

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly

Každá mäkká kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 1,2 mg sójového lecitínu.

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly

Každá mäkká kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 1,8 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly

Pozdĺžne mäkké želatínové kapsuly broskyňovej farby (veľkosti pribl. 16 x 6 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „100“.

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly

Pozdĺžne mäkké želatínové kapsuly hnedej farby (veľkosti pribl. 18 x 7 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vargatef je indikovaný v kombinácii s docetaxelom na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým, metastatickým alebo lokálne rekurentným nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) s histológiou adenokarcinómu po prvolíniovej chemoterapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Vargatef má iniciovať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti v používaní protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denne, podávaná s odstupom približne 12 hodín, v 2. až 21. deň štandardného 21-dňového liečebného cyklu docetaxelom.

Vargatef sa nesmie užívať v rovnaký deň ako sa podáva chemoterapeutikum docetaxel (= 1. deň). Ak sa dávka nintedanibu vynechá, podávanie sa má obnoviť v ďalšom plánovanom termíne v odporúčanej dávke. Individuálne denné dávky nintedanibu sa ani na účely nahradenia zmeškaných dávok nesmú zvyšovať na viac ako odporúčanú dávku. Maximálna odporúčaná denná dávka 400 mg sa nesmie prekračovať.

Pacienti môžu pokračovať v liečbe nintedanibom po ukončení užívania docetaxelu, pokiaľ sa bude pozorovať klinický prínos alebo pokiaľ nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Dávkovanie, spôsoby podávania a úpravy dávky docetaxelu si pozrite v príslušných informáciách pre docetaxel.

Úpravy dávky

Počiatočným opatrením pre manažment nežiaducich reakcií (pozri tabuľku 1 a 2) má byť dočasné prerušenie liečby nintedanibom, až kým nedôjde k zlepšeniu špecifickej nežiaducej reakcie na úroveň, ktorá umožní pokračovať v liečbe (na 1. stupeň alebo východiskovú úroveň).

Liečba nintedanibom sa môže obnoviť v zníženej dávke. Odporúčajú sa úpravy dávky v 100 mg krokoch denne (t. j. zníženie o 50 mg na jednu dávku) podľa individuálnej bezpečnosti a tolerovateľnosti tak, ako ich uvádzajú tabuľka 1 a tabuľka 2.

V prípade ďalšieho pretrvávania nežiaducej(-ich) reakcie(-í), t. j. ak pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denne, sa má liečba liekom Vargatef natrvalo ukončiť. V prípade špecifických zvýšených hodnôt aspartátaminotransferázy (AST)/alanínaminotransferázy (ALT) na hodnotu > 3 x hornej hranice normálu (ULN) v spojení so zvýšením celkového bilirubínu na hodnotu ≥ 2 x ULN a alkalickéj fosfatázy (ALP) < 2 x ULN (pozri tabuľku 2) sa má liečba liekom Vargatef prerušiť. Pokiaľ nebola stanovená alternatívna príčina, užívanie lieku Vargatef sa má natrvalo ukončiť (pozri tiež časť 4.4).

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky lieku Vargatef (nintedanib) v prípade diarey, vracania a iných nehematologických alebo hematologických nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia podľa CTCAE*	Úprava dávky
Hnačka závažnosti ≥ 2 . stupňa dlhšie ako 7 po sebe nasledujúcich dní napriek protihnačkovej liečbe ALEBO Hnačka závažnosti ≥ 3 . stupňa napriek protihnačkovej liečbe	Po dočasnom prerušení liečby a návratu na 1. stupeň alebo východiskovú úroveň, zníženie dávky z 200 mg dvakrát denne na 150 mg dvakrát denne a - ak sa považuje 2. zníženie dávky za potrebné - zo 150 mg dvakrát denne na 100 mg dvakrát denne.
Vracanie závažnosti ≥ 2 . stupňa A/ALEBO Nevôľnosť ≥ 3 . stupňa napriek antiemetickovej liečbe	
Iná nehematologická alebo hematologická nežiaduca reakcia s intenzitou ≥ 3 . stupňa	

* CTCAE: Bežné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Tabuľka 2: Odporúčané úpravy dávky lieku Vargatef (nintedanib) v prípade zvýšenia AST a/alebo ALT a bilirubínu

Zvýšenie hodnôt AST / ALT a bilirubínu	Úprava dávky
Zvýšenie hodnôt AST a/alebo ALT na úroveň > 2,5 x ULN v spojení so zvýšenou hodnotou celkového bilirubínu na úroveň \geq 1,5 x ULN ALEBO Zvýšenie hodnôt AST a/alebo ALT na úroveň > 5 x ULN	Po prerušení liečby a obnovení hodnôt transaminázy na úroveň \leq 2,5 x ULN v spojení s bilirubínom na normálnej úrovni, zníženie dávky z úrovne 200 mg dvakrát denne na úroveň 150 mg dvakrát denne a - ak sa 2. zníženie dávky považuje za potrebné - zo 150 mg dvakrát denne na 100 mg dvakrát denne.
Zvýšenie hodnôt AST a/alebo ALT na > 3 x ULN v spojení so zvýšením celkového bilirubínu na úroveň > 2 x ULN a ALP < 2 x ULN	Pokiaľ nebola určená alternatívna príčina, užívanie lieku Vargatef sa má natrvalo ukončiť.

AST: aspartátaminotransferáza; ALT: alanínaminotransferáza

ALP: alkalická fosfatáza ULN: horná hranica normálu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Vargatef u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené.

Starší pacienti (\geq 65 rokov)

U starších pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku.

V pivotnom skúšaní 1199.13, 85 pacientov (12,9 % pacientov s histológiou adenokarcinómu) vo veku \geq 70 rokov (medián veku: 72 rokov, rozpätie: 70 až 80 rokov) (pozri časť 5.1).

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava počiatočnej dávky (pozri časť 5.2).

Rasa a telesná hmotnosť

Na základe populačných farmakokinetických (PK) analýz nie sú *a priori* potrebné žiadne úpravy dávky lieku Vargatef (pozri časť 5.2). Bezpečnostné údaje o pacientoch čiernej pleti a Afroameričanoch sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Obličkami sa vylučuje menej ako 1 % jednorazovej dávky nintedanibu (pozri časť 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava počiatočnej dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min klirensu kreatinínu) sa bezpečnosť, účinnosť ani farmakokinetika nintedanibu neskúmala.

Porucha funkcie pečene

Nintedanib sa predominantne vylučuje žľou/stolicou (> 90 %). Expozícia sa zvyšuje u pacientov s poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A, Child-Pugh B; pozri časť 5.2). Podľa klinických údajov nie je u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) potrebná úprava počiatočnej dávky. Obmedzené údaje o bezpečnosti dostupné od 9 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) nie sú postačujúce na opis tejto populácie. Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetické vlastnosti nintedanibu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) neboli skúmané. Liečba pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) a ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) liekom Vargatef sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Kapsuly Vargatef sa musia užívať perorálne, najlepšie s jedlom, prehĺtať zapíjané vodou v celku a nesmú sa žuť. Kapsula sa nemá otvárať ani drviť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na nintedanib, na arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Hnačka bola najčastejšie hlásenou gastrointestinálnou nežiaducou reakciou a javila sa byť v dočasnom časovom vzťahu s podaním docetaxelu (pozri časť 4.8). V klinickej štúdií LUME-Lung 1 (pozri časť 5.1) trpela väčšina pacientov slabou až stredne silnou hnačkou. V období po uvedení na trh boli pre nintedanib hlásené závažné prípady diarey vedúce k dehydratácii a poruchám elektrolytovej rovnováhy. Liečba hnačky musí byť zahájená pri prvých príznakoch poskytnutím dostatočnej hydratácie a podaním antidiaríí, napríklad loperamidu, a môže si vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Vargatef (pozri časť 4.2).

Často hlásenými nežiaducimi reakciami gastrointestinálneho traktu boli nevoľnosť a vracanie, zväčša miernej až strednej intenzity (pozri časť 4.8). Napriek náležitej podpornej starostlivosti sa môže vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Vargatef (pozri časť 4.2). K podpornej starostlivosti pri nevoľnosti a vracaní môžu patriť lieky s antiemetickými vlastnosťami, napr. glukokortikoidy, antihistaminiká alebo antagonisti 5-HT₃ receptora a adekvátna hydratácia.

V prípade dehydratácie sa vyžaduje podanie elektrolytov a tekutín. Ak sa vyskytnú relevantné nežiaduce udalosti gastrointestinálneho traktu, treba monitorovať plazmatické hladiny elektrolytov. Môže sa vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Vargatef (pozri časť 4.2).

Neutropénia a sepsa

U pacientov liečených kombinovanou liečbou lieku Vargatef s docetaxelom bola pozorovaná vyššia frekvencia neutropénie CTCAE stupňa ≥ 3 v porovnaní s liečbou samotným docetaxelom. Boli pozorované následné komplikácie ako sepsa alebo febrilná neutropénia (vrátane smrteľných prípadov).

Počas liečby sa má monitorovať krvný obraz, hlavne počas kombinovanej liečby s docetaxelom. U pacientov, ktorým je podávaná kombinovaná liečba nintedanibu s docetaxelom, sa má na začiatku každého liečebného cyklu, pri dolnej hranici (nadir) a podľa klinickej indikácie po podaní posledného kombinovaného cyklu vykonávať časté monitorovanie úplného krvného obrazu.

Funkcia pečene

Na základe zvýšenej expozície môže byť riziko výskytu nežiaducich udalostí vyššie u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A, pozri časti 4.2 a 5.2). Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti u 9 pacientov s hepatocelulárnym karcinómom a so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovaným ako Child-Pugh B. I keď u týchto pacientov neboli hlásené žiadne neočakávané nálezy týkajúce sa bezpečnosti, údaje nie sú dostatočné, aby podporili odporúčanie liečby u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Účinnosť nintedanibu nebola skúmaná u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B). Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetické vlastnosti nintedanibu neboli skúmané u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C). Liečba liekom Vargatef sa u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča (pozri časť 4.2).

Počas liečby nintedanibom boli pozorované prípady poškodenia pečene vyvolané liekom vrátane ťažkého poškodenia pečene so smrteľným následkom. Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (ALT, AST, ALP, gama-glutamyltransferáza (GGT)) a bilirubínu bolo vo väčšine prípadov po znížení alebo prerušení dávky reverzibilné.

Pred začatím kombinovanej liečby liekom Vargatef s docetaxelom sa majú zistiť hladiny transaminázy, ALP a bilirubínu. Hodnoty sa majú monitorovať podľa klinických indikácií alebo opakovane počas liečby, t. j. v kombinovanej fáze s docetaxelom na začiatku každého liečebného cyklu a mesačne v prípade, že sa pokračuje v monoterapii liekom Vargatef po ukončení užívania docetaxelu.

Ak dôjde k nameraniu relevantných zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov, môže sa vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Vargatef (pozri časť 4.2). Treba preskúmať alternatívne príčiny zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov a podľa potreby uskutočniť príslušné kroky. V prípade špecifických zmien pečeňových hodnôt (AST/ALT > 3 x ULN; celkový bilirubín \geq 2 x ULN a ALP < 2 x ULN) sa má liečba liekom Vargatef prerušiť. Pokiaľ nebola stanovená alternatívna príčina, užívanie lieku Vargatef sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 65 kg), ázijskí pacienti a pacientky majú vyššie riziko zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov. Expozícia nintedanibu sa lineárne zvyšovala s vekom pacienta, čo môže takisto spôsobovať vyššie riziko vzniku zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov (pozri časť 5.2). Odporúča sa, aby pacienti s týmito rizikovými faktormi boli intenzívne monitorovaní.

Funkcia obličiek

Pri použití nintedanibu boli hlásené prípady poruchy funkcie/zlyhania obličiek, ktoré mali v niektorých prípadoch smrteľné následky (pozri časť 4.8).

Pacienti sa majú počas liečby nintedanibom sledovať, pričom osobitnú pozornosť treba venovať pacientom s rizikovými faktormi poruchy funkcie/zlyhania obličiek. V prípade poruchy funkcie/zlyhania obličiek sa má zväziť úprava liečby (pozri časť 4.2 „Úpravy dávky“).

Hemorágia

Inhibícia VEGFR sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania. V klinickej štúdií (LUME-Lung 1; pozri časť 5.1) lieku Vargatef bola frekvencia krvácania v oboch liečebných ramenách porovnateľná (pozri časť 4.8). Najčastejšiu udalosť krvácania predstavovala mierna až stredne závažná epistaxa. Väčšina udalostí krvácania končiacich smrťou súvisela s tumorom. Neexistovali žiadne nerovnováhy krvácania v respiračnom trakte alebo smrteľného krvácania a nebolo hlásené žiadne intracerebrálne krvácanie.

Z klinických štúdií boli vylúčení pacienti s nedávnym krvácaním do pľúc (> 2,5 ml červenej krvi), ako aj pacienti s centrálnou lokalizovanými tumorami s rádiograficky dokázanou lokálnou inváziou hlavných krvných ciev alebo rádiograficky dokázanými kavitárnymi alebo nekrotickými tumorami. Preto sa liečba týchto pacientov liekom Vargatef neodporúča.

V období po uvedení na trh boli hlásené nezávažné a závažné udalosti s krvácaním, z ktorých niektoré boli smrteľné, vrátane pacientov s liečbou alebo bez liečby antikoagulantami alebo inými liekmi, ktoré by mohli spôsobiť krvácanie (pozri tiež časť „Terapeutická antikoagulácia“ uvedenú nižšie s údajmi z klinických skúšaní). V prípade krvácania sa má na základe klinického posúdenia zväziť úprava dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2). Udalosti s krvácaním po uvedení na trh zahŕňajú okrem iného gastrointestinálny, dýchací a centrálny nervový orgánový systém, pričom najčastejší je dýchací systém.

Terapeutická antikoagulácia

O pacientoch s dedičnou predispozíciou na krvácanie alebo o pacientoch, ktorým je podávaná liečba plnou dávkou antikoagulantov pred začatím liečby liekom Vargatef, nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických skúšaní (pozri časť „Hemorágia“ uvedenú vyššie s informáciami o skúsenostiach po uvedení na trh). U pacientov, ktorým je podávaná dlhodobá nízkodávková liečba heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou alebo kyselinou acetylsalicylovou, neboli pozorované žiadne zvýšenia frekvencie krvácania. Pacienti, u ktorých sa počas liečby vyvinuli tromboembolické udalosti a ktorí potrebovali liečbu antikoagulantami, smeli pokračovať v liečbe liekom Vargatef, pričom zvýšená frekvencia udalostí krvácania sa nepreukázala. Pacientov, ktorí súbežne užívajú antikoagulant ako warfarín alebo fenpropumón, je nutné pravidelne monitorovať z hľadiska zmien protrombínového času, medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) a epizód klinického krvácania.

Mozgová metastáza

Stabilná mozgová metastáza

U pacientov, ktorí dostali adekvátnu predchádzajúcu liečbu na mozgové metastázy stabilné po dobu \geq 4 týždňov pred začiatkom liečby liekom Vargatef, nebolo pozorované žiadne zvýšenie frekvencie

cerebrálneho krvácania. Takýchto pacientov je však nutné intenzívne monitorovať z hľadiska znakov a príznakov cerebrálneho krvácania.

Aktívna mozgová metastáza

Pacienti s aktívnymi mozgovými metastázami boli z klinických štúdií vylúčení a liečba liekom Vargatef sa pre nich neodporúča.

Venóznym tromboembolizmus

Pacienti liečení liekom Vargatef majú zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu, vrátane pľúcnej embólie a hlbokaj venózne trombózy. Takýchto pacientov je nutné intenzívne monitorovať z hľadiska tromboembolických udalostí. Opatrnosť je potrebná najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi vzniku tromboembolických udalostí. Užívanie lieku Vargatef sa má ukončiť u pacientov s venóznymi tromboembolickými reakciami ohrozujúcimi život.

Arteriálne tromboembolické udalosti

Frekvencia arteriálnych tromboembolických udalostí bola v oboch ramenách liečby v 3. fáze skúšania 1199.13 (LUME-Lung 1) porovnateľná. Z tohto skúšania boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktom myokardu alebo nedávnou mozgovou príhodou v anamnéze. U pacientov s idiopatickou pulmonálnou fibrózou (IPF) liečených monoterapiou nintedanibom však bola pozorovaná zvýšená frekvencia arteriálnych tromboembolických udalostí. Pri liečbe pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom, vrátane známeho ochorenia koronárnych artérií, postupujte opatrne. U pacientov, u ktorých sa vyvinú znaky alebo príznaky akútnej ischemie myokardu, treba zvážiť prerušenie liečby.

Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby liekom Vargatef je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

Perforácie gastrointestinálneho traktu a ischemická kolitída

V klinickom skúšaní bola frekvencia perforácií gastrointestinálneho traktu v ramenách liečby porovnateľná. Pacienti liečení liekom Vargatef však môžu mať na základe mechanizmu účinku zvýšené riziko perforácií gastrointestinálneho traktu. V období po uvedení lieku na trh boli pre nintedanib hlásené prípady perforácií gastrointestinálneho traktu a ischemickej kolitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné. Pri liečbe pacientov s predchádzajúcim chirurgickým zákrokom v brušnej oblasti alebo nedávnou perforáciou dutého orgánu v anamnéze treba byť obzvlášť opatrný. Užívanie lieku Vargatef sa má preto začať až po uplynutí minimálne 4 týždňov po veľkom chirurgickom zákroku. Terapia liekom Vargatef sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie perforácia gastrointestinálneho traktu. U pacientov, u ktorých sa vyvinie ischemická kolitída, sa má užívanie lieku Vargatef prerušiť a vo výnimočných prípadoch sa liečba liekom Vargatef môže znovu začať po úplnom vymiznutí ischemickej kolitídy a dôkladnom vyhodnotení stavu pacienta a iných rizikových faktorov.

Proteinúria nefrotického rozsahu

Po uvedení lieku na trh bolo hlásených veľmi málo prípadov proteinúrie nefrotického rozsahu. Histologické nálezy v individuálnych prípadoch boli konzistentné s glomerulárnou mikroangiopatiou s renálnymi trombami alebo bez nich. Po vysadení lieku Vargatef sa pozorovala reverzia príznakov. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky nefrotického syndrómu, treba zvážiť prerušenie liečby.

Komplikácie hojenia rán

Vychádzajúc z mechanizmu účinku môže nintedanib komplikovať hojenie rán. V štúdií LUME-Lung 1 nebola pozorovaná zvýšená frekvencia komplikovaného hojenia rán. Žiadne skúšania zamerané na skúmanie účinku nintedanibu na hojenie rán vykonané neboli. Liečba liekom Vargatef sa má preto iniciovať alebo – v prípade perioperačného prerušenia – obnoviť na základe klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany.

Účinnok na QT interval

V programe klinickej štúdie sa pri nintedanibe nepozorovalo žiadne predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1). Keďže je známe, že niekoľko iných inhibítorov tyrozínkinázy ovplyvňuje QT interval, pri podávaní nintedanibu pacientom, u ktorých by sa mohlo vyvinúť predĺženie QTc, treba postupovať opatrne.

Alergická reakcia

Je známe, že diétne sójové produkty spôsobujú u osôb s alergiou na sóju alergické reakcie, vrátane závažnej anafylaxie. Pacienti, u ktorých je známa alergia na arašidový proteín, majú zvýšené riziko závažných reakcií na sójové preparáty.

Osobitné skupiny pacientov

V skúšaní 1199.13 (LUME-Lung 1) sa u pacientov liečených nintedanibom s docetaxelom s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg vyskytovali závažné nežiaduce udalosti častejšie než u s pacientov s hmotnosťou ≥ 50 kg. Počet pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg bol však nízky. Z tohto dôvodu sa odporúča, aby boli pacienti s hmotnosťou < 50 kg intenzívne monitorovaní.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

P-glykoproteín (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (pozri časť 5.2). V štúdií zameranej na liekové interakcie spoločné podávanie s potentným inhibítorom P-gp ketokonazolom zvýšilo expozíciu nintedanibu 1,61-násobne podľa AUC a 1,83-násobne podľa C_{max} . V štúdií liekových interakcií s potentným induktorom P-gp rifampicínom sa expozícia nintedanibu znížila na 50,3 % podľa AUC a na 60,3 % podľa C_{max} pri spoločnom podaní s rifampicínom v porovnaní so samotným nintedanibom. Potentné inhibítory P-gp (napr. ketokonazol alebo erytromycín) môžu v prípade spoločného podania s nintedanibom zvýšiť expozíciu nintedanibu. V takýchto prípadoch treba pacientov intenzívne monitorovať z hľadiska znášanlivosti nintedanibu. Manažment nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie užívania lieku, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Vargatef (pozri časť 4.2).

Potentné induktory P-gp (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môžu znižovať expozíciu nintedanibu. Spoločné podávanie s nintedanibom sa musí dôkladne zvážiť.

Cytochrómové (CYP) enzýmy

CYP dráhy sa iba v malom rozsahu podieľali na biotransformácii nintedanibu. Nintedanib a jeho metabolity, BIBF 1202 obsahujúci podiel voľnej kyseliny a jeho glukuronid BIBF 1202 glukuronid, v predklinických štúdiách neinhibovali ani neindukovali CYP enzýmy (pozri časť 5.2). Pravdepodobnosť liekových interakcií s nintedanibom na základe metabolizmu prostredníctvom CYP sa preto považuje za nízku.

Spoločné podávanie s inými liekmi

Spoločné podávanie nintedanibu s docetaxelom (75 mg/m^2) nezmenilo farmakokinetiku ani jedného lieku na relevantnú mieru.

Spoločné podávanie nintedanibu s perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami vo významnej miere nezmenilo farmakokinetické vlastnosti perorálnych hormonálnych kontraceptív (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia

Nintedanib môže u ľudí spôsobovať poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby počas liečby liekom Vargatef zabránili vzniku gravidity a aby používali vysoko účinné antikoncepčné metódy na začiatku liečby, počas liečby, ako aj minimálne 3 mesiace po užití poslednej dávky lieku Vargatef. Nintedanib významne neovplyvňuje plazmatickú expozíciu etinylestradiolu a levonorgestrelu (pozri časť 5.2). Účinnosť perorálnych hormonálnych kontraceptív môže byť znížená vracaním a/alebo hnačkou alebo inými stavmi, pri ktorých môže byť ovplyvnená absorpcia. Ženám užívajúcim perorálne hormonálne kontraceptíva, u ktorých sa vyskytnú tieto stavy, treba odporučiť, aby používali alternatívnu vysoko účinnú antikoncepčnú metódu.

Gravidita

O používaní lieku Vargatef u gravidných žien nie sú žiadne informácie, ale predklinické štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu tohto liečiva (pozri časť 5.3). Pretože nintedanib môže aj u ľudí spôsobovať poškodenie plodu, nemá sa používať počas gravidity, pokiaľ si klinický stav nevyžaduje liečbu. Aspoň pred začatím liečby liekom Vargatef treba urobiť test na graviditu. Pacientky treba poučiť o tom, aby sa v prípade, že počas liečby liekom Vargatef otehotnejú, obrátili na svojho lekára alebo lekárnik.

Ak pacientka počas užívania lieku Vargatef otehotnie, treba ju oboznámiť o potenciálnych rizikách pre plod. Treba zvážiť ukončenie liečby liekom Vargatef.

Dojčenie

Nie sú žiadne informácie o vylučovaní nintedanibu a jeho metabolitov do ľudského mlieka. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že do mlieka laktujúcich samičiek potkanov sa vylučuje malé množstvo nintedanibu a jeho metabolitov ($\leq 0,5$ % podávanej dávky). Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby liekom Vargatef ukončená.

Fertilita

Na základe predklinických skúmaní neexistuje dôkaz o zhoršení mužskej fertility (pozri časť 5.3). O potenciálnych účinkoch nintedanibu na fertilitu u žien nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa ľudí alebo zvierat.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vargatef má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, aby počas liečby liekom Vargatef boli pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnostné údaje poskytnuté v doleuvedených častiach sa zakladajú na globálnej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, pivotnej štúdii III. fázy 1199.13 (LUME-Lung 1) porovnávajúcej kombinovanú liečbu nintedanibom s docetaxelom oproti placebo s docetaxelom u pacientov s lokálne pokročilým, metastatickým alebo rekurentným NSCLC po prvolíniovej chemoterapii a na údajoch pozorovaných počas obdobia po uvedení lieku na trh. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie lieku (ADR) špecifické pre liečivo nintedanib boli hnačka, zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov (ALT a AST) a vracanie. Tabuľka 3 poskytuje súhrn nežiaducich reakcií podľa tried orgánových systémov (SOC). Informácie o manažmente vybraných nežiaducich reakcií si pozrite v časti 4.4. Informácie o vybraných nežiaducich reakciách pozorovaných v štúdii LUME-Lung 1 sú uvedené nižšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza súhrn frekvencií výskytu nežiaducich reakcií na lieky, ktoré boli hlásené v centrálnom skúšaní LUME-Lung 1 u pacientov s NSCLC s histológiou adenokarcinómu ($n = 320$) alebo vo fáze po uvedení na trh. Na klasifikáciu nežiaducich reakcií liekov podľa frekvencie sa používajú nasledujúce termíny: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1$

000 až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencie sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí zostupnej závažnosti.

Tabuľka 3: Súhrn nežiaducich reakcií lieku podľa kategórií frekvencie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100 < 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	Neznáme
Infekcie a nákazy		febrilná neutropénia, abscesy, sepsa		
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia (vrátane febrilnej neutropénie)	trombocytopénia		
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla, elektrolytová nerovnováha	dehydratácia, znížená hmotnosť		
Poruchy nervového systému	periférna neuropatia	bolesť hlavy ¹⁾		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			infarkt myokardu (pozri časť 4.4)	
Poruchy ciev	krvácanie ¹⁾ (pozri časť 4.4)	venóznym tromboembolizmus ³⁾ , hypertenzia		aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, nevoľnosť, abdominálna bolesť		perforácia ¹⁾ , pankreatitída ²⁾	kolitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie hodnoty alanínaminotransferázy (ALT), zvýšenie hodnoty aspartátaminotransferázy (AST), zvýšená hodnota alkalického fosfatázy (ALKP) v krvi	hyperbilirubinémia, zvýšenie hodnoty gama-glutamyltransferázy (GGT)	poškodenie pečene vyvolané liekom	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	mukozitída (vrátane stomatitídy), vyrážka, alopecia ¹⁾	pruritus		
Poruchy obličiek a močových ciest		proteinúria ¹⁾	zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)	

¹⁾ V klinických skúšaní nebola frekvencia zvýšená u pacientov liečených nintedanibom v kombinácii s docetaxelom v porovnaní s kombináciou placebo plus docetaxel.

²⁾ U pacientov užívajúcich nintedanib na liečbu IPF a NSCLC boli hlásené prípady pankreatitídy. Väčšina týchto prípadov sa hlásila u pacientov s indikáciou IPF.

3) Boli hlásené prípady pľúcnej embólie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hnačka

Hnačka sa vyskytla u 43,4 % (\geq stupeň 3: 6,3 %) pacientov s adenokarcinómom v ramene s nintedanibom. Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla v blízkom časovom vzťahu s podaním docetaxelu. U väčšiny pacientov hnačka vymizla po prerušení liečby, po podaní antidiaroidickej liečby a po znížení dávky nintedanibu.

Odporúčané opatrenia v prípade hnačky nájdete v časti 4.4 a úpravy dávky v časti 4.2.

Zvýšenia pečeňových enzýmov a hyperbilirubinémia

Nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou sa vyskytli u 42,8 % pacientov liečených nintedanibom. Približne jedna tretina týchto pacientov mala nežiaduce reakcie súvisiace s pečeňou so závažnosťou \geq 3. stupňa. U pacientov so zvýšenými pečeňovými parametrami bolo vhodným opatrením použitie zaužívanej schémy postupného znižovania dávky a predčasné ukončenie liečby bolo nutné iba u 2,2 % pacientov. U väčšiny pacientov boli zvýšenia pečeňových parametrov reverzibilné.

Informácie o osobitných populáciách, odporúčaných opatreniach a úpravách dávky v prípade zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov si pozrite v časti 4.4 a zvýšených hodnôt bilirubínu v časti 4.2.

Neutropénia, febrilná neutropénia a sepsa

Sepsa a febrilná neutropénia boli hlásené ako následné komplikácie neutropénie. Výskyt sepsy (1,3 %) a febrilnej neutropénie (7,5 %) bol počas liečby nintedanibom v porovnaní s ramenom s placebom zvýšený. Počas liečby je dôležité monitorovať krvný obraz pacienta, hlavne počas kombinovanej liečby s docetaxelom (pozri časť 4.4).

Krvácanie

V období po uvedení na trh boli hlásené nezávažné a závažné udalosti s krvácaním, z ktorých niektoré boli smrteľné, vrátane pacientov s liečbou alebo bez liečby antikoagulanciami alebo inými liekmi, ktoré by mohli spôsobiť krvácanie. Udalosti s krvácaním po uvedení na trh zahŕňajú okrem iného gastrointestinálny, dýchací a centrálny nervový orgánový systém, pričom najčastejší je dýchací systém (pozri tiež časť 4.4).

Perforácia

Vzhľadom na mechanizmus účinku by sa u pacientov liečených nintedanibom mohol očakávať výskyt perforácie. Frekvencia pacientov s perforáciou v gastrointestinálnom trakte však bola nízka.

Periférna neuropatia

Je tiež známe, že pri liečbe docetaxelom sa vyskytuje periférna neuropatia. Periférna neuropatia bola hlásená u 16,5 % pacientov v ramene s placebom a u 19,1 % pacientov v ramene s nintedanibom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní nintedanibom neexistuje žiadne špecifické antidotum alebo liečba. Najvyššia jednotlivá dávka nintedanibu podávaného v štúdiách I. fázy bola 450 mg raz denne. Okrem toho pri predávkovaní mali 2 pacienti dávku maximálne 600 mg dvakrát denne (b.i.d.) osem dní. Pozorované nežiaduce udalosti boli konzistentné so známym profilom bezpečnosti nintedanibu, t. j. zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov a gastrointestinálne symptómy. Obaja pacienti sa z týchto nežiaducich reakcií zotavili. V prípadoch predávkovania sa má liečba prerušiť a podľa potreby sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX09.

Mechanizmus účinku

Nintedanib je trojitý inhibítor angiokinázy, ktorý blokuje kinázovú aktivitu receptorov vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGFR 1-3), receptorov rastového faktora derivovaného z krvných doštičiek (PDGFR α a β) a receptorov fibroblastového rastového faktora (FGFR 1-3). Nintedanib sa kompetitívne viaže na ATP väzobnú kapsu pre adenosíntrifosfát (ATP) týchto receptorov a blokuje vnútrobunkové signalizovanie, ktoré je kľúčové pre proliferáciu a prežitie endoteliálnych, ako aj perivaskulárnych buniek (pericytov a vaskulárnych hladkosvalových buniek). Okrem toho sa inhibujú Fms-podobná tyrozínproteínkináza (Flt)-3, lymfocytovo špecifická tyrozínproteínkináza (Lck) a protoonkogén tyrozínproteínkináza (Src).

Farmakodynamické účinky

Angiogenéza tumoru je podstatnou vlastnosťou prispievajúcou k rastu, progresii a tvorbe metastáz tumoru a je predominantne spúšťaná uvoľnením proangiogénnych faktorov vylučovaných bunkou tumoru (t. j. VEGF a bFGF), aby pritiahla hostiteľské endoteliálne aj perivaskulárne bunky na uľahčenie zásobovania kyslíkom a živinami cez hostiteľský vaskulárny systém. V predklinických modeloch ochorenia nintedanib ako samostatný agens účinne interferoval s tvorbou a udržiavaním vaskulárneho systému tumoru, čo viedlo k následnej inhibícii rastu nádoru a k jeho stabilizácii. Konkrétne liečba nádorových xenoštepov nintedanibom viedla k rýchlej redukcii hustoty mikrociev tumoru, pokrytia cievy pericytmi a redukcii perfúzie tumoru.

Merania pomocou DCE-MRI (magnetickej rezonancie s dynamickým zobrazovaním so zvýšeným kontrastom) preukázali antiangiogénny účinok nintedanibu u ľudí. Nebol jasne závislý od dávok, ale väčšina odpovedí bola pozorovaná pri dávkach ≥ 200 mg. Logistická regresia odhalila štatisticky významný súvis antiangiogénneho účinku s expozíciou nintedanibu. Účinky v DCE-MRI boli pozorované 24-48 hodín po prvom užití lieku a po súvislej liečbe v trvaní niekoľkých týždňov pretrvávali, alebo sa dokonca zvyšovali. Nebol zistený žiadny vzájomný vzťah medzi odpoveďou v DCE-MRI a následným klinicky významným znížením veľkosti cieľovej lézie, ale odpoveď v DCE-MRI bola asociovaná so stabilizáciou ochorenia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť v 3. fáze centrálnej štúdie LUME-Lung 1

Účinnosť a bezpečnosť lieku Vargatef bola skúmaná na 1314 dospelých pacientoch s lokálne pokročilým, metastatickým alebo rekurentným NSCLC po jednej prvolíniovej chemoterapii. Výraz „lokálne rekurentný“ bol zadefinovaný ako lokálny opätovný výskyt tumoru, bez metastáz na začiatku skúšania. Do štúdie bolo zahrnutých 658 pacientov (50,1 %) s adenokarcinómom, 555 pacientov (42,2 %) so skvamocelulárnym karcinómom a 101 pacientov (7,7 %) s inými nádorovými histológiami.

Pacienti boli randomizovaní (1 : 1), pričom jednej skupine bol perorálne podávaný nintedanib v sile 200 mg dvakrát denne v kombinácii s docetaxelom intravenózne v sile 75 mg/m² každých 21 dní

(n = 655) a druhej perorálne placebo dvakrát denne v kombinácii s docetaxelom v sile 75 mg/m² každých 21 dní (n = 659). Randomizácia bola rozvrstvená podľa štatútu Východnej kooperačnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 verus 1), predbežnej liečby bevacizumabom (áno verus nie), mozgových metastáz (áno verus nie) a histológie tumoru (histológia skvamózneho *versus* neskvamózneho tumoru).

V rámci celkovej populácie a v rámci podskupín podľa histológie bola charakteristika pacientov medzi liečebnými ramenami vyvážená. V celkovej populácii bolo 72,7 % pacientov mužského pohlavia. Väčšina pacientov bola neázijského pôvodu (81,6 %), medián veku bol 60,0 rokov, východiskový výkonnostný stav ECOG bol 0 (28,6 %) alebo 1 (71,3 %), jeden pacient mal východiskový výkonnostný stav ECOG na úrovni 2. Päť celých osem percent (5,8 %) pacientov malo pri vstupe do skúšania stabilné mozgové metastázy a 3,8 % bolo po absolvovaní predchádzajúcej liečby bevacizumabom.

Štádium ochorenia bolo v čase stanovenia diagnózy určené podľa Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) v 6. vydaní alebo 7. vydaní. V celkovej populácii malo 16,0 % pacientov štádium ochorenia < IIIB/IV, 22,4 % malo štádium ochorenia IIIB a 61,6 % malo štádium ochorenia IV. 9,2 % pacientov vstúpilo do skúšania s lokálne rekurentným štádiom ochorenia ako bolo vyhodnotené na začiatku. U pacientov s nádorom s histológiou adenokarcinómu malo 15,8 % pacientov štádium ochorenia < IIIB/IV, 15,2 % malo štádium ochorenia IIIB a 69,0 % malo štádium ochorenia IV.

5,8 % pacientov s adenokarcinómom vstúpilo do skúšania s lokálne rekurentným štádiom ochorenia, ako bolo vyhodnotené na začiatku.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS) podľa vyhodnotenia nezávislým kontrolným výborom (IRC) na základe populácie so zámerom liečby (ITT -z angl. intent-to-treat) a testovania histológie. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo celkové prežívanie (OS). Ostatné výsledky účinnosti zahŕňali objektívnu odpoveď, kontrolu ochorenia, zmenu veľkosti tumoru a kvalitu života súvisiacu so zdravím.

Pridanie nintedanibu k docetaxelu viedlo k štatisticky významnému zníženiu rizika progresie alebo smrti o 21 % pre celkovú populáciu (pomer rizika (HR) 0,79; 95 % interval spoľahlivosti (CI): 0,68-0,92; p = 0,0019) podľa určenia nezávislou hodnotiacou komisiou. Tento výsledok bol potvrdený následnou analýzou PFS (HR 0,85, 95 % CI: 0,75-0,96; p = 0,0070), ktorá zahŕňala všetky udalosti zozbierané v čase konečnej analýzy celkového prežívania. Analýza celkového prežívania v celkovej populácii pacientov nedosiahla štatistický význam (HR 0,94; 95 % CI: 0,83-1,05).

Potrebné je poznamenať, že vopred naplánovaná analýza na základe histológie preukázala štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi liečebnými ramenami len v populácii s adenokarcinómom (tabuľka 4).

Ako ukazuje tabuľka 4, pridanie nintedanibu k docetaxelu viedlo k štatisticky významnému zníženiu rizika progresie alebo smrti o 23 % pre populáciu s adenokarcinómom (HR 0,77; 95 % CI: 0,62-0,96). V súlade s týmito pozorovaniami preukázali významné zlepšenia súvisiace koncové ukazovatele skúšania ako kontrola ochorenia a zmena veľkosti tumoru.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo skúšania LUME-Lung 1 pre pacientov s histológiou adenokarcinómu

	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS)* - primárna analýza		
Pacienti, n	277	285
Počet úmrtí alebo progresií, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Medián PFS [mesiace]	4,0	2,8
HR (95 % CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
p-hodnota z rozvrstveného log-rank testu**	0,0193	
Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS)*** - následná analýza		
Pacienti, n	322	336
Počet úmrtí alebo progresií, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Medián PFS [mesiace]	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
P-hodnota z rozvrstveného log-rank testu**	0,0485	
Kontrola ochorenia [%]	60,2	44,0
Pomer šancí (odds ratio) (95 % CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-hodnota ⁺	< 0,0001	
Objektívna odpoveď [%]	4,7	3,6
Pomer šancí (odds ratio) (95 % CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-hodnota ⁺	0,4770	
Zmenšovanie tumoru [%] ^o	-7,76	-0,97
p-hodnota ^o	0,0002	
Celkové prežívanie (OS)***		
Pacienti, n	322	336
Počet úmrtí, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medián OS [mesiace]	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
p-hodnota z rozvrstveného log-rank testu*	0,0359	

HR: pomer rizík; CI: interval spoľahlivosti

* Primárna analýza PFS bola vykonaná, keď bola pozorovaná 713. udalosť PFS na základe hodnotenia IRC v celkovej populácii ITT (332 udalostí u pacientov s adenokarcinómom).

** Rozvrstvené podľa východiskového výkonnostného stavu ECOG (0 verus 1), východiskových mozgových metastáz (áno verus nie) a predchádzajúcej liečby bevacizumabom (áno verus nie).

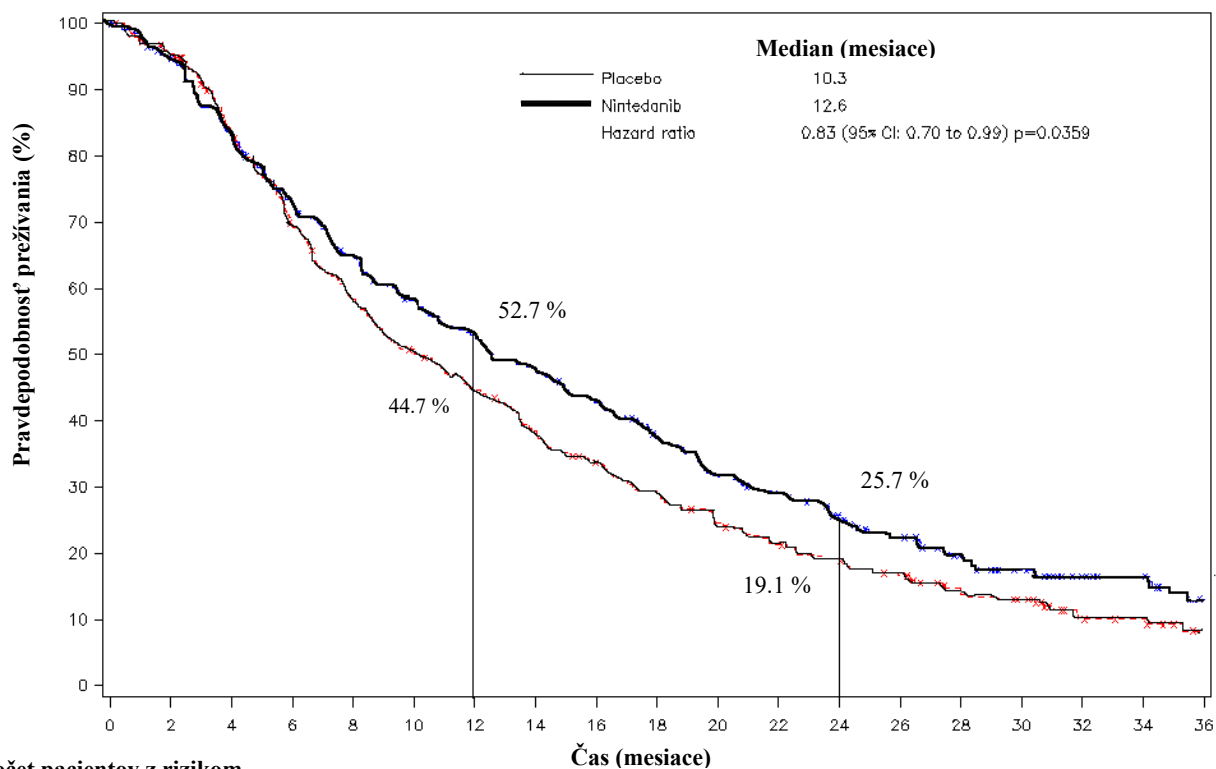
***Analýza OS a následná analýza PFS boli vykonané, keď bolo pozorovaných 1121 prípadov s úmrtím v celkovej populácii ITT (535 udalostí u pacientov s adenokarcinómom).

+ Pomer šancí (odds ratio) a p-hodnota boli získané z modelu logistickej regresie upraveného pre východiskové výkonnostné skóre ECOG (0 verus 1).

o Upravená stredná hodnota najlepšej % zmeny od východiskovej hodnoty a p-hodnota generovaná z modelu ANOVA s úpravou pre východiskový ECOG PS (0 verus 1), východiskové mozgové metastázy (áno verus nie) a predchádzajúcu liečbu bevacizumabom (áno verus nie).

Štatisticky významné predĺženie OS v prospech kombinovanej liečby nintedanibom s docetaxelom sa u pacientov s adenokarcinómom prejavilo 17 % znížením rizika smrti (HR 0,83, p = 0,0359) a zlepšením mediánu celkového prežívania o 2,3 mesiace (10,3 verus 12,6 mesiacov, obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka pre celkové prežívanie pacientov s histológiou adenokarcinómu podľa liečebnej skupiny v štúdiu LUME-Lung 1



Počet pacientov z rizikom

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

Vopred špecifikované vyhodnotenie sa uskutočnilo v populácii pacientov s adenokarcinómom, ktorí boli pri vstupe do skúšania považovaní za pacientov s obzvlášť zlou liečebnou prognózou, konkrétne pacienti, ktorí progredovali počas prvolíniovej liečby pred vstupom do skúšania alebo krátko po tejto liečbe. Táto populácia zahŕňala tých pacientov s adenokarcinómom, ktorí boli na začiatku identifikovaní ako progredujúci a do skúšania vstúpili v čase, keď od začiatku prvolíniovej terapie neuplynulo viac ako 9 mesiacov. Kombinovaná liečba týchto pacientov nintedanibom s docetaxelom znížila riziko smrti o 25 %, pri porovnaní s liečbou placebom plus docetaxel (HR 0,75; 95 % CI: 0,60-0,92; p = 0,0073). Medián celkového prežívania sa zlepšil o 3 mesiace (nintedanib: 10,9 mesiaca; placebo: 7,9 mesiaca). V *post-hoc* analýze u pacientov s adenokarcinómom, ktorí progredovali a do skúšania vstúpili v čase, keď od začiatku prvolíniovej terapie uplynulo ≥ 9 mesiacov, nedosiahol rozdiel štatistický význam (HR pre OS: 0,89, 95 % CI; 0,66-1,19). Podiel pacientov s adenokarcinómom so stupňom < IIIB/IV pri stanovení diagnózy bol malý a v liečebných ramenách vyvážený (placebo: 54 pacientov (16,1 %); nintedanib: 50 pacientov, (15,5 %)). HR bol pre týchto pacientov pri PFS 1,24 (95 % CI: 0,68; 2,28) a OS 1,09 (95 % CI: 0,70; 1,70). Veľkosť vzorky však bola malá, neexistovala žiadna signifikantná interakcia a CI bol široký a zahŕňal HR pre OS celkovej populácie s adenokarcinómom.

Kvalita života

Liečba nintedanibom významne nezmenila čas do zhoršenia vopred špecifikovaných symptómov – kašľa, dyspnoe a bolesti, ale viedla k výraznému zhoršeniu v škále príznakov hnačky. Napriek tomu bol pozorovaný celkový prínos liečby nintedanibom bez toho, aby negatívne ovplyvnil kvalitu života uvádzanú pacientmi.

Účinok na QT interval

Merania intervalu QT/QTc boli zaznamenané a analyzované v skúšaní zameranom na porovnávanie monoterapie nintedanibom s monoterapiou sunitinibom u pacientov s karcinómom z renálnych buniek. V tomto skúšaní jednorazové perorálne dávky 200 mg nintedanibu, ako aj opakované perorálne dávky

200 mg nintedanibu podávané dvakrát denne po dobu 15 dní QTcF interval nepredĺžili. Žiadna podrobná štúdia sa pre QT s nintedanibom podávaným v kombinácii s docetaxelom však nevykonala.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Vargatef vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s nemalobunkovým karcinómom pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nintedanib dosiahol maximálne plazmatické koncentrácie približne po 2 až 4 hodinách po perorálnom podaní vo forme mäkkej želatínovej kapsuly pri podaní s jedlom (rozsah 0,5-8 h). Absolútna biologická dostupnosť 100 mg dávky bola 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078) u zdravých dobrovoľníkov. Absorpcia a biologická dostupnosť sa znižujú vplyvom transportérov a silným metabolizmom prvého prechodu. Expozícia nintedanibu sa zvyšovala úmerne s dávkou v rozsahu dávok 50 - 450 mg jedenkrát denne a 150 - 300 mg dvakrát denne. Ustálené plazmatické koncentrácie sa dosiahli najneskôr do jedného týždňa podávania dávky.

Po konzumácii jedla sa expoziícia nintedanibu zvýšila o približne 20 % v porovnaní s podaním nalačno (CI: 95,3-152,5 %) a absorpcia bola oneskorená (medián t_{max} nalačno: 2,00 hodiny; s jedlom: 3,98 h). V *in vitro* štúdií nemalo zmiešanie kapsúl nintedanibu s malým množstvom jablkového pyré alebo čokoládového pudingu až do 15 minút žiadny vplyv na farmaceutickú kvalitu. Pri dlhšom vystavení mäkkému jedlu sa pozorovalo napučanie a deformácia kapsuly z dôvodu nasatia vody želatínovým obalom kapsuly. Preto sa pri užívaní kapsúl s mäkkým jedlom neočakáva zmena klinického účinku, ak sa užijú ihneď.

Distribúcia

Nintedanib sleduje minimálne dvojfázovú kinetiku dispozície. Po intravenóznom podaní infúziou bol počas terminálnej fázy pozorovaný vysoký distribučný objem (V_{ss} : 1050 l, 45,0 % gCV).

In vitro viazanie nintedanibu na proteíny v ľudskej plazme bolo vysoké, s viazanou frakciou 97,8 %. Za hlavný väzobný proteín sa považuje sérový albumín. Nintedanib sa preferenčne distribuuje v plazme s pomerom krvi k plazme na úrovni 0,869.

Biotransformácia

Prevalentná metabolická reakcia pre nintedanib je hydrolytické štiepenie esterázami, pri ktorej sa vytvorí BIBF 1202 obsahujúci podiel voľnej kyseliny. BIBF 1202 sa následne glukuroniduje UGT enzýmami, konkrétne UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10, na BIBF 1202 glukuronid.

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu sa skladal z CYP dráh s CYP 3A4 ako predominantne zapojeným enzýmom. V humánnej štúdií ADME sa hlavný CYP-dependentný metabolit v plazme nedal zistiť. *In vitro* zodpovedal CYP-dependentný metabolizmus približne za 5 % štiepenia v porovnaní s približne 25 % štiepenia esterami.

V predklinických experimentoch *in vivo* BIBF 1202 napriek svojej aktivite na cieľových receptoroch látky nepreukázal účinnosť.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens po intravenóznom podaní infúziou bol vysoký (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). Vylučovanie nezmeneného liečiva močom do 48 h bolo približne 0,05 % dávky (31,5 % gCV) po perorálnom a približne 1,4 % dávky (24,2 % gCV) po intravenóznom podaní. Renálny klírens bol 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavná cesta eliminácie rádioaktivity súvisiacej s liečivom po perorálnom podaní [¹⁴C] nintedanibu bola vylučovanie stolicou/žlčou (93,4 % dávky, 2,61 % gCV). Príspevie renálneho vylučovania k celkovému klírnsu bolo nízke (0,649 % dávky, 26,3 % gCV).

Celkové obnovenie sa považovalo za ukončené (viac než 90 %) do 4 dní po podaní dávky. Koncový polčas nintedanibu bol od 10 do 15 h (gCV % približne 50 %).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetiku nintedanibu možno považovať za lineárnu vzhľadom na čas (t. j. údaje o jednorazovej dávke je možné extrapolovať na údaje o opakovaných dávkach). Akumulácia pri viacnásobných podaniach bola 1,04-násobná pre C_{max} a 1,38-násobná pre AUC_{τ} . Najnižšie koncentrácie nintedanibu zostali stabilné viac než jeden rok.

Ostatné informácie o liekových interakciách

Metabolizmus

Liekové interakcie medzi nintedanibom a CYP substrátmi, CYP inhibítormi alebo CYP induktormi sa neočakávajú, pretože nintedanib, BIBF 1202 a BIBF 1202 glukuronid v predklinických štúdiách neinhobovali ani neindukovali CYP enzýmy, ani sa nintedanib nemetabolizoval CYP enzýmami do relevantnej miery.

Transport

Nintedanib je substrát P-gp. Viac informácií o interakčnom potenciáli nintedanibu s týmto transportérom si pozrite v časti 4.5. Preukázalo sa, že nintedanib *in vitro* nie je substrát ani inhibítor OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 alebo MRP-2. Nintedanib nebol ani substrátom BCRP. *In vitro* sa pozoroval iba slabý inhibičný potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, ktorý sa z hľadiska klinickej relevancie považuje za nízky. To isté platí pre nintedanib ako substrát OCT-1.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V analýzach vysvetľujúcich farmakokinetiku nežiaducich udalostí sa vyššia expozícia nintedanibu dávala do súvisu so zvýšenými hodnotami pečňových enzýmov, ale nie s nežiaducimi udalosťami gastrointestinálneho traktu.

Analýzy farmakokinetickej účinnosti neboli vykonané pre klinické koncové ukazovatele. Logistická regresia odhalila štatisticky významný súvis medzi expozíciou nintedanibu a odpoveďou v DCE-MRI.

Populačné farmakokinetické analýzy u osobitných populácií

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu boli podobné u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s rakovinou a pacientov cieľovej populácie. Expozícia nintedanibu nebola ovplyvnená pohlavím (s korekciou telesnej hmotnosti), mierne a stredne závažným poškodením funkcie obličiek (odhadnutým podľa klírensu kreatinínu), pečňovými metastázami, výkonnostným skóre ECOG, konzumáciou alkoholu ani genotypom P-gp.

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú stredne silný účinok pri expozícii nintedanibu v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a rasy (pozri nižšie). Na základe vysokej interindividuálnej variability expozície pozorovanej v klinickej štúdií LUME-Lung-1 sa tieto účinky nepovažujú za klinicky významné. Odporúča sa však, aby boli pacienti s viacerými z týchto rizikových faktorov intenzívne monitorovaní (pozri časť 4.4).

Vek

Expozícia nintedanibu sa zvyšovala lineárne s vekom. $AUC_{\tau,ss}$ sa znížil o 16 % u pacienta vo veku 45 rokov (5. percentil) a zvýšil o 13 % u pacienta vo veku 76 rokov (95. percentil) v porovnaní s pacientom a s mediánom veku 62 rokov. Vekové rozpätie pokryté analýzou bolo 29 až 85 rokov; približne 5 % populácie bolo starších ako 75 rokov.

Telesná hmotnosť

Pozorovala sa inverzná korelácia medzi telesnou hmotnosťou a expozíciou nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ sa zvýšilo o 25 % u pacienta s hmotnosťou 50 kg (5. percentil) a znížilo o 19 % u pacienta s hmotnosťou 100 kg (95. percentil) vzhľadom na pacienta s mediánom hmotnosti 71,5 kg.

Rasa

Populačná stredná expozícia nintedanibu bola o 33 - 50 % vyššia u čínskych, taiwanských a indických pacientov a o 16 % vyššia u japonských pacientov, pričom bola o 16 - 22 % nižšia u kórejských pacientov v porovnaní s pacientmi bielej rasy (telesná hmotnosť korigovaná). Na základe vysokej interindividuálnej variability expozície sa však tieto účinky nepovažujú za klinicky významné. Údaje o pacientoch čiernej rasy boli veľmi obmedzené, ale v rovnakom rozsahu ako u jednotlivcov bielej rasy.

Porucha funkcie pečene

V účelovom skúšaní fázy I s použitím jednorazovej dávky a v porovnaní so zdravými jedincami bola expozícia nintedanibu na základe C_{max} a AUC 2,2-násobne vyššia u dobrovoľníkov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A; 90 % CI 1,3-3,7 pre C_{max} a 1,2-3,8 pre AUC v uvedenom poradí). U dobrovoľníkov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) bola expozícia 7,6-násobne vyššia na základe C_{max} (90 % CI 4,4-13,2) a 8,7-násobne vyššia (90 % CI 5,7-13,1) na základe AUC v uvedenom poradí v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Jedinci s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) sa neskúmali.

Súbežná liečba perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami

V špecializovanej farmakokinetickej štúdií dostávali pacientky s SSc-ILD jednu dávku kombinácie 30 μ g etinylestradiolu a 150 μ g levonorgestrelu pred podaním a po podaní dávky 150 mg nintedanibu dvakrát denne po dobu aspoň 10 dní. Upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) boli 117 % (108 % - 127 %; C_{max}) a 101 % (93 % - 111 %; AUC_{0-tz}) pre etinylestradiol a 101 % (90 % - 113 %; C_{max}) a 96 % (91 % - 102 %; AUC_{0-tz}) pre levonorgestrel, v uvedenom poradí (n = 15), čo naznačuje, že súbežné podávanie nintedanibu nemá žiadny významný vplyv na plazmatickú expozíciu etinylestradiolu a levonorgestrelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Štúdie o toxicite jednorazovej dávky na potkanoch a myšiach indikovali nízky akútny toxický potenciál nintedanibu. V toxikologických štúdiách s opakovanou dávkou na potkanoch nežiaduce účinky (napr. zhrubnutie rastovej platničky, lézie rezákov) zväčša súviseli s mechanizmom účinku (napr. VEGFR-2 inhibícia) nintedanibu. Tieto zmeny sú známe pri iných VEGFR-2 inhibítormi a môžu sa považovať za skupinové účinky.

V štúdiách toxicity na nehľodavcoch boli pozorované hnačka a vracanie, sprevádzané zníženou konzumáciou potravy a úbytkom telesnej hmotnosti.

O zvýšení hodnôt pečeňových enzýmov pri potkanoch, psoch a opiciach *Cynomolgus* nebol žiadny dôkaz. Mierne zvýšenia pečeňových enzýmov, ktoré neboli spôsobené závažnými nežiaducimi účinkami ako hnačka, boli pozorované iba pri makakoch rúzus.

Reprodukčná toxicita

Štúdia samčej fertility a skorého embryonálneho vývoja až po implantáciu pri potkanoch neodhalila účinky na reprodukčný trakt samčekov a samčiu fertilitu.

U potkanov sa pozorovala embryofetálna letalita a teratogénne účinky pri nižších úrovniach expozície, ako je ľudská expozícia pri maximálne odporúčanej ľudskej dávke (MRHD) na úrovni 200 mg b.i.d.. Pri subterapeutických úrovniach expozície boli tiež zaznamenané účinky na vývoj axiálneho skeletu a na vývoj veľkých artérií.

U králikov bola pozorovaná embryofetálna letalita pri expozícii približne 8-krát vyššej, ako je expozícia pri MRHD. Teratogénne účinky na aortálne oblúky v kombinácii s účinkami na srdce a urogenitálny trakt boli pozorované pri expozícii približne 4-násobne vyššej, ako je expozícia pri MRHD a na embryo-fetálny vývoj axiálneho skeletu pri expozícii 3-krát vyššej, ako je expozícia pri MRHD.

Pri potkanoch sa malé množstvá rádiologicky označeného nintedanibu a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka ($\leq 0,5$ % podávanej dávky).

Štúdie genotoxicity neindikovali pre nintedanib žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom

Tvrдый tuk

Sójový lecitín (E322)

Obal kapsuly

Želatína

Glycerol (85 %)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre, každý obsahujúci 10 kapsúl.

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly

Veľkosti balenia: 60 alebo 120 kapsúl, alebo dvojbalenie obsahujúce 120 (2 x 60) kapsúl (2 škatuľky, každá po 60 kapsúl, zabalené v plastovej fólii).

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly

Veľkosť balenia: 60 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

V prípade kontaktu s obsahom kapsuly si treba ihneď umyť ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 4.2).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly
EU/1/14/954/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
NEMECKO

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
FRANCÚZSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (100 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sóju. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 x 1 mäkká kapsula
120 x 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vargatef 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (100 mg – VIACPOČETNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 60 KAPSÚL – BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sóju. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 x 1 mäkká kapsula. Súčasť viacpočetného balenia, nie je možné predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/954/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vargatef 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (100 mg - VIACPOČETNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 120 KAPSÚL - VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacpočetné balenie: 120 (2 balenia po 60 x 1) mäkkých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/954/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vargatef 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (150 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sóju. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 x 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/954/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vargatef 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (100 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Vargatef 100 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (150 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Vargatef 150 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly nintedanib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vargatef a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vargatef
3. Ako užívať Vargatef
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vargatef
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vargatef a na čo sa používa

Kapsuly Vargatef obsahujú liečivo nintedanib. Nintedanib blokuje aktivitu skupiny proteínov, ktoré sa zapájajú do tvorby nových krvných ciev, ktoré rakovinové bunky potrebujú na to, aby prostredníctvom nich mohli prijímať živiny a kyslík. Blokovaním aktivity týchto proteínov dokáže nintedanib pomôcť zastaviť rast a rozširovanie rakovinových buniek.

Tento liek sa používa v kombinácii s iným liekom na rakovinu (docetaxelom) na liečbu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC). Je určený pre dospelých pacientov, ktorých NSCLC je určitého typu („adenokarcinóm“) a ktorí už absolvovali jednu liečbu iným liekom na liečbu tohto typu rakoviny, ale ktorých nádor znovu začal rásť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vargatef

Neužívajte Vargatef

- ak ste alergický na nintedanib, na arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika,

- ak máte, alebo ste mali, problémy s pečeňou, ak máte, alebo ste mali, problémy s krvácaním, predovšetkým nedávne krvácanie v pľúcach.
- ak máte alebo ste mali problémy s obličkami alebo vám bolo zistené zvýšené množstvo bielkovín v moči.
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón, heparín alebo kyselinu acetylsalicilovú) na zabránenie zrážanlivosti krvi. Liečba liekom Vargatef môže viesť k vyššiemu riziku krvácania.
- ak ste prednedávnom podstúpili chirurgický výkon alebo chirurgický výkon plánujete podstúpiť. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete

chirurgický zákrok, liečba liekom Vargatef sa preto zvyčajne preruší. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená.

- ak máte rakovinu, ktorá sa rozšírila do mozgu.
- ak máte vysoký krvný tlak.
- ak máte alebo ste mali aneurizmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.

Na základe týchto informácií môže váš lekár vykonať určité krvné testy, napríklad preto, aby skontroloval funkciu pečene a určil, ako rýchlo sa vám môže zrážať krv. Výsledky týchto testov váš lekár s vami prediskutuje a rozhodne, či vám môže byť podávaný Vargatef.

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Je dôležité, aby bola hnačka liečená pri prvých príznakoch (pozri časť 4).
- ak vraciate alebo ak pociťujete nevoľnosť.
- ak máte nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou.
- ak u vás dôjde k horúčke, zimnici, zrýchlenému dýchaniu alebo zrýchlenému tepu. Môžu to byť prejavy infekcie alebo infekcie krvi (sepsa) (pozri časť 4).
- ak budete mať silnú bolesť v oblasti žalúdka, horúčku, zimnicu, nevoľnosť, budete vracať alebo pociťovať stuhnutosť brucha alebo nadúvanie, pretože by to mohli byť príznaky prederavenia črevnej steny („perforácia zažívacieho traktu“).
- ak budete mať kombináciu niektorých alebo všetky z nasledujúcich príznakov: náhla silná bolesť brucha alebo kŕče v bruchu, červená krv v stolici, hnačka alebo zápcha, nevoľnosť a vracanie, pretože to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného zníženým prekrvením („ischemická kolitída“).
- ak budete pociťovať bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine alebo ak sa u vás vyskytne bolesť na hrudníku a ťažkosti s dýchaním, pretože by to mohli byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl.
- ak budete mať akékoľvek silnejšie krvácanie.
- ak budete na hrudi pociťovať tlak alebo bolesť, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, čelusti, pleci alebo ramene, rýchle búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože by to mohli byť príznaky srdcového infarktu.
- ak niektoré z vedľajších účinkov (pozri časť 4), ktoré prípadne dostanete, sa zhoršia.

Deti a dospelí

U detí alebo dospievajúcich tento liek nebol skúmaný na liečbu rakoviny pľúc (NSCLC), a preto ho nemajú užívať deti ani dospievajúci mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Vargatef

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liečiv a liekov bez predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tento liek môže s niektorými inými liekmi vzájomne reagovať. Nasledujúce lieky môžu zvyšovať krvné hladiny nintedanibu, liečiva v lieku Vargatef, a tým zvyšovať riziko vedľajších účinkov (pozri časť 4):

- ketokonazol (používaný na liečbu hubovitých infekcií),
- erytromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií).

Nasledujúce lieky môžu znižovať krvné hladiny nintedanibu a viesť tak k zníženiu účinnosti lieku Vargatef:

- rifampicín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu tuberkulózy),
- karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu záchvatov),
- ľubovník bodkovaný (liečivá bylina na liečbu depresie).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek neužívajte počas tehotenstva, pretože môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu a spôsobovať vrodené chyby.

Antikoncepcia

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia na začiatku užívania lieku Vargatef, počas užívania lieku Vargatef a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotneniu.
- Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojim lekárom.
- Vracanie a/alebo hnačka alebo iné poruchy tráviaceho traktu môžu ovplyvniť vstrebávanie hormonálnej antikoncepcie, užíwanej ústami, ako sú napríklad antikoncepčné tablety, a môžu znížiť jej účinnosť. Preto ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, poraďte sa so svojim lekárom, aby ste prekonzultovali alternatívnu vhodnejšiu antikoncepčnú metódu.
- Ak počas liečby liekom Vargatef otehotniete alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčenie

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka a mohol by dojčenému dieťaťu uškodiť. Preto ženy počas liečby liekom Vargatef nemajú dojčiť.

Plodnosť

Účinok tohto lieku na plodnosť u ľudí sa neskúmala.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vargatef môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa necítite dobre, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

Vargatef obsahuje sóju

Kapsuly obsahujú sójový lecitín. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, tento liek nepoužívajte.

3. Ako užívať Vargatef

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vargatef neužívajte v ten istý deň, v ktorý dostávate chemoterapiu docetaxelom.

Kapsuly prehĺtajte zapíjané vodou v celku, nežujte ich. Odporúča sa kapsuly užívať s jedlom, t. j. počas jedla alebo bezprostredne pred ním alebo po ňom.

Kapsulu neotvárajte ani nedrvtte (pozri časť 5).

Odporúčaná dávka je štyri kapsuly denne (je to celkovo 400 mg nintedanibu denne). Neužívajte viac, ako je táto dávka.

Táto denná dávka sa má rozdeliť na dve dávky po dvoch kapsulách s odstupom približne 12 hodín, napríklad dve kapsuly ráno a dve kapsuly večer. Tieto dve dávky sa majú každý deň užívať v približne rovnakom čase. Užívaním lieku týmto spôsobom sa zabezpečí, že v tele sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu.

Zníženie dávky

Ak odporúčanú dávku 400 mg denne nemôžete znášať kvôli vedľajším účinkom (pozri časť 4), váš lekár môže odporúčanú dennú dávku lieku Vargatef znížiť. Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neobrátili na svojho lekára.

V prípade potreby môže váš lekár odporúčanú dávku ďalej znížiť na 300 mg denne (dve kapsuly po 150 mg). V takomto prípade vám lekár na liečbu predpíše Vargatef 150 mg mäkké kapsuly.

V prípade potreby môže váš lekár dennú dávku ďalej znížiť na 200 mg denne (dve kapsuly po 100 mg). Ak sa tak stane, lekár vám predpíše kapsuly s vhodnou silou.

V oboch prípadoch by ste mali užívať jednu kapsulu s príslušnou silou dvakrát denne, s odstupom približne 12 hodín s jedlom (napríklad ráno a večer) v približne rovnakom dennom čase.

V prípade, že váš lekár ukončil chemoterapiu docetaxelom, mali by ste pokračovať v užívaní lieku Vargatef dvakrát denne.

Ak užijete viac lieku Vargatef, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik.

Ak zabudnete užiť Vargatef

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu dávku lieku Vargatef užite podľa plánu v určený čas a v dávke, akú vám odporučil váš lekár alebo lekárnik.

Ak prestanete užívať Vargatef

Neprestávajúce užívať Vargatef bez toho, aby ste sa predtým neobrátili na svojho lekára. Je dôležité užívať tento liek každý deň, pokiaľ vám ho váš lekár bude predpisovať. Ak nebudete užívať tento liek tak, ako vám ho predpísal váš lekár, táto protinádorová liečba nemusí správne účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás počas liečby liekom Vargatef vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, venujte tomu osobitnú pozornosť:

- **Hnačka** (*veľmi častá, môže postihovať viac ako 1 z 10 ľudí*)

Hnačka môže viesť k strate tekutín a dôležitých solí (elektrolytov ako sodík alebo draslík) v tele. Pri prvých príznakoch hnačky pite dostatok tekutín a okamžite sa obráťte na svojho lekára. Čo najskôr po tom, ako ste sa obrátili na svojho lekára, začnite so zodpovedajúcou protihnačkovou liečbou, napr. loperamidom.

- **Febrilná neutropénia a sepsa** (*častá, môže postihovať najviac 1 z 10 ľudí*)

Liečba liekom Vargatef môže viesť k zníženiu počtu typu vašich bielych krviniek (*neutropénia*), ktoré sú dôležité na reakciu tela proti bakteriálnym a hubovitým infekciám. Ako dôsledok neutropénie sa môže vyskytnúť horúčka (*febrilná neutropénia*) a infekcia krvi (*sepsa*). Ak u vás dôjde k horúčke, zimnici, zrýchlenému dýchaniu alebo zrýchlenému tepu, okamžite sa obráťte na svojho lekára. Počas liečby liekom Vargatef vám lekár bude pravidelne robiť odbery na krvný obraz a zisťovať znaky infekcie ako zápal, horúčka alebo únava.

Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka – pozri vyššie
- pocit bolesti, necitlivosti alebo trpnutia v prstoch na rukách a nohách (*periférna neuropatia*)
- nevoľnosť
- vracanie
- bolesť žalúdka (brucha)
- krvácanie
- zníženie počtu bielych krviniek (*neutropénia*)
- zápal sliznicových membrán vystielajúcich zažívací trakt vrátane rán v ústach a tvorby vredov (*mukozitída vrátane stomatitídy*)
- vyrážka
- znížená chuť do jedla
- elektrolytová nerovnováha
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov (alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, krvnej alkalickéj fosfatázy) v krvi zistené na základe krvných vyšetrení
- vypadávanie vlasov (alopécia)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 z 10 ľudí)

- otrava krvi (*sepsa*) – pozri vyššie
- zníženie počtu bielych krviniek sprevádzané horúčkou (*febrilná neutropénia*)
- krvné zrazeniny v žilách (*žilový tromboembolizmus*), najmä v nohách (príznaky zahŕňajú bolesť, sčervenanie, opuch a teplo v končatine), ktoré môžu prechádzať krvnými cievami do pľúc, čo spôsobuje bolesť na hrudníku a ťažkosti s dýchaním (ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc)
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*)
- strata tekutín (*dehydratácia*)
- vrede
- nízky počet krvných doštičiek (*trombocytopenia*)
- žltacka (*hyperbilirubinémia*)
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov (gama-glutamyltransferáza) v krvi, ako ukázali krvné vyšetrenia
- chudnutie
- svrbenie
- bolesť hlavy
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (*proteinúria*)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 zo 100 ľudí)

- výskyt prederavení črevnej steny (*gastrointestinálna perforácia*)
- závažné problémy s pečeňou
- zápal pankreasu (*pankreatitída*)
- infarkt myokardu
- zlyhanie obličiek

Neznáme (z dostupných údajov)

- zápal hrubého čreva
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vargatef

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, vonkajšom obale a blistroch. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister obsahujúci kapsuly je otvorený alebo kapsula je nalomená.

Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vargatef obsahuje

Liečivo je nintedanib. Každá mäkká kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

Pomocné látky sú:

Obsah kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322)

Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Vargatef a obsah balenia

Vargatef 100 mg mäkké kapsuly (kapsuly) sú nepriehľadné, pozdĺžne kapsuly broskyňovej farby (veľkosti pribl. 16 x 6 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „100“.

K dispozícii sú tri veľkosti balenia Vargatef 100 mg mäkké kapsuly:

- Jedna škatuľa obsahujúca 60 kapsúl (6 hliníkových blistrov, každý po 10 kapsúl).
- Jedna škatuľa obsahujúca 120 kapsúl (12 hliníkových blistrov, každý po 10 kapsúl).
- Viacpočetné balenie obsahujúce 120 kapsúl (2 škatule, každá po 60 kapsúl, spojené obalovou fóliou).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia lieku Vargatef 100 mg mäkké kapsuly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly nintedanib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vargatef a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vargatef
3. Ako užívať Vargatef
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vargatef
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vargatef a na čo sa používa

Kapsuly Vargatef obsahujú liečivo nintedanib. Nintedanib blokuje aktivitu skupiny proteínov, ktoré sa zapájajú do tvorby nových krvných ciev, ktoré rakovinové bunky potrebujú na to, aby prostredníctvom nich mohli prijímať živiny a kyslík. Blokovaním aktivity týchto proteínov dokáže nintedanib pomôcť zastaviť rast a rozširovanie rakovinových buniek.

Tento liek sa používa v kombinácii s iným liekom na rakovinu (docetaxelom) na liečbu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC). Je určený pre dospelých pacientov, ktorých NSCLC je určitého typu („adenokarcinóm“) a ktorí už absolvovali jednu liečbu iným liekom na liečbu tohto typu rakoviny, ale ktorých nádor znovu začal rásť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Vargatef

Neužívajte Vargatef

- ak ste alergický na nintedanib, na arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika,

- ak máte, alebo ste mali, problémy s pečeňou, ak máte, alebo ste mali, problémy s krvácaním, predovšetkým nedávne krvácanie v pľúcach.
- ak máte alebo ste mali problémy s obličkami alebo vám bolo zistené zvýšené množstvo bielkovín v moči.
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón, heparín alebo kyselinu acetylsalicylovú) na zabránenie zrážanlivosti krvi. Liečba liekom Vargatef môže viesť k vyššiemu riziku krvácania.
- ak ste prednedávnom podstúpili chirurgický výkon alebo chirurgický výkon plánujete podstúpiť. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete

chirurgický zákrok, liečba liekom Vargatef sa preto zvyčajne preruší. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená.

- ak máte rakovinu, ktorá sa rozšírila do mozgu.
- ak máte vysoký krvný tlak.
- ak máte alebo ste mali aneurizmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.

Na základe týchto informácií môže váš lekár vykonať určité krvné testy, napríklad preto, aby skontroloval funkciu pečene a určil, ako rýchlo sa vám môže zrážať krv. Výsledky týchto testov váš lekár s vami prediskutuje a rozhodne, či vám môže byť podávaný Vargatef.

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Je dôležité, aby bola hnačka liečená pri prvých príznakoch (pozri časť 4).
- ak vraciate alebo ak pociťujete nevoľnosť.
- ak máte nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou.
- ak u vás dôjde k horúčke, zimnici, zrýchlenému dýchaniu alebo zrýchlenému tepu. Môžu to byť prejavy infekcie alebo infekcie krvi (sepsa) (pozri časť 4).
- ak budete mať silnú bolesť v oblasti žalúdka, horúčku, zimnicu, budete vracať alebo pociťovať stuhnutosť brucha alebo nadúvanie, pretože by to mohli byť príznaky prederavenia črevnej steny („perforácia zažívacieho traktu“).
- ak budete mať kombináciu niektorých alebo všetky z nasledujúcich príznakov: náhla silná bolesť brucha alebo kŕče v bruchu, červená krv v stolici, hnačka alebo zápcha, nevoľnosť a vracanie, pretože to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného zníženým prekrvením („ischemická kolitída“).
- ak budete pociťovať bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine alebo ak sa u vás vyskytne bolesť na hrudníku a ťažkosti s dýchaním, pretože by to mohli byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl.
- ak budete mať akékoľvek silnejšie krvácanie.
- ak budete na hrudi pociťovať tlak alebo bolesť, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, čelusti, pleci alebo ramene, rýchle búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože by to mohli byť príznaky srdcového infarktu.
- ak niektoré z vedľajších účinkov (pozri časť 4), ktoré prípadne dostanete, sa zhoršia.

Deti a dospievajúci

U detí alebo dospievajúcich tento liek nebol skúmaný na liečbu rakoviny pľúc (NSCLC), a preto ho nemajú užívať deti ani dospievajúci mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Vargatef

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liečiv a liekov bez predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tento liek môže s niektorými inými liekmi vzájomne reagovať. Nasledujúce lieky môžu zvyšovať krvné hladiny nintedanibu, liečiva v lieku Vargatef, a tým zvyšovať riziko vedľajších účinkov (pozri časť 4):

- ketokonazol (používaný na liečbu hubovitých infekcií),
- erytromycín (používaný na liečbu bakteriálnych infekcií).

Nasledujúce lieky môžu znižovať krvné hladiny nintedanibu a viesť tak k zníženiu účinnosti lieku Vargatef:

- rifampicín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu tuberkulózy),
- karbamazepín, fenytoín (používajú sa na liečbu záchvatov),
- ľubovník bodkovaný (liečivá bylina na liečbu depresie).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek neužívajte počas tehotenstva, pretože môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu a spôsobovať vrodené chyby.

Antikoncepcia

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia na začiatku užívania lieku Vargatef, počas užívania lieku Vargatef a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotneniu.
- Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojim lekárom.
- Vracanie a/alebo hnačka alebo iné poruchy tráviaceho traktu môžu ovplyvniť vstrebávanie hormonálnej antikoncepcie, užíwanej ústami, ako sú napríklad antikoncepčné tablety, a môžu znížiť jej účinnosť. Preto ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, poraďte sa so svojim lekárom, aby ste prekonzultovali alternatívnu vhodnejšiu antikoncepčnú metódu.
- Ak počas liečby liekom Vargatef otehotniete alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčenie

Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka a mohol by dojčenému dieťaťu uškodiť. Preto ženy počas liečby liekom Vargatef nemajú dojčiť.

Plodnosť

Účinnok tohto lieku na plodnosť u ľudí sa neskúmala.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vargatef môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa necítite dobre, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

Vargatef obsahuje sóju

Kapsuly obsahujú sójový lecitín. Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, tento liek nepoužívajte.

3. Ako užívať Vargatef

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Vargatef neužívajte v ten istý deň, v ktorý dostávate chemoterapiu docetaxelom.

Kapsuly prehltajte zapíjané vodou v celku, nežujte ich. Odporúča sa kapsulu užívať s jedlom, t. j. počas jedla alebo bezprostredne pred ním alebo po ňom.

Kapsulu neotvárajte ani nedrvtte (pozri časť 5).

Odporúčaná dávka je dve kapsuly denne (je to celkovo 300 mg nintedanibu denne). Neužívajte viac, ako je táto dávka.

Táto denná dávka sa má rozdeliť na dve dávky po jednej kapsule s odstupom približne 12 hodín, napríklad jedna kapsula ráno a jedna kapsula večer. Tieto dve dávky sa majú každý deň užívať v približne rovnakom čase. Užívaním lieku týmto spôsobom sa zabezpečí, že v tele sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu.

Zníženie dávky

Ak odporúčanú dávku 300 mg denne nemôžete znášať kvôli vedľajším účinkom (pozri časť 4), váš lekár môže odporúčanú dennú dávku lieku Vargatef znížiť na 200 mg denne (dve kapsule po 100 mg). V takomto prípade vám lekár na liečbu predpíše Vargatef 100 mg mäkké kapsuly. Mali by ste užívať jednu kapsulu s touto silou dvakrát denne, s odstupom približne 12 hodín s jedlom (napríklad ráno a večer) v približne rovnakom dennom čase.

Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neobrátili na svojho lekára.

V prípade, že váš lekár ukončil chemoterapiu docetaxelom, mali by ste pokračovať v užívaní lieku Vargatef dvakrát denne.

Ak užíjete viac lieku Vargatef, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Vargatef

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu dávku lieku Vargatef užite podľa plánu v určený čas a v dávke, akú vám odporučil váš lekár alebo lekárnik.

Ak prestanete užívať Vargatef

Neprestávajúce užívať Vargatef bez toho, aby ste sa predtým neobrátili na svojho lekára. Je dôležité užívať tento liek každý deň, pokiaľ vám ho váš lekár bude predpisovať. Ak nebudete užívať tento liek tak, ako vám ho predpísal váš lekár, táto protinádorová liečba nemusí správne účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak dostanete počas liečby liekom Vargatef nasledujúce vedľajšie účinky, venujte tomu osobitnú pozornosť:

- **Hnačka** (*veľmi častá, môže postihovať viac ako 1 z 10 ľudí*)

Hnačka môže viesť k strate tekutín a dôležitých solí (elektrolytov ako sodík alebo draslík) v tele. Pri prvých príznakoch hnačky pite dostatok tekutín a okamžite sa obráťte na svojho lekára. Čo najskôr po tom, ako ste sa obrátili na svojho lekára, začnite so zodpovedajúcou protihnačkovou liečbou, napr. loperamidom.

- **Febrilná neutropénia a sepsa** (*častá, môže postihovať najviac 1 z 10 ľudí*)

Liečba liekom Vargatef môže viesť k zníženiu počtu typu vašich bielych krviniek (neutropénia), ktoré sú dôležité na reakciu tela proti bakteriálnym a hubovitým infekciám. Ako dôsledok neutropénie sa môže vyskytnúť horúčka (*febrilná neutropénia*) a infekcia krvi (*sepsa*). Ak u vás dôjde k horúčke, zimnici, zrýchlenému dýchaniu alebo zrýchlenému tepu, okamžite sa obráťte na svojho lekára. Počas liečby liekom Vargatef vám lekár bude pravidelne robiť odbery na vyšetrenie krvného obrazu a zisťovať znaky infekcie, ako je zápal, horúčka alebo únava.

Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka – pozri vyššie
- pocit bolesti, necitlivosti alebo trpnutia v prstoch na rukách a nohách (*periférna neuropatia*)
- nevoľnosť
- vracanie
- bolesť žalúdka (brucha)

- krvácanie
- zníženie počtu bielych krviniek (*neutropénia*)
- zápal sliznicových membrán vystielajúcich zažívací trakt vrátane rán v ústach a tvorby vredov (*mukozitída vrátane stomatitídy*)
- vyrážka
- znížená chuť do jedla
- elektrolytová nerovnováha
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov (alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, krvnej alkalickéj fosfatázy) v krvi zistené na základe krvných vyšetrení
- vypadávanie vlasov (*alopécia*)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 z 10 ľudí)

- otrava krvi (*sepsa*) – pozri vyššie
- zníženie počtu bielych krviniek sprevádzané horúčkou (*febrilná neutropénia*)
- krvné zrazeniny v žilách (*žilový tromboembolizmus*), najmä v nohách (príznaky zahŕňajú bolesť, sčervenanie, opuch a teplo v končatine), ktoré môžu prechádzať krvnými cievami do pľúc, čo spôsobuje bolesť na hrudníku a ťažkosti s dýchaním (ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc)
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*)
- strata tekutín (*dehydratácia*)
- vredy
- nízky počet krvných doštičiek (*trombocytopenia*)
- žltacka (*hyperbilirubinémia*)
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov (gama-glutamyltransferáza) v krvi, ako ukázali krvné vyšetrenia
- chudnutie
- svrbenie
- bolesť hlavy
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (*proteinúria*)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať najviac 1 zo 100 ľudí)

- výskyt prederavení črevnej steny (*gastrointestinálna perforácia*)
- závažné problémy s pečeňou
- zápal pankreasu (*pankreatitída*)
- infarkt myokardu
- zlyhanie obličiek

Neznáme (z dostupných údajov)

- zápal hrubého čreva
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vargatef

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistroch. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister obsahujúci kapsuly je otvorený alebo kapsula je nalomená.

Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vargatef obsahuje

Liečivo je nintedanib. Každá mäkká kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).

Pomocné látky sú:

Obsah kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322)

Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Vargatef a obsah balenia

Vargatef 150 mg mäkké kapsuly (kapsuly) sú nepriehľadné, pozdĺžne kapsuly hnedej farby (veľkosti pribl. 18 x 7 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „150“.

Jedna škatuľa obsahujúca 60 kapsúl (6 hliníkových blistrov, každý po 10 kapsúl).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.