nu luați acest medicament așa cum v-a fost prescris de către medic, este posibil ca acest tratament citostatic să nu acționeze în mod adecvat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este necesar să acordați atenție deosebită următoarelor reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Vargatef:

- ***Diaree*** *(foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

Diareea poate duce la pierderi de lichide și săruri importante (electroliți, cum este sodiul sau potasiul) din organism. La primele semne de diaree beți multe lichide și adresați-vă imediat medicului. Începeți tratamentul antidiareic adecvat, de exemplu cu loperamidă, cât mai curând posibil după ce v-ați adresat medicului dumneavoastră.

- ***Neutropenie febrilă*** *și* ***sepsis*** *(frecventă, poate afecta până la 1 din 10 persoane)*

Tratamentul cu Vargatef poate duce la o scădere a numărului unui tip de globule albe sangvine (*neutropenie*), importante pentru reacția organismului împotriva infecțiilor bacteriene sau fungice. Ca o consecință a neutropeniei, pot apărea febră (*neutropenie febrilă*) și infecție a sângelui (*sepsis*). Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți febră, frisoane, respirație rapidă sau bătăi rapide ale inimii.
În timpul tratamentului cu Vargatef, medicul dumneavoastră va monitoriza periodic celulele sangvine

și vă va examina în vederea detectării semnelor de infecție, cum sunt inflamație, febră sau oboseală.

În timpul tratamentului cu acest medicament s-au observat următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Diaree – vezi mai sus
- Senzații de durere, amorțeală și/sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare (*neuropatie periferică*)
- Senzație de rău (*greață*)
- Vărsături (*vomă*)
- Durere la nivelul stomacului (abdomenului)
- Sângerare
- Scădere a numărului de globule albe sangvine (*neutropenie*)
- Inflamație a mucoasei care căptușește tractul digestiv, incluzând apariția de răni și ulcere la nivelul gurii (*mucozită, incluzând stomatită*)
- Erupții trecătoare la nivelul pielii
- Poftă de mâncare scăzută
- Dezechilibru electrolitic
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină serică) în sânge, așa cum rezultă din analizele de sânge
- Cădere a părului (alopecie)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Otrăvire a sângelui (*sepsis*) – vezi mai sus
- Scădere a numărului de globule albe sangvine asociată cu febră (*neutropenie febrilă*)
- Cheaguri de sânge în vene (*tromboembolie venoasă)*, în special la nivelul picioarelor (simptomele includ durere, înroșire, umflare și senzație de căldură la nivelul unui membru), care se pot deplasa prin vasele de sânge, ajungând în plămâni și cauzând dureri în piept și dificultăți la respirație (dacă observați vreunul dintre aceste simptome, solicitați imediat asistență medicală)
- Tensiune arterială mare (*hipertensiune arterială*)
- Pierdere de lichide (*deshidratare*)
- Abcese
- Număr scăzut de trombocite (*trombocitopenie*)
- Icter (*hiperbilirubinemie*)
- Creștere a valorilor unei enzime a ficatului (gama-glutamiltransferaza) în sânge, așa cum rezultă din analizele de sânge
- Scădere în greutate
- Mâncărime
- Durere de cap
- Cantitate crescută de proteine în urină (*proteinurie*)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Apariția unor perforații la nivelul peretelui intestinal (*perforație gastro-intestinală*)
- Probleme grave la ficat
- Inflamație a pancreasului (*pancreatită*)
- Infarct miocardic
- Blocaj renal

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
- Inflamație a intestinului gros
- Lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră)
- O afecțiune a creierului cu simptome precum durere de cap, modificări ale vederii, confuzie, criză convulsivă sau alte afectări neurologice, de exemplu slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, cu sau fără tensiune arterială crescută (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vargatef

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blistere. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că blisterul care conține capsulele este deschis sau o capsulă este ruptă.
În cazul în care mâinile dumneavoastră intră în contact cu conținutul capsulei, spălați-vă imediat mâinile cu apă din abundență (vezi pct. 3).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vargatef
- Substanța activă este nintedanib. Fiecare capsulă moale conține nintedanib 150 mg (sub formă de esilat).

Excipienții sunt:

Conținutul capsulei:	Trigliceride cu lanț mediu, grăsimi solide, lecitină din soia (E322)
Învelișul capsulei:	Gelatină, glicerol (85%), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), oxid galben de fier (E172)

Cum arată Vargatef și conținutul ambalajului
Vargatef 150 mg capsule moi (capsule) se prezintă sub formă de capsule de culoare maro, opace, alungite (cu dimensiunea de aproximativ 18 x 7 mm), marcate pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu numărul „150”.

O cutie conține 60 capsule (6 blistere din aluminiu cu câte 10 capsule fiecare).

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel.: +40 21 302 28 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.