

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vargatef 100 mg mehke kapsule

Vargatef 150 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vargatef 100 mg mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 1,2 mg sojinega lecitina.

Vargatef 150 mg mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 1,8 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Vargatef 100 mg mehke kapsule

Neprozorne, podolgovate mehke želatinske kapsule v barvi breskve (približno 16 x 6 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko »100«.

Vargatef 150 mg mehke kapsule

Neprozorne, podolgovate mehke želatinske kapsule rjave barve (približno 18 x 7 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko »150«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vargatef je indicirano v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim, metastatskim ali lokalno ponovljivim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (*non-small cell lung cancer – NSCLC*) s histologijo adenokarcinoma po kemoterapiji prve izbire.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Vargatef mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo onkoloških zdravil.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek nintedaniba je 200 mg dvakrat na dan, ki ga je treba jemati v približno 12-urnem razmiku, od 2. do 21. dne standardnega 21-dnevnega cikla zdravljenja z docetakselom.

Bolnik ne sme vzeti zdravila Vargatef istega dne, ko prejme kemoterapijo z docetakselom (to je 1. dne).

Če bolnik pozabi vzeti priporočeni odmerek nintedaniba, naj ga začne ponovno jemati ob naslednjem načrtovanem času. Posameznih dnevnih priporočenih odmerkov nintedaniba ni dovoljeno povečati, zato da bi nadomestili pozabljene odmerke. Ne smete prekoračiti niti največjega priporočenega dnevnega odmerka 400 mg.

Bolniki lahko z zdravljenjem z nintedanibom nadaljujejo po prekinitvi docetaksela, dokler so vidne klinične koristi ali do pojava nesprejemljive toksičnosti.

Za odmerjanje, način uporabe in spreminjanje odmerka docetaksela glejte ustrezna navodila o tem zdravlilu.

Prilagajanje odmerka

Začetni ukrep za obravnavo neželenih učinkov (glejte Preglednico 1 in 2) je začasna prekinitve zdravljenja z nintedanibom, dokler specifični neželeni učinek ne bo izzvenel do ravni, ki omogoča nadaljevanje zdravljenja (do 1. stopnje ali izhodiščnega stanja).

Zdravljenje z nintedanibom lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom. Priporočljivo je postopno prilagajanje odmerka po 100 mg na dan (to je zmanjšanje za 50 mg na odmerek) na podlagi individualne varnosti in prenašanja, kot je opisano v preglednicah 1 in 2.

Kadar neželeni učinek/ učinki ne izginejo, tj. če bolnik ne prenaša odmerka po 100 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef trajno ukiniti. V primeru specifičnih povišanih vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) / alanin-aminotransferaze (ALT) na > 3 x zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) v povezavi s povečanjem celokupnega bilirubina na ≥ 2 x ULN in alkalne fosfataze (ALKP) < 2 x ULN (glejte Preglednico 2) je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti. Če ni ugotovljen drug razlog, je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef trajno ukiniti (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica 1: Prilagajanje priporočenega odmerka za zdravilo Vargatef (nintedanib) v primeru driske, bruhanja in drugih nehematoloških ali hematoloških neželenih učinkov

Neželeni učinki po CTCAE*	Prilagajanje odmerka
Driska ≥ 2 . stopnje, ki vztraja več kot 7 zaporednih dni kljub njenemu zdravljenju <i>ALI</i>	Po prekinitvi zdravljenja in okrevanju do 1. stopnje ali izhodiščnega stanja je treba odmerek zmanjšati z 200 mg dvakrat na dan na 150 mg dvakrat na dan in, če je potrebno še drugo zmanjšanje, s 150 mg dvakrat na dan na 100 mg dvakrat na dan.
Driska ≥ 3 . stopnje kljub njenemu zdravljenju	
Bruhanje ≥ 2 . stopnje <i>IN/ALI</i> Navzea ≥ 3 . stopnje kljub zdravljenju z antiemetiki	
Drugi nehematološki ali hematološki neželeni učinki ≥ 3 . stopnje	

* CTCAE – enotna terminološka merila za poimenovanje neželenih dogodkov (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Preglednica 2: Prilaganje priporočenega odmerka za zdravilo Vargatef (nintedanib) v primeru povečanja ravni AST in/ali ALT in bilirubina

Povečanje ravni AST/ALT in bilirubina	Prilaganje odmerka
Povečane vrednosti AST in/ali ALT na > 2,5 x ULN, v povezavi s povečanimi celokupnimi vrednostmi bilirubina $\geq 1,5$ x ULN ALI Povečane vrednosti AST in/ali ALT na > 5 x ULN	Po prekinitvi zdravljenja in vrnitvi vrednosti transaminaze na $\leq 2,5$ x ULN in bilirubina na normalno vrednost je treba odmerek zmanjšati z 200 mg dvakrat na dan na 150 mg dvakrat na dan. Kadar je potrebno še drugo zmanjšanje odmerka, preidemo s 150 mg dvakrat na dan na 100 mg dvakrat na dan.
Povečane vrednosti AST in/ali ALT na > 3 x ULN v povezavi s povečanimi vrednostmi celokupnega bilirubina na ≥ 2 x ULN in ALKP < 2 x ULN	Če ni ugotovljen drug vzrok, je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef trajno prenehati.

AST – aspartat-aminotransferaza; ALT – alanin-aminotransferaza
ALKP – alkalna fosfataza; ULN – zgornja meja normalnih vrednosti

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vargatef pri otrocih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih na splošno niso opazili razlike glede varnosti in učinkovitosti.

V ključnem preskušanju 1199.13 je bilo 85 bolnikov (12,9 % je imelo histologijo adenokarcinoma) starih ≥ 70 let (mediana starost: 72 let, razpon: 70 do 80 let) (glejte poglavje 5.1).

Začetnega odmerka pri starejših bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Rasa in telesna masa

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih (FK) analiz odmerka zdravila Vargatef ni treba *vnaprej* prilagajati (glejte poglavje 5.2). Podatki o varnosti za črnce in Afroameričane so omejeni.

Ledvična okvara

Manj kot 1 % enkratnega odmerka nintedaniba se izloči skozi ledvice (glejte poglavje 5.2). Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagajati. Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike nintedaniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) niso proučevali.

Jetrna okvara

Nintedanib se pretežno izloča z žolčem/blatom (> 90 %). Izpostavljenost se je povečala pri bolnikih z jetrno okvaro (Child Pugh A, Child Pugh B; glejte poglavje 5.2). Začetnega odmerka pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) na podlagi kliničnih podatkov ni treba prilagajati. Omejeni podatki o varnosti 9 bolnikov z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) so nezadostni za opredelitev te populacije. Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike nintedaniba niso proučili pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C). Zdravljenja bolnikov z zmerno (Child Pugh B) in hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro z zdravilom Vargatef ni priporočeno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Kapsule zdravila Vargatef je treba zaužiti cele z vodo, najbolje s hrano; ne sme se jih žvečiti. Kapsule se ne sme odpreti ali drobiti (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni prebavil

Med neželenimi učinki na prebavila so najpogosteje poročali o driski, ki je časovno tesno sovpadala z dajanjem docetakselo (glejte poglavje 4.8). V kliničnem preskušanju LUME-Lung 1 (glejte poglavje 5.1) je imela večina bolnikov blago do zmerno drisko.

V obdobju trženja nintedaniba so poročali o resnih primerih driske s posledično dehidracijo in elektrolitskimi motnjami. Drisko je treba zdraviti takoj, ko se pojavijo prvi znaki, in sicer z ustrezno hidracijo in zdravili proti driski, kot je na primer loperamid, včasih je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti, zmanjšati odmerek ali ga trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pogosta neželena učinka na prebavila sta bila navzea in bruhanje, večinoma blage do zmerne resnosti (glejte poglavje 4.8). Kljub ustrezni podporni oskrbi je včasih treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti, zmanjšati odmerek ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2). Podporna oskrba za slabost in bruhanje lahko vključuje zdravila z antiemetičnimi lastnostmi, npr. glukokortikoide, antihistaminike ali antagonist receptorja 5-HT₃ in ustrezno hidracijo.

V primeru dehidracije je treba dodajati elektrolite in tekočine. Če se pojavijo tovrstni neželeni učinki na prebavila, je treba spremljati raven elektrolitov v plazmi. Včasih je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti, zmanjšati odmerek ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Nevtropenija in sepsa

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Vargatef v kombinaciji z docetakselom, so v primerjavi z zdravljenimi samo z docetakselom zasledili večjo pogostnost nevtropenije stopnje ≥ 3 po CTCAE. Opazili so tudi njene posledične zaplete (vključno s smrtnimi primeri), kot sta sepsa ali febrilna nevtropenija.

Med zdravljenjem je treba spremljati krvno sliko, zlasti med kombiniranim zdravljenjem z docetakselom. Na začetku vsakega terapijskega cikla in ob mejnih vrednostih za bolnike, ki se zdravijo z nintedanibom v kombinaciji z docetakselom, je treba spremljati kompletno krvno sliko; če je klinično indicirano, pa tudi po dajanju zadnjega kombiniranega cikla.

Delovanje jeter

Na podlagi večje izpostavljenosti se lahko poveča tudi tveganje za neželene dogodke pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A; glejte poglavji 4.2 in 5.2). Obstajajo omejeni podatki o varnosti 9 bolnikov s karcinomom jetrnih celic in zmerno jetrno okvaro, klasificirano kot Child Pugh B. Čeprav pri teh bolnikih niso poročali o nepričakovanih podatkih o varnosti zdravila, so ti podatki nezadostni, da bi na njihovi podlagi lahko priporočili zdravljenje bolnikov z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B). Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike nintedaniba niso proučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C). Zdravljenje z zdravilom Vargatef za bolnike z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočeno (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravljenju z nintedanibom so opazili poškodbe jeter, povzročene z zdravilom, vključno s hudo poškodbo jeter s smrtnim izidom. Povečanja ravni jetrnih encimov (ALT, AST, ALKP in gama-glutamiltransferaze (GGT)) in bilirubina so bila v večini primerov reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe.

Ravni transaminaz, ALKP in bilirubina je treba določiti pred uvedbo kombiniranega zdravljenja z zdravilom Vargatef in docetakselom. Vrednosti je treba med zdravljenjem spremljati, kot je klinično indicirano ali periodično, to je v obdobju dajanja v kombinaciji z docetakselom na začetku vsakega terapijskega cikla in nato mesečno, če bolniki jemanje zdravila Vargatef po ukinitvi docetakselo nadaljujejo kot monoterapijo.

Kadar so izmerjene povečane vrednosti encimov relevantne, bo mogoče treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti, zmanjšati odmerek ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2). Raziskati je treba morebitne druge vzroke za povečane jetrne encime in po potrebi ustrezno ukrepati. Pri specifičnih spremembah jetrnih vrednosti (AST/ALT $> 3 \times$ ULN; celokupni bilirubin $\geq 2 \times$ ULN in ALKP $< 2 \times$

ULN) je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti. Če ni ugotovljen drugi vzrok, je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z majhno telesno maso (< 65 kg), bolnikih azijske rase in ženskah obstaja večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov. Izpostavljenost nintedanibu se linearno veča z bolnikovo starostjo, kar lahko povzroči večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 5.2). Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov s temi dejavniki tveganja.

Delovanje ledvic

Pri uporabi nintedaniba so poročali o primerih ledvične okvare/odpovedi, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z nintedanibom je treba bolnike spremljati, posebna pozornost pa je potrebna pri tistih bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za ledvično okvaro/odpoved. V primeru ledvične okvare/odpovedi je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.2, Prilaganje odmerka).

Krvavitve

Zaviranje VEGFR lahko poveča tveganje za krvavitve. V kliničnem preskušanju (LUME-Lung 1; glejte poglavje 5.1) zdravila Vargatef je bila pogostnost krvavitve pri obeh zdravljenih skupinah primerljiva (glejte poglavje 4.8). Najpogostnejša krvavitev je bila blaga do zmerna epistaksa. Večina usodnih krvavitvev je bila povezanih s tumorjem. O neravnovesjih pri krvavitvah v dihalih ali usodnih krvavitvah ter o intracerebralnih krvavitvah niso poročali.

Bolniki z nedavno krvavitvijo v pljučih (> 2,5 ml rdeče krvi) in bolniki s centralno lego tumorjev z radiografsko dokazano lokalno invazijo velikih krvnih žil ali z radiografsko dokazanimi kavitiranimi ali nekrotičnimi tumorji so bili iz kliničnih preskušanj izključeni. Zato zdravljenje teh bolnikov z zdravilom Vargatef ni priporočljivo.

V obdobju trženja zdravila (pri bolnikih zdravljenih z ali brez antikoagulantov ali drugimi zdravili, ki bi lahko povzročili krvavitve) so poročali o neresnih in resnih krvavitvah, od katerih jih je bilo nekaj s smrtnim izidom (za podatke iz kliničnih preskušanj glejte tudi »Terapevtska antikoagulacija« spodaj). V primeru krvavitve je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka, prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja na podlagi klinične ocene (glejte poglavje 4.2). Krvavitve v obdobju trženja zdravila vključujejo prebavila, dihala in organe osrednjega živčnega sistema, vendar na njih niso omejene, najbolj pogoste pa so krvavitve v dihalih.

Terapevtska antikoagulacija

Podatki iz kliničnih preskušanj za bolnike z dedno nagnjenostjo h krvavitvam ali tiste, ki so pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vargatef prejeli polne odmerke antikoagulantov, niso na voljo (za podatke v obdobju trženja glejte »Krvavitve« zgoraj). Pri bolnikih s stalnim zdravljenjem z majhnimi odmerki nizkomolekularnih heparinov ali acetilsalicilno kislino niso opazili večje pogostnosti krvavitvev. Bolniki, pri katerih so se med zdravljenjem razvili tromboembolični dogodki in so potrebovali zdravljenje z antikoagulantmi, so lahko nadaljevali z jemanjem zdravila Vargatef. Pri njih niso opazili povečanja pogostnosti krvavitvev. Bolnike, ki sočasno jemljejo antikoagulate, kot sta varfarin ali fenpropakoumon, je treba redno spremljati glede sprememb protrombinskega časa, mednarodnega umerjenega razmerja (international normalized ratio – INR) in kliničnih epizod krvavitvev.

Metastaze v možganih

Stabilne metastaze v možganih

Pri bolnikih z ustrezno predhodno zdravljenimi metastazami v možganih, ki so bili pred uvedbo zdravila Vargatef ≥ 4 tedne stabilni, niso opazili povečane pogostnosti možganskih krvavitvev. Vendar jih je treba skrbno spremljati zaradi možnega pojava znakov in simptomov možganskih krvavitvev.

Aktivne metastaze v možganih

Bolnike z aktivnimi metastazami v možganih so iz kliničnih preskušanj izključili, zato zdravljenje z zdravilom Vargatef zanje ni priporočljivo.

Venska trombembolija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vargatef, je povečano tveganje za vensko trombembolijo, vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo. Potrebujemo skrbno spremljanje glede pojava znakov in simptomov trombemboličnih dogodkov. Previdnost je potrebna zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke. Uporabo zdravila Vargatef je treba ukiniti pri bolnikih z življenje ogrožajočimi venskimi trombemboličnimi reakcijami.

Arterijski trombembolični dogodki

Pogostnost arterijskih trombemboličnih dogodkov je bila primerljiva med dvema skupinama zdravljenja v preskušanju 3. faze 1199.13 (LUME-Lung 1). Bolniki z miokardnim infarktom ali možgansko kapjo v nedavni anamnezi so bili iz tega preskušanja izključeni. Toda pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), zdravljenih z nintedanibom kot monoterapijo, so opazili večjo pogostnost arterijskih trombemboličnih dogodkov. Pri zdravljenju bolnikov z večjim srčnožilnim tveganjem, vključno z znano koronarno arterijsko boleznijo, je potrebna previdnost. Če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi akutne miokardne ishemije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Vargatef je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Predrtje prebavil in ishemični kolitis

Pogostnost predrtja prebavil je bila v kliničnem preskušanju med dvema skupinama primerljiva. Vendar zaradi mehanizma delovanja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vargatef, lahko obstaja povečano tveganje za predrtje prebavil in ishemični kolitis. V obdobju trženja zdravila so za nintedanib poročali o primerih predrtja prebavil, od katerih jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. Posebno pozornost zahteva zdravljenje bolnikov, ki so imeli predhodno abdominalno operacijo ali imajo v nedavni anamnezi predrtje votlega organa. Zato smemo zdravilo Vargatef uvesti šele vsaj 4 tedne po veliki operaciji. Zdravljenje z zdravilom Vargatef je treba za stalno ukiniti bolnikom, pri katerih se pojavi predrtje prebavil. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi ishemični kolitis, je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti, izjemoma pa je zdravilo Vargatef mogoče ponovno uvesti, ko ishemični kolitis v celoti izzveni in ko se opravi skrbna ocena bolnikovega stanja in drugih dejavnikov tveganja.

Nefrotska proteinurija

V obdobju trženja so zelo redko poročali o primerih nefrotske proteinurije. Histološke ugotovitve pri posameznih primerih so bile skladne z glomerulno mikroangiopatijo s trombi v ledvicah ali brez njih. Simptomi pri teh bolnikih so izginili po prenehanju zdravljenja z zdravilom Vargatef. Če se pri bolnikih pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zapleti s celjenjem ran

Zaradi mehanizma delovanja lahko nintedanib poslabša celjenje ran. V preskušanju LUME-Lung 1 niso opazili večje pogostnosti slabšega celjenja ran. Namenskih preskušanj za proučevanje učinka nintedaniba na celjenje ran niso opravili. Zdravilo Vargatef je zato dovoljeno uvesti (ali v primeru perioperativne prekinitve, nadaljevati njegovo jemanje) le na podlagi klinične ocene ustreznega celjenja ran.

Učinek na interval QT

V programu kliničnega preskušanja z nintedanibom niso opazili podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1) Znano je, da nekateri drugi zaviralci tirozin kinaze vplivajo na interval QT, zato je pri dajanju nintedaniba bolnikom, pri katerih lahko pride do podaljšanja intervala QTc, potrebna previdnost.

Alergijska reakcija

Znano je, da sojini prehranski izdelki pri osebah z alergijo na sojo povzročajo alergijske reakcije, vključno z resno anafilaksijo. Pri bolnikih z znano alergijo na arašidove beljakovine je tveganje za resne reakcije na sojine pripravke povečano.

Posebne populacije

V preskušanju 1199.13 (LUME-Lung 1) je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z nintedanibom in docetakselom, pogostnost resnih neželenih učinkov večja med bolniki s telesno maso do 50 kg, v primerjavi z bolniki, ki so tehtali ≥ 50 kg; vendar pa je bilo bolnikov, lažjih od 50 kg, malo. Zato je priporočljivo skrbno spremljanje bolnikov, ki tehtajo < 50 kg.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je substrat P-gp (glejte poglavje 5.2). Sočasno dajanje z močnim zaviralcem P-gp, ketokonazolom, je povečalo izpostavljenost nintedanibu za 1,61-krat na podlagi AUC in za 1,83-krat na podlagi C_{max} v namenskih študijah o medsebojnem delovanju med zdravili. V njih se je ob sočasnem dajanju močnega induktorja P-gp rifampicina izpostavljenost nintedanibu zmanjšala za 50,3 % na podlagi AUC in za 60,3 % na podlagi C_{max} v primerjavi z dajanjem samega nintedaniba. Pri sočasnem dajanju z nintedanibom pa lahko močni zaviralci P-gp (npr. ketokonazol ali eritromicin) povečajo izpostavljenost nintedanibu. V teh primerih je treba pri bolnikih skrbno spremljati prenašanje nintedaniba. Zaradi obvladovanja neželenih učinkov bo morda treba zdravljenje z zdravilom Vargatef prekiniti, zmanjšati odmerek ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Močni induktorji P-gp (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost nintedanibu. O sočasnem dajanju nintedaniba je treba skrbno premisliti.

Encimi citokroma (CYP)

Le manjši obseg biotransformacije nintedaniba poteka po poteh CYP. V predkliničnih študijah nintedanib in njegovi presnovki, prosta kislina BIBF 1202 in njen glukuronid BIBF 1202 niso zavirali ali inducirali encimov CYP (glejte poglavje 5.2). Na podlagi presnove s CYP velja, da je verjetnost medsebojnega delovanja zdravil z nintedanibom majhna.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili

Sočasno dajanje nintedaniba z docetakselom (75 mg/m^2) ni spremenilo farmakokinetike nobenega od zdravil v pomembnem obsegu.

Sočasno dajanje nintedaniba s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi ni pomembno spremenilo farmakokinetike peroralnih hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Nintedanib lahko poškoduje človeški plod (glejte poglavje 5.3). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Vargatef ne zanosijo in naj uporabljajo visoko učinkovite metode kontracepcije ob uvedbi zdravljenja, med zdravljenjem ter vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Vargatef. Nintedanib nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost peroralnih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša zaradi bruhanja in/ali diareje ali drugih stanj, ki lahko vplivajo na absorpcijo. Ženskam, ki jemljejo peroralne hormonske kontraceptive in pri katerih se pojavijo ta stanja, je treba svetovati, naj uporabljajo drugo visoko učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Vargatef pri nosečnicah, vendar predklinične študije pri živalih kažejo na reproduktivno toksičnost te zdravilne učinkovine (glejte poglavje 5.3). Ker lahko nintedanib tudi pri ljudeh poškoduje plod, ga nosečnice ne smejo uporabljati, razen če je zdravljenje potrebno zaradi njihovega kliničnega stanja. Testiranje nosečnosti je treba opraviti že pred zdravljenjem z zdravilom Vargatef.

Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo zdravnika ali farmacevta, če med zdravljenjem z zdravilom Vargatef zanosijo.

Če bolnica med uporabo zdravila Vargatef zanosi, je treba oceniti možno nevarnost za plod. Razmisliti je treba o ukinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

Dojenje

Ni podatkov o izločanju nintedaniba in njegovih presnovkov v materino mleko.

Predklinične študije kažejo, da se pri podganah v obdobju laktacije v mleko izloča majhna količina nintedaniba in njegovih presnovkov ($\leq 0,5$ % uporabljenega odmerka). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Vargatef je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Na podlagi predkliničnih preiskav ni znakov za vpliv na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). O možnih vplivih nintedaniba na plodnost pri ženskah ali živalskih samicah ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vargatef ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo med vožnjo ali upravljanjem strojev med zdravljenjem z zdravilom Vargatef previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V spodnjih poglavjih navajamo podatke o varnosti, ki temeljijo na globalnem, dvojno slepem randomiziranem ključnem preskušanju 3. faze 1199.13 (LUME-Lung 1), v katerem so primerjali zdravljenje z nintedanibom in docetakselom s placebom in docetakselom pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim ali ponovljivim NSCLC po kemoterapiji prve izbire in na podlagi podatkov, opaženih v obdobju trženja. Neželeni učinki, specifični za nintedanib, o katerih so najpogosteje poročali, so bili driska, zvišane ravni jetrnih encimov (ALT in AST) in bruhanje. Preglednica 2 prikazuje povzetek neželenih učinkov po organskih sistemih. Za obravnavo izbranih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4. Podatki o izbranih neželenih učinkih, ki so jih opazili v preskušanju LUME-Lung 1, so opisani spodaj.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 prikazuje povzetek pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v ključnem preskušanju LUME-Lung 1 za bolnike z NSCLC s histologijo adenokarcinoma ($n = 320$) ali iz obdobja trženja. Za izražanje pogostnosti so uporabili izraze: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ali neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Za vsako skupino pogostnosti so neželeni učinki prikazani po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Povzetek neželenih učinkov po kategorijah pogostnosti

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100 < 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000 < 1/100$)	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		febrilna nevtropenija, abscesi, sepsa		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (vključno s febrilno nevtropenijo)	trombocitopenija		
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit, neravnovesje elektrolitov	dehidracija, zmanjšanje telesne mase		
Bolezni živčevja	periferna nevropatija	glavobol ¹⁾		
Srčne bolezni			miokardni infarkt (glejte poglavje 4.4)	
Žilne bolezni	krvavitev ¹⁾ (glejte poglavje 4.4)	venska trombembolija ³⁾ , hipertenzija		anevrizme in disekcije arterij
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzea, trebušna bolečina		perforacija ¹⁾ pankreatitis ²⁾	kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečana vrednost alanin-aminotransferaze (ALT), povečana vrednost aspartat-aminotransferaze (AST), povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi (ALKP)	hiperbilirubinemija, povečana vrednost gama-glutamilttransferaze (GGT)	z zdravilom povzročena poškodba jeter	
Bolezni kože in podkožja	mukozitis (vključno s stomatitisom), izpuščaj, alopecija ¹⁾	pruritus		
Bolezni sečil		proteinurija ¹⁾	ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)	

¹⁾ V kliničnih preskušanjih pogostnost ni bila povečana pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom in docetakselom, v primerjavi s placebom in docetakselom.

²⁾ O pankreatitisu so poročali pri bolnikih, ki so nintedanib jemali za zdravljenje IPF in NSCLC. O večini teh dogodkov so poročali pribolnikih z indikacijo IPF.

³⁾ Poročali so o primerih pljučne embolije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska

Driska se je pojavila pri 43,4 % (≥ 3 . stopnje: 6,3 %) bolnikov z adenokarcinomom v skupini z nintedanibom. Večina neželenih učinkov je tesno časovno sovpadala z dajanjem docetaksela. Pri večini bolnikov je driska prenehala po prekinitvi zdravljenja, jemanju zdravil proti driski in zmanjšanju odmerka nintedaniba.

Za priporočene ukrepe in prilagajanje odmerjanja pri driski glejte poglavji 4.4 in 4.2.

Povišanje ravni jetrnih encimov in hiperbilirubinemija

Neželeni učinki, povezani z jetri, so se pojavili pri 42,8 % bolnikov, zdravljenih z nintedanibom. Približno ena tretjina teh bolnikov je imela z jetri povezane neželene učinke ≥ 3 . stopnje. Kot ustrezen ukrep za bolnike s povečanimi jetrnimi parametri se je izkazalo uveljavljeno stopenjsko zmanjševanje odmerka, zdravljenje pa je bilo treba ukiniti le pri 2,2 % bolnikov. Pri večini bolnikov so bila povečanja jetrnih parametrov reverzibilna.

Za informacije o priporočenih ukrepih in prilagajanje odmerjanja v primeru zvišanih ravni jetrnih encimov in bilirubina pri posebnih populacijah glejte poglavji 4.4 in 4.2.

Nevtropenija, febrilna nevtropenija in sepsa

O sepsi in febrilni nevtropeniji so poročali kot o zapletu, ki je sledil nevtropeniji. Deleža sepse (1,3 %) in febrilne nevtropenije (7,5 %) sta bila pri zdravljenju z nintedanibom povečana v primerjavi s skupino s placebom. Med zdravljenjem je pomembno spremljati bolnikovo krvno sliko, zlasti med kombiniranim zdravljenjem z docetakselom (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve

V obdobju trženja zdravila (pri bolnikih zdravljenih z ali brez antikoagulantov ali drugimi zdravili, ki bi lahko povzročili krvavitve) so poročali o neresnih in resnih krvavitvah, od katerih jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. Krvavitve v obdobju trženja zdravila vključujejo prebavila, dihala in organe osrednjega živčnega sistema, vendar na njih niso omejene, najbolj pogoste pa so krvavitve v dihalih (glejte tudi poglavje 4.4).

Predrtje prebavil

Kot je zaradi mehanizma delovanja pričakovano, se lahko pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom, predrejo prebavila. Vendar je bila pogostnost bolnikov s predrtjem prebavil majhna.

Periferna nevropatija

Znano je tudi, da se med zdravljenjem z docetakselom pojavlja periferna nevropatija. O njej so poročali pri 16,5 % bolnikov v skupini s placebom in pri 19,1 % bolnikov v skupini z nintedanibom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ali zdravljenja za preveliko odmerjanje nintedaniba ni. Njegov največji enkratni odmerek, ki so ga uporabili v študijah I. faze, je bil 450 mg enkrat na dan. Poleg tega sta 2 bolnika dobivala prevelik odmerek največ 600 mg dvakrat na dan do osem dni. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili skladni z znanim profilom varnosti nintedaniba, ki zajema povečanje jetrnih encimov in prebavnih simptomov. Oba bolnika sta po teh neželenih učinkih okrevala. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje prekiniti in takoj uvesti ustrezne splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti novotvorbam, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01EX09.

Mehanizem delovanja

Nintedanib je trojni zaviralec angiokinaze, ki zavira aktivnost kinaze receptorjev žilnega endotelijskega rastnega faktorja (vascular endothelial growth factor receptors – VEGFR 1-3), receptorje rastnega faktorja iz trombocitov (platelet-derived growth factor receptors – PDGFR α in β) in receptorjev rastnega faktorja fibroblastov (fibroblast growth factor receptors – FGFR 1-3). Nintedanib se kompetitivno veže na vezavno mesto adenozin trifosfata (ATP) teh receptorjev in zavira znotrajcelično signaliziranje, ki je odločilno za proliferacijo in preživetje endotelijskih in perivaskularnih celic (periciti in žilne gladkomišične celice). Poleg tega so zavrte še Fms-podobna tirozin-protein kinaza (Flt)-3, limfocit-specifična tirozin-protein kinaza (Lck) in proto-onkogeno tirozin-protein kinaza Src (Src).

Farmakodinamični učinki

Angiogeneza tumorja je bistvena lastnost, ki prispeva k njegovi rasti, napredovanju in nastajanju metastaz, in jo pretežno sproža sproščanje proangiogenskih dejavnikov, ki jih izločajo tumorske celice (VEGF in bFGF), ki privlačijo gostiteljske endotelijske in perivaskularne celice in tako olajšajo oskrbo s kisikom in hranili prek gostiteljskega žilnega sistema. V predkliničnih modelih te bolezni je nintedanib kot samostojna učinkovina uspešno oviral nastajanje in ohranjanje tumorskega žilnega sistema, kar je zavrlo rast tumorja in povzročilo njegov zastoj. Še zlasti je zdravljenje tumorskih ksenograftov z nintedanibom hitro zmanjšalo gostoto mikrožilja v tumorju in njegovo perfuzijo ter prekritje žil s periciti.

Merjenje s kontrastno poudarjenim dinamičnim magnetno resonančnim slikanjem (DCE-MRI) je pokazalo antiangiogeni učinek nintedaniba pri ljudeh. Čeprav ni bil povsem očitno odvisen od odmerka, so največ odzivov opazili pri odmerkih ≥ 200 mg. Logistična regresija je pokazala statistično značilno povezavo antiangiogenega učinka z izpostavljenostjo nintedanibu. Učinki na DCE-MRI so bili vidni 24 do 48 ur po prvi uporabi zdravila in so se ohranili ali celo povečali po neprekinjenem večtedenskem zdravljenju. Korelacije odziva na DCE-MRI z naknadnimi klinično značilno zmanjšanimi velikostmi ciljnih lezij niso ugotovili, vendar je bil tovrsten odziv povezan s stabilizacijo bolezni.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost v osrednjem preskušanju 3. faze LUME-Lung 1

Učinkovitost in varnost zdravila Vargatef so proučevali pri 1.314 odraslih bolnikih z lokalno napredovalim, metastatskim ali ponovljenim NSCLC po eni predhodni kemoterapiji. »Lokalno ponovljen« je bilo opredeljeno kot lokalna ponovitev tumorja brez metastaz ob vstopu v preskušanje. V preskušanje so vključili 658 bolnikov (50,1 %) z adenokarcinomom, 555 bolnikov (42,2 %) s ploščatoceličnim karcinomom in 101 bolnika (7,7 %) s tumorji druge histologije.

Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) na prejemanje nintedaniba po 200 mg peroralno dvakrat na dan v kombinaciji s 75 mg/m² docetaksela intravensko vsakih 21 dni (n = 655) ali placebo peroralno dvakrat na dan v kombinaciji s 75 mg/m² docetaksela vsakih 21 dni (n = 659). Randomizacija je bila stratificirana glede na stanje zmogljivosti po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 ali 1), predhodno zdravljenje z bevacizumabom (da ali ne), metastaze v možganih (da ali ne) in histologijo tumorja (ploščatocelična ali neploščatocelična histologija tumorja).

Značilnosti bolnikov so bile med skupinami zdravljenja uravnotežene po celotni populaciji in med podskupinami glede na histologijo. Pri splošni populaciji je bilo kar 72,7 % bolnikov moških. Večina bolnikov je bilo Neazijcev (81,6 %), mediana starost je bila 60,0 let, izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (28,6 %) ali 1 (71,3 %); en bolnik je imel izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 2.

Pet celih osem odstotka (5,8 %) bolnikov je imelo ob sprejetju v preskušanje stabilne metastaze v možganih in 3,8 % se jih je pred tem zdravilo z bevacizumabom.

Stopnja bolezní je bila določena v času diagnoze po lestvici Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC), 6. ali 7. izdaja. V celotni populaciji je 16,0 % bolnikov imelo bolezen stopnje < IIIB/IV, 22,4 % bolezen stopnje IIIB in 61,6 % jih je imelo bolezen stopnje IV. 9,2 % bolnikov je vstopilo v preskušanje z lokalno ponovljeno boleznijo na stopnji izhodiščne ocene. Pri bolnikih s tumorjem s histologijo adenokarcinoma je 15,8 % bolnikov imelo bolezen stopnje < IIIB/IV, 15,2 % bolezen stopnje IIIB in 69,0 % jih je imelo bolezen stopnje IV. 5,8 % bolnikov z adenokarcinomom je vstopilo v preskušanje z lokalno ponovljeno boleznijo na stopnji izhodiščne ocene.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezní (*progression-free survival – PFS*), kar je ocenila neodvisna komisija (*independent review committee – IRC*) na podlagi podatkov za populacijo ITT (*intent-to-treat*) in kot so pokazale histološke preiskave. Celokupno preživetje (*overall survival – OS*) je bilo drugi opazovani dogodek. Preostali opazovani dogodki za ocenjevanje učinkovitosti so bili: objektivni odziv, nadzor bolezní, sprememba velikosti tumorja in zdravstvena kakovost življenja.

Dodajanje nintedaniba k docetakselu je povzročilo statistično značilno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezní ali smrt za 21 % za celotno populacijo (razmerje ogroženosti (RO) 0,79; 95-odstotni interval zaupanja (IZ): 0,68–0,92; $p = 0,0019$), kot je ugotovila IRC. Ta rezultat je bil potrjen v kontrolnih analizah PFS (RO 0,85, 95-odstotni IZ: 0,75–0,96; $p = 0,0070$), ki so vključevale vse dogodke, zbrane v času končne analize celokupnega preživetja. Analiza celokupnega preživetja v celotni populaciji bolnikov ni dosegla statistične pomembnosti (RO: 0,94; 95 % IZ: 0,83; 1,05). Omembe vredno je, da so predhodno načrtovane analize glede na histologijo pokazale statistično značilno razliko v celokupnem preživetju zdravljenih skupin samo v populaciji bolnikov z adenokarcinomom (Preglednica 4).

Kot prikazuje preglednica 4, je dodajanje nintedaniba k docetakselu povzročilo statistično značilno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezní ali smrt za 23 % za populacijo z adenokarcinomom (RO 0,77; 95-odstotni IZ: 0,62–0,96). Skladno s temi opažanji so povezani opazovani dogodki v preskušanju, na primer kontrola bolezní in spremenjena velikost tumorja, pokazali značilna izboljšanja.

Preglednica 4: Izsledki o učinkovitosti v preskušanju LUME-Lung 1 za bolnike s histologijo adenokarcinoma

	Vargatef + docetaksel	Placebo + docetaksel
Preživetje brez napredovanja (PFS)* - primarna analiza		
Bolniki, n	277	285
Število smrti ali napredovanja bolezni, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Mediana PFS [mesece]	4,0	2,8
RO (95-odstotni IZ)	0,77 (0,62; 0,96)	
Vrednost p iz stratificiranega log-rang testa**	0,0193	
Preživetje brez napredovanja***- analiza ob kontrolnem obisku		
Bolniki, n	322	336
Število smrti ali napredovanj bolezni, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Mediana PFS [mesece]	4,2	2,8
RO (95-odstotni IZ)	0,84 (0,71; 1,00)	
Vrednost p iz stratificiranega log-rang testa **	0,0485	
Nadzor bolezni [%]	60,2	44,0
Razmerje obov (95-odstotni IZ) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
vrednost p ⁺	< 0,0001	
Objektivni odziv [%]	4,7	3,6
Razmerje obov (95-odstotni IZ) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
vrednost p ⁺	0,4770	
Skrčenje tumorja [%] ^o	-7,76	-0,97
vrednost p ^o	0,0002	
Celokupno preživetje (CP)***		
Bolniki, n	322	336
Število smrti ali napredovanj bolezni, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Mediana celokupnega preživetja [mesece]	12,6	10,3
RO (95-odstotni IZ)	0,83 (0,70; 0,99)	
Vrednost p iz stratificiranega log-rang testa *	0,0359	

RO: razmerje ogroženosti; IZ: interval zaupanja

* Primarna analiza PFS je bila izvedena, ko so poročali o 713 tovrstnih dogodkih po oceni IRC pri celotni populaciji ITT (332 dogodkov pri bolnikih z adenokarcinomom)

** Stratificirano glede na izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1), metastaze v možganih na izhodišču (da ali ne) in predhodno zdravljenje z bevacizumabom (da ali ne).

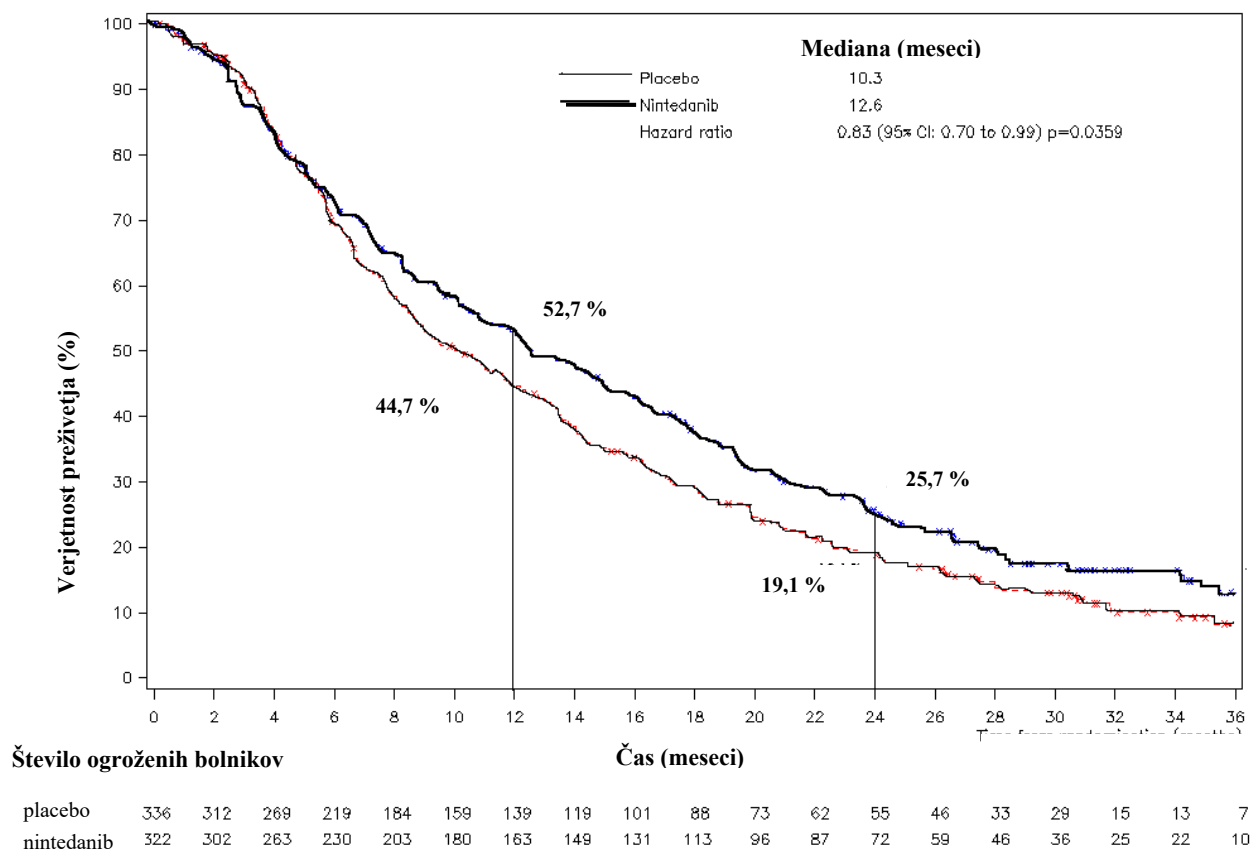
*** Analiza celokupnega preživetja in analiza PFS ob kontrolnem pregledu sta bili izvedeni, ko so poročali o 1121 smrtnih primerih v celotni populaciji ITT (535 dogodkov pri bolnikih z adenokarcinomom).

+ Razmerje obov in vrednost p sta bila pridobljena iz logističnega regresijskega modela, prilagojenega za izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1).

o Prilagojena srednja vrednost najboljše spremembe v odstotkih od izhodišča in vrednost p sta pridobljeni iz modela ANOVA, s prilagoditvijo za izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG (0 ali 1), metastaze v možganih na izhodišču (da ali ne) in predhodno zdravljenje z bevacizumabom (da ali ne).

Bolniki z adenokarcinomom so imeli dokazano statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja v korist zdravljenja z nintedanibom in docetakselom, s 17-odstotnim zmanjšanjem tveganja smrti (RO 0,83, p = 0,0359) in mediano vrednostjo izboljšanja celokupnega preživetja 2,3 meseca (10,3 v primerjavi z 12,6 meseci, slika 1).

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja za bolnike s tumorjem z adenokarcinomsko histologijo po skupinah v preskušanju LUME-Lung 1



Izvedli so vnaprej opredeljeno analizo populacije bolnikov z adenokarcinomom, ki so imeli ob vstopu v preskušanje izjemno slabo prognozo zdravljenja, in sicer pri tistih, pri katerih se je napredovanje bolezni pojavilo med zdravljenjem prve izbire ali kmalu zatem, torej pred vstopom v preskušanje. Ta populacija zajema vključene bolnike z adenokarcinomom, ki so na izhodišču imeli opredeljeno napredovalo bolezen in so v preskušanje vstopili manj kot 9 mesecev od začetka zdravljenja prve izbire. Zdravljenje teh bolnikov z nintedanibom v kombinaciji z docetakselom je zmanjšalo tveganje smrti za 25 % v primerjavi s placebom in docetakselom (RO 0,75; 95-odstotni IZ: 0,60 do 0,92; $p = 0,0073$). Mediana celokupnega preživetja se je izboljšala za 3 mesece (nintedanib: 10,9 mesecev; placebo: 7,9 mesecev). V post-hoc analizi pri bolnikih z napredovalim adenokarcinomom, ki so v preskušanje vstopili ≥ 9 mesecev od začetka zdravljenja v prvi liniji, razlika ni dosegla statistične pomembnosti (RO za CP: 0,89, 95 % IZ 0,66-1,19).

Delež bolnikov z adenokarcinomom stopnje < IIB/IV ob diagnozi je bil majhen in uravnotežen v vseh zdravljenih skupinah bolnikov (placebo: 54 bolnikov (16,1 %); nintedanib: 50 bolnikov (15,5 %)). RO za te bolnike za PFS je bil 1,24 (95 % IZ: 0,68, 2,28), za celokupno preživetje pa 1,09 (95 % IZ: 0,70, 1,70). Vendar pa je bil vzorec majhen, ni bilo pomembne interakcije in IZ je bil širok ter je vključeval RO celokupnega preživetja celotne populacije bolnikov z adenokarcinomom.

Kakovost življenja

Zdravljenje z nintedanibom ni pomembno spremenilo časa do poslabšanja predhodno opredeljenih simptomov kašlja, dispneje in bolečine, povzročil pa je pomembno poslabšanje na lestvici simptomov driske. Kljub temu so opazili celokupno korist zdravljenja z nintedanibom brez negativnega vpliva na samoocenjeno kakovost življenja.

Učinek na interval QT

V namenskem preskušanju so primerjali nintedanib in sunitinib kot monoterapiji pri bolnikih s karcinomom ledvičnih celic, ki so jim izmerili in analizirali vrednosti QT/QTc. V tem preskušanju so jim dali bodisi enkratne peroralne odmerke nintedaniba po 200 mg ali večkratne peroralne odmerke po

200 mg, dvakrat na dan 15 dni, ne da bi podaljšali interval QTcF. Vendar temeljitih preskušanj QT z nintedanibom v kombinaciji z docetakselom niso izvajali.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vargatef za vse podskupine pediatrične populacije s pljučnim nedrobnoceličnim rakom (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nintedanib je dosegel največje koncentracije v plazmi približno po 2 do 4 urah po zaužitju mehke želatinske kapsule na tešče (razpon 0,5 do 8 ur). Absolutna biološka uporabnost odmerka 100 mg je bila 4,69 % (90-odstotni IZ: 3,615 do 6,078) pri zdravih prostovoljcih. Učinki prenašalca in precejšnja presnova med prvim prehodom zmanjšata absorpcijo in biološko uporabnost. Izpostavljenost nintedanibu se je povečevala sorazmerno z odmerkom, pri odmerkih v razponu od 50 do 450 mg enkrat na dan in od 150 do 300 mg dvakrat na dan. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po največ enem tednu odmerjanja.

Po vnosu hrane se je izpostavljenost nintedanibu povečala za približno 20 % v primerjavi z uporabo na tešče (IZ: 95,3 do 152,5 %), absorpcija pa je bila upočasnjena (mediana t_{max} na tešče: 2,00 uri; s hrano: 3,98 ure).

V študiji *in vitro* mešanje kapsul nintedaniba z majhno količino jabolčne čežane ali čokoladnega pudinga do 15 minut ni imelo vpliva na farmacevtsko kakovost. Pri daljšem času izpostavljenosti mehki hrani so opazili nabrekanje in deformacijo kapsul zaradi vode, ki jo je absorbirala želatinasta ovojnica kapsule. Zato se ne pričakuje, da bi zaužitje kapsul z mehko hrano spremenilo klinični učinek, če se kapsule zaužijejo takoj.

Porazdelitev

Nintedanib se porazdeli v najmanj dveh fazah. Po intravenskem infundiranju so opazili velik porazdelitveni volumen (V_{ss} : 1.050 l, 45,0 % gCV).

Vezava nintedaniba na beljakovine v plazmi je bila *in vitro* velika, z vezanim deležem kar 97,8 %. Smatra se, da je albumin v serumu najpomembnejša vezavna beljakovina. Nintedanib se prednostno porazdeljuje v plazmi z razmerjem med krvjo in plazmo 0,869.

Biotransformacija

Prevladujoča presnovna reakcija nintedaniba je hidrolizna cepitev s pomočjo esteraz, pri kateri nastane prosta kislina BIBF 1202, ki jo nato glukuronizirajo encimi UGT, in sicer UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, in UGT 1A10 v glukuronid BIBF 1202.

Le manjši del biotransformacije nintedaniba je potekal po poteh CYP, pri čemer je prevladujoči vpleteni encim CYP 3A4. Glavnega od CYP odvisnega presnovka v študiji ADME pri ljudeh ni bilo mogoče zaznati v njihovi plazmi. Delež od CYP odvisne presnove *in vitro* je približno 5 % v primerjavi s približno 25 % cepitve estra.

V predkliničnih eksperimentih *in vivo* BIBF 1202 ni pokazala učinkovitosti, in to kljub njeni aktivnosti na ciljnih receptorjih .

Izločanje

Skupni plazemski očistek po intravenskem infundiranju je bil velik (očistek: 1.390 ml/min, 28,8 % gCV). V 48 urah se je s sečem izločilo približno 0,05 % odmerka nespremenjene zdravilne učinkovine (31,5 % gCV) po peroralnem zaužitju in približno 1,4 % odmerka (24,2 % gCV) po intravenskem vnosu; ledvični očistek je bil 20 ml/min (32,6 % gCV). Glavna pot izločanja z zdravilom povezane radioaktivnosti po zaužitju [^{14}C] nintedaniba je bila izločanje z blatom/žolčem (93,4 % odmerka, 2,61 % gCV).

Prispevek ledvičnega izločanja k skupnemu očistku je bil majhen (0,649 % odmerka, 26,3 % gCV). Skupno izločanje je veljalo za končano (nad 90 %) v 4 dneh po odmerjanju. Končni razpolovni čas nintedaniba je bil med 10 in 15 urami (gCV % približno 50 %).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiko nintedaniba je mogoče smatrati kot linearno glede na čas (to pomeni, da je podatke o enkratnem odmerku mogoče ekstrapolirati na podatke za večkratne odmerke). Kopičenje po večkratnem dajanju je bilo 1,04-kratno za C_{max} in 1,38-kratno za AUC_{τ} . Najmanjše koncentracije nintedaniba so ostale stabilne več kot eno leto.

Drugi podatki o medsebojnem delovanju zdravil

Presnova

Medsebojnega delovanja med nintedanibom in substrati CYP, zaviralci CYP ali induktorji CYP ni pričakovati, saj nintedanib, BIBF 1202 in glukuronid BIBF 1202 v predkliničnih študijah niso zavirali ali inducirali encimov CYP, pa tudi nintedaniba encimi CYP niso presnavljali v pomembnem obsegu.

Prenos

Nintedanib je substrat P-gp. Za možne interakcije nintedaniba s tem prenašalcem glejte poglavje 4.5. Pokazalo se je, da nintedanib *in vitro* ni substrat ali zaviralec OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ali MRP-2; niti ni substrat BCRP. *In vitro* so opazili le šibek zaviralni potencial na OCT-1, BCRP in P-gp, za katerega velja, da je klinično le malo pomemben. Enako velja za nintedanib kot substrat OCT-1.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V eksploracijskih farmakokinetičnih analizah neželenih učinkov se je pri večji izpostavljenosti nintedanibu kazal trend k povezavi s povečanjem vrednosti jetrnih encimov, ne pa tudi z neželenimi učinki v prebavilih.

Farmakokinetičnih analiz učinkovitosti za klinične opazovane dogodke niso opravili. Logistična regresija je pokazala statistično značilno povezavo med izpostavljenostjo nintedanibu in odzivom na DCE-MRI.

Analiza populacijske farmakokinetike pri posebnih populacijah

Farmakokinetične lastnosti nintedaniba so bile pri zdravih prostovoljcih podobne kot pri bolnikih z rakom in bolnikih v ciljni populaciji. Na izpostavljenost nintedanibu niso vplivali spol (prilagojen za telesno maso), blaga ali zmerna ledvična okvara (ocenjeno z očistkom kreatinina), metastaze v jetrih, rezultat zmogljivosti po ECOG, pitje alkohola in genotip P-gp.

Populacijske farmakokinetične analize nakazujejo zmerne učinke na izpostavljenost nintedanibu, ki so odvisni od starosti, telesne mase in rase (glejte spodaj). Na podlagi velike variabilnosti izpostavljenosti med posamezniki, ki so jo opazili v kliničnem preskušanju LUME-Lung-1, naštetih učinki ne veljajo za klinično pomembne. Vendar priporočajo skrbno spremljanje bolnikov z več dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Starost

Izpostavljenost nintedanibu se je večala linearno s starostjo. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je zmanjšala za 16 % pri 45-letnem bolniku (5. percentil) in povečala za 13 % pri 76-letnem bolniku (95. percentil) glede na bolnike z mediano starostjo 62 let. Obravnavani razpon starosti v analizi je bil 29 do 85 let; približno 5 % populacije je bilo starejše od 75 let.

Telesna masa

Opazili so inverzno korelacijo med telesno maso in izpostavljenostjo nintedanibu. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je povečala za 25 % pri 50-kilogramskem bolniku (5. percentil) in zmanjšala za 19 % pri 100-kilogramskem (95. percentil) glede na tiste z mediano telesno maso 71,5 kg.

Rasa

Populacijska srednja izpostavljenost nintedanibu je bila od 33 % do 50 % večja pri Kitajcih, Tajvancih in Indijcih ter 16 % večja pri Japoncih, medtem ko je pri Korejcih od 16 % do 22 % manjša v primerjavi z belci (popravljena glede na telesno maso). Na podlagi velike variabilnosti izpostavljenosti med posamezniki, naštetih učinki ne veljajo za klinično pomembne. Podatki za črnce so zelo omejeni, vendar v enakem razponu kot za belce.

Jetrna okvara

V namenskem preskušanju z enojnim odmerkom faze I in v primerjavi z zdravimi osebami, je bila izpostavljenost nintedanibu na podlagi C_{max} in AUC 2,2-krat večja pri prostovoljcih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A; 90-% IZ 1,3 – 3,7 za C_{max} oz. 1,2 – 3,8 za AUC). Pri prostovoljcih z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) je bila izpostavljenost v primerjavi z zdravimi osebami 7,6-krat večja na podlagi C_{max} (90-% IZ 4,4 – 13,2) oz. 8,7-krat večja (90-% IZ 5,7 – 13,1) na podlagi AUC. Oseb s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) niso preučevali.

Sočasno zdravljenje s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi

V namenski farmakokinetični študiji so bolnice s SSc-ILD prejele enkratni odmerek kombinacije 30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela pred in po odmerjanju 150 mg nintedaniba dvakrat na dan v obdobju najmanj 10 dni. Razmerji prilagojenega geometričnega povprečja (90 % interval zaupanja (IZ)) sta bili 117 % (108 %–127 %; C_{max}) in 101 % (93 %–111 %; AUC_{0-tz}) za etinilestradiol ter 101 % (90 %–113 %; C_{max}) in 96 % (91 %–102 %; AUC_{0-tz}) za levonorgestrel (n = 15), kar nakazuje, da sočasno dajanje nintedaniba nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Študije toksičnosti po enkratnem odmerku pri podganah in miših kažejo na majhen akutni toksični potencial nintedaniba. V študijah toksičnosti po ponavljajočih se odmerkih pri podganah so bili neželeni učinki (npr. odebilitet epifiznih ploščic, lezije sekalcev) večinoma povezani z mehanizmom delovanja (z zaviranjem VEGFR-2) nintedaniba. Te spremembe so poznane pri drugih zaviralcih VEGFR-2 in jih smatrajo kot učinek skupine zdravil.

V študijah toksičnosti pri neglodalcih so zasledili drisko in bruhanje, ki sta ju spremljala zmanjšan vnos hrane in izguba telesne mase.

Pri podganah, psih in opicah *Cynomolgus* ni dokazov o povečanju jetrnih encimov. Blaga povečanja jetrnih encimov, ki niso posledica resnih neželenih učinkov, kot je driska, so opazili le pri opicah Rhesus.

Reproduktivna toksičnost

Študija vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih in zgodnjega razvoja zarodka do implantacije pri podganah ni razkrila učinkov na reproduktivni sistem niti na sposobnost razmnoževanja pri samcih.

Pri podganah so smrtnost zarodka in ploda ter teratogene učinke opazili pri izpostavljenosti, ki je manjša od največjega za ljudi priporočenega odmerka 200 mg dvakrat na dan. Pri izpostavljenosti, ki je bila nižja od terapevtskega odmerka, so opazili tudi učinke na razvoj aksialnega okostja in razvoj velikih arterij.

Pri kuncih so smrtnost zarodka ali ploda opazili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 8-krat večja od največjega priporočenega odmerka za ljudi. Teratogene učinke na aortne loke v kombinaciji s srcem in sečili so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 4-krat večja od največjega priporočenega odmerka za ljudi, vpliv na razvoj aksialnega okostja zarodka pa pri izpostavljenosti, ki je bila 3-krat večja od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh.

Pri podganah so se majhne količine radioaktivno označenega nintedaniba in/ali njegovih presnovkov izločale v mleko ($\leq 0,5$ % uporabljenega odmerka).

Študije genotoksičnosti ne kažejo na mutageni potencial nintedaniba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

trigliceridi, srednjeveržni
trda maščoba
sojin lecitin (E322)

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol (85 %)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti aluminij/aluminij; vsak vsebuje 10 kapsul.

Vargatef 100 mg mehke kapsule

Velikosti pakiranja: 60 ali 120 kapsul ali večkratno pakiranje po 120 (2 x 60) kapsul (2 škatli po 60 kapsul, zaviti v plastično folijo).

Vargatef 150 mg mehke kapsule

Velikost pakiranja: 60 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

V primeru stika z vsebino kapsule, je potrebno takoj umiti roke z veliko vode (glejte poglavje 4.2). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vargatef 100 mg mehke kapsule

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg mehke kapsule

EU/1/14/954/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. november 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 26. avgust 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila.
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom. (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (100 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Vargatef 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojo. Za več informacije glejte navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 x 1 mehka kapsula
120 x 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vargatef 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (100 mg - 60 kapsul v večkratnem pakiranju brez Blue Box)

1. IME ZDRAVILA

Vargatef 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojo. Za več informacije glejte navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 x 1 mehka kapsula. Del večkratnega pakiranja, ki ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/954/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vargatef 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA (100 mg - večkratno pakiranje po 120 kapsul - vsebuje Blue Box)****1. IME ZDRAVILA**

Vargatef 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje: 120 (2 pakiranja s po 60 x1) mehkih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/954/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vargatef 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (150 mg)

1. IME ZDRAVILA

Vargatef 150 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojo. Za več informacije glejte navodila.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 x 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/954/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Vargatef 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (100 mg)

1. IME ZDRAVILA

Vargatef 100 mg kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo ne odpirajte.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT (150 mg)

1. IME ZDRAVILA

Vargatef 150 mg kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo ne odpirajte.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vargatef 100 mg mehke kapsule nintedanib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vargatef in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vargatef
3. Kako jemati zdravilo Vargatef
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vargatef
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vargatef in za kaj ga uporabljamo

Kapsule Vargatef vsebujejo zdravilno učinkovino nintedanib. Nintedanib zavira aktivnost skupine beljakovin, ki sodelujejo pri razvoju novih krvnih žil, ki jih rakave celice potrebujejo za oskrbo s hrano in kisikom. S preprečevanjem aktivnosti teh beljakovin lahko nintedanib pomaga ustaviti rast in širjenje raka.

To zdravilo se uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje raka (docetaksel), ki se uporablja za zdravljenje vrste pljučnega raka imenovanega nedrobnocelični pljučni rak (non-small cell lung cancer – NSCLC). Namenjeno je odraslim bolnikom, ki imajo določeno vrsto nedrobnoceličnega pljučnega raka (*adenokarcinom*) in so se predhodno že zdravili z drugim zdravilom proti raku, a je začel tumor ponovno rasti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vargatef

Ne jemljite zdravila Vargatef

- če ste alergični na nintedanib, arašide ali sojo, ali na katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- če imate ali ste imeli težave z jetri ali ste kadarkoli imeli krvavitve, zlasti nedavno krvavitev v pljuča;
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če so pri vas odkrili povečano količino beljakovin v urinu,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon, heparin ali acetilsalicilna kislina) za preprečevanje strjevanja krvi. Zdravljenje z zdravilom Vargatef lahko poveča tveganje za krvavitve;

- če ste pred kratkim imeli kirurški poseg ali ga načrtujete. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef običajno prekiniti pred načrtovano operacijo. Vaš zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali;
- če imate raka, ki se je razširil v možgane;
- če imate visok krvni tlak;
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabilitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

Na podlagi teh podatkov lahko zdravnik opravi nekatere krvne preiskave, na primer preveri delovanje vaših jeter, in ugotovi, kako hitro se strjuje vaša kri. Zdravnik se bo z vami pogovoril o izvidih teh preiskav in se odločil, ali lahko dobite zdravilo Vargatef.

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

- dobili drisko. Pomembno je, da jo zdravite takoj po prvih znakih (glejte poglavje 4);
- če bruha ali vam je slabo (navzea);
- če imate nepojasnjene simptome, kot je porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), urin temne ali rjave barve (barve čaja), bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna), hitrejša krvavitev ali nastajanje podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so lahko simptomi resnih težav z jetri;
- če se pojavi zvišana telesna temperatura, mrzlica, hitro dihanje ali hiter srčni utrip. To bi lahko bili znaki okužbe ali okužbe krvi (sepsa) (glejte poglavje 4);
- če se pojavijo: huda bolečina v predelu trebuha, zvišana telesna temperatura, mrzlica, siljenje na bruhanje, bruhanje, otrdelost ali napihnjeno trebuh, ker so to lahko simptomi luknje v črevesni steni (predrtja prebavil);
- če se naknadno pri vas pojavi kombinacija nekaterih ali vseh naslednjih simptomov: nenadna huda bolečina ali krči v trebuhu, rdeča kri v blatu, driska ali zaprtje, slabost in bruhanje, so to lahko simptomi vnetja črevesa zaradi zmanjšane pretoka krvi (ishemični kolitis);
- če se pojavijo bolečina, oteklina, rdečina, toplota okončine ali bolečina v prsnem košu in oteženo dihanje, saj so to lahko simptomi krvnega strdka v kateri od ven;
- če imate kakršnokoli večjo krvavitev,
- če vas tišči ali boli v prsih, običajno na levi strani telesa, imate bolečine v vratu, čeljusti, rami ali roki, vam srce hitreje bije, imate kratko sapo, vam je slabo, bruha, saj so to lahko simptomi srčnega infarkta;
- če katerikoli neželeni učinek/učinki (glejte poglavje 4) postanejo resni.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila pri otrocih ali mladostnikih niso preučevali pri zdravljenju raka pljuč (NSCLC), zato ga mlajši od 18 let ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo Vargatef

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora in zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

To zdravilo lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. Zdravili, ki lahko povečata raven nintedaniba (zdravilne učinkovine v zdravilu Vargatef) v krvi, in s tem tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4):

- ketokonazol (za zdravljenje glivičnih okužb),
- eritromicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo raven nintedaniba v krvi in s tem učinkovitost zdravila Vargatef, pa so:

- rifampicin (antibiotik za zdravljenje tuberkuloze),
- karbamazepin in fenitoin (za zdravljenje epileptičnih napadov),
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Med nosečnostjo ne jemljite tega zdravila, ker lahko škodi vašemu nerojenemu otroku in povzroči prirojene okvare.

Kontracepcija

- Ženske, ki lahko zanosijo, morajo ob začetku jemanja zdravila Vargatef, med samim jemanjem in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije, da preprečijo nosečnost.
- O izbiri najboljših kontracepcijskih metod se posvetujte z zdravnikom.
- Bruhanje in/ali driska ali druge prebavne motnje lahko vplivajo na absorpcijo peroralnih hormonskih kontraceptivov, kot so kontracepcijske tabletki, in lahko zmanjšajo njihovo učinkovitost. Tako se v primeru teh težav posvetujte z zdravnikom o drugi primernejši metodi kontracepcije.
- Zdravniku ali farmacevtu takoj povejte, če med zdravljenjem z zdravilom Vargatef zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči.

Dojenje

Ni znano ali zdravilo prehaja v materino mleko in če lahko škodi dojenemu otroku. Zato ženske med zdravljenjem z zdravilom Vargatef ne bi smele dojiti.

Plodnost

Učinka tega zdravila na plodnost pri ljudeh niso proučevali.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vargatef ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če vam postane slabo.

Zdravilo Vargatef vsebuje sojo

Kapsule vsebujejo sojin lecitin. Če ste alergični na arašide ali sojo, tega zdravila ne uporabljajte.

3. Kako jemati zdravilo Vargatef

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Vargatef ne vzemite istega dne, ko prejmete kemoterapijo z docetakselom.

Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite. Kapsule je priporočljivo jemati s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem.

Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5).

Priporočeni odmerek so štiri kapsule na dan (skupaj 400 mg nintedaniba na dan). Ne jemljite večjega odmerka od tega.

Dnevni odmerek razdelite na dva odmerka s po dvema kapsulama, ki jih vzemite s približno 12-urnim časovnim presledkom, na primer dve kapsuli zjutraj in dve kapsuli zvečer. Ta dva odmerka vsak dan vzemite približno ob istem času dneva. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v telesu.

Zmanjševanje odmerka

Če zaradi neželenih učinkov ne prenašate priporočenega odmerka 400 mg zdravila Vargatef na dan (glejte 4. poglavje), lahko zdravnik zmanjša vaš dnevni odmerek. Sami odmerka ne zmanjšujte in ne prenehajte z zdravljenjem, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom!

Zdravnik lahko vaš priporočeni odmerek zmanjša na 300 mg na dan (dve kapsuli po 150 mg). V tem primeru vam bo za zdravljenje predpisal mehke 150 mg kapsule Vargatef.

Če je potrebno, vam lahko zdravnik vaš dnevni odmerek znova zmanjša na 200 mg na dan (dve kapsuli po 100 mg). Če se to zgodi, vam bo zdravnik predpisal kapsule ustrezne jakosti.

V obeh primerih vzemite po eno kapsulo ustrezne jakosti dvakrat na dan s hrano, s približno 12-urnim časovnim presledkom (na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer) ob približno istem času dneva.

Če vas je zdravnik prenehal zdraviti s kemoterapijo z docetakselom, morate nadaljevati jemanje zdravila Vargatef 2-krat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vargatef, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vargatef

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji načrtovani odmerek zdravila Vargatef vzemite ob naslednjem načrtovanem času v odmerku, ki ga priporoča zdravnik ali farmacevt.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vargatef

Zdravila Vargatef ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, dokler vam ga je zdravnik predpisal. Če tega zdravila ne jemljete, kot vam ga je predpisal zdravnik, zdravljenje raka morda ne bo uspešno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bodite posebno pozorni na pojav naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Vargatef:

- **driska** (*zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*)
Driska lahko povzroči izgubo tekočine in pomembnih soli (elektrolitov, kot sta natrij in kalij) v telesu. Pri prvih znakih driske pijte veliko tekočine in se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj, ko je mogoče, po posvetu z zdravnikom, začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, npr. loperamid.
- **febrilna nevtropenija in sepsa** (*pogosti, pojavita se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*)
Zdravljenje z zdravilom Vargatef lahko zmanjša število vrste belih krvnih celic (*nevtropenija*), ki so pomembne za odziv telesa proti bakterijskim ali glivičnim okužbam. Kot posledica nevtropenije se lahko pojavita zvišana telesna temperatura (*febrilna nevtropenija*) in okužba krvi (*sepsa*). Zdravniku takoj povejte, če se vam zviša telesna temperatura, pojavi mrzlica, hitro dihanje ali hiter srčni utrip. Med zdravljenjem z zdravilom Vargatef bo zdravnik redno preverjal število vaših krvnih celic in vas pregledoval za morebitne znake okužb, kot so vnetje, zvišana telesna temperatura ali utrujenost.

Pri zdravljenju s tem zdravilom so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska - glejte zgoraj,
- boleč, otrpel in/ali ščemeč občutek v prstih rok in nog (*periferna nevropatija*);
- siljenje na bruhanje (*slabost*),
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu (abdomnu),
- krvavitev,

- zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija*),
- vnetje sluznice v prebavnem traktu, vključno z ranami in razjedami v ustih (*mukozitis, vključno s stomatitisom*);
- izpuščaj,
- zmanjšan tek,
- neravnovesje elektrolitov,
- povečane vrednosti jetrnih encimov (alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, alkalne fosfataze v krvi) v krvi, kar pokažejo krvne preiskave,
- izpadanje las (alopecija).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zastrupitev krvi (*sepsa*) - glejte zgoraj,
- zmanjšano število belih krvnih celic, ki ga spremlja vročina (*febrilna nevtropenija*),
- krvni strdki v venah (*venska tromboembolija*), zlasti v nogah (simptomi vključujejo bolečino, rdečino, oteklino in toploto okončine), ki lahko potujejo po krvnih žilah do pljuč in povzročijo bolečine v prsnem košu in oteženo dihanje (če opazite katerega koli izmed teh simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom);
- visok krvni tlak (*hipertenzija*),
- izguba tekočine (*dehidracija*),
- abscesi,
- majhno število trombocitov (*trombocitopenija*),
- zlatenica (*hiperbilirubinemija*),
- povečane vrednosti jetrnih encimov (gama-glutamilttransferaze) v krvi, kar pokažejo krvne preiskave,
- izguba telesne mase,
- srbenje,
- glavobol,
- povečana količina beljakovin v urinu (*proteinurija*).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- pojav lukenj v črevesnih stenah (*predrtje prebavil*),
- hude težave z jetri,
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- miokardni infarkt,
- ledvična odpoved.

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje debelega črevesa,
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vargatef

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, ovojnini ali pretisnih omotih. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot, ki vsebuje kapsule, odprt ali če je kapsula zlomljena.

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vargatef

Učinkovina je nintedanib. Ena mehka kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: trigliceridi, srednjeveržni; trda maščoba, sojin lecitin (E322)

Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85 %), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Vargatef in vsebina pakiranja

Mehke kapsule (kapsule) Vargatef po 100 mg so neprozorne podolgovate kapsule v barvi breskve (približno 16 x 6 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko 100.

Na voljo so tri velikosti pakiranja zdravila Vargatef 100 mg mehke kapsule:

- Ena škatla vsebuje 60 kapsul (6 aluminijevih pretisnih omotov po 10 kapsul).
- Ena škatla vsebuje 120 kapsul (12 aluminijevih pretisnih omotov po 10 kapsul).
- Večkratno pakiranje vsebuje 120 kapsul (2 škatli s 60 kapsulami, ki sta skupaj oviti s folijo).

Na trgu morda ni vseh velikosti pakiranja zdravila Vargatef 100 mg mehke kapsule.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Nemčija

Proizvajalec

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Nemčija

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarország
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Vargatef 150 mg mehke kapsule nintedanib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vargatef in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vargatef
3. Kako jemati zdravilo Vargatef
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vargatef
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vargatef in za kaj ga uporabljamo

Kapsule Vargatef vsebujejo zdravilno učinkovino nintedanib. Nintedanib zavira aktivnost skupine beljakovin, ki sodelujejo pri razvoju novih krvnih žil, ki jih rakave celice potrebujejo za oskrbo s hrano in kisikom. S preprečevanjem aktivnosti teh beljakovin lahko nintedanib zavre rast in širjenje rakavih celic.

To zdravilo se uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje raka (docetaksel), ki se uporablja za zdravljenje vrste pljučnega raka, imenovanega nedrobnocelični pljučni rak (non-small cell lung cancer – NSCLC). Namenjeno je odraslim bolnikom, ki imajo določeno vrsto nedrobnoceličnega pljučnega raka (*adenokarcinom*) in so se predhodno že zdravili z drugim zdravilom proti raku, a je začel tumor ponovno rasti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vargatef

Ne jemljite zdravila Vargatef

- če ste alergični na nintedanib, arašide ali sojo, ali na katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- če imate ali ste imeli težave z jetri ali ste kadarkoli imeli krvavitve, zlasti nedavno krvavitev v pljuča;
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če so pri vas odkrili povečano količino beljakovin v urinu,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon, heparin ali acetilsalicilna kislina) za preprečevanje strjevanja krvi. Zdravljenje z zdravilom Vargatef lahko poveča tveganje za krvavitve;

- če ste pred kratkim imeli kirurški poseg ali ga načrtujete. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Vargatef običajno prekiniti pred načrtovano operacijo. Vaš zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali;
- če imate raka, ki se je razširil v možgane;
- če imate visok krvni tlak;
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

Na podlagi teh podatkov lahko zdravnik opravi nekatere krvne preiskave, na primer preveri delovanje vaših jeter, in ugotovi, kako hitro se strjuje vaša kri. Zdravnik se bo z vami pogovoril o izvidih teh preiskav in se odločil, ali lahko dobite zdravilo Vargatef.

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

- dobili drisko. Pomembno je, da jo zdravite takoj po prvih znakih (glejte poglavje 4);
- če bruha ali vam je slabo (navzea);
- če imate nepojasnjene simptome, kot je porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), urin temne ali rjave barve (barve čaja), bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna), hitrejša krvavitev ali nastajanje podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so lahko simptomi resnih težav z jetri;
- če se pojavi zvišana telesna temperatura, mrzlica, hitro dihanje ali hiter srčni utrip. To bi lahko bili znaki okužbe ali okužbe krvi (sepsa) (glejte poglavje 4);
- če se pojavijo: huda bolečina v predelu trebuha, zvišana telesna temperatura, mrzlica, siljenje na bruhanje, bruhanje, otrdelost ali napihnjeno trebuha, ker so to lahko simptomi luknje v črevesni steni (predrtja prebavil);
- če se naknadno pri vas pojavi kombinacija nekaterih ali vseh naslednjih simptomov: nenadna huda bolečina ali krči v trebuhu, rdeča kri v blatu, driska ali zaprtje, slabost in bruhanje, so to lahko simptomi vnetja črevesa zaradi zmanjšane pretoka krvi (ishemični kolitis);
- če se pojavijo bolečina, oteklina, rdečina, toplota okončine ali bolečina v prsnem košu in oteženo dihanje, saj so to lahko simptomi krvnega strdka v kateri od ven;
- če imate kakršnokoli večjo krvavitev,
- če vas tišči ali boli v prsih, običajno na levi strani telesa, imate bolečine v vratu, čeljusti, rami ali roki, vam srce hitreje bije, imate kratko sapo, vam je slabo, bruha, saj so to lahko simptomi srčnega infarkta;
- če katerikoli neželeni učinek/učinki (glejte poglavje 4) postanejo resni.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila pri otrocih ali mladostnikih niso preučevali pri zdravljenju raka pljuč (NSCLC), zato ga mlajši od 18 let ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo Vargatef

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerikoli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora in zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

To zdravilo lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. Zdravili, ki lahko povečata raven nintedaniba (zdravilne učinkovine v zdravilu Vargatef) v krvi, in s tem tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4):

- ketokonazol (za zdravljenje glivičnih okužb),
- eritromicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb),

Zdravila, ki lahko zmanjšajo raven nintedaniba v krvi in s tem učinkovitost zdravila Vargatef, pa so:

- rifampicin (antibiotik za zdravljenje tuberkuloze),
- karbamazepin in fenitoin (za zdravljenje epileptičnih napadov),
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Med nosečnostjo ne jemljite tega zdravila, ker lahko škodi vašemu nerojenemu otroku in povzroči prirojene okvare.

Kontracepcija

- Ženske, ki lahko zanosijo, morajo ob začetku jemanja zdravila Vargatef, med samim jemanjem in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije, da preprečijo nosečnost.
- O izbiri najboljših kontracepcijskih metod se posvetujte z zdravnikom.
- Bruhanje in/ali driska ali druge prebavne motnje lahko vplivajo na absorpcijo peroralnih hormonskih kontraceptivov, kot so kontracepcijske tablete, in lahko zmanjšajo njihovo učinkovitost. Tako se v primeru teh težav posvetujte z zdravnikom o drugi primernejši metodi kontracepcije.
- Zdravniku ali farmacevtu takoj povejte, če med zdravljenjem z zdravilom Vargatef zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči.

Dojenje

Ni znano ali zdravilo prehaja v materino mleko in če lahko škodi dojenemu otroku. Zato ženske med zdravljenjem z zdravilom Vargatef ne bi smele dojiti.

Plodnost

Učinka tega zdravila na plodnost pri ljudeh niso proučevali.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vargatef ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če vam postane slabo.

Zdravilo Vargatef vsebuje sojo

Kapsule vsebujejo sojin lecitin. Če ste alergični na arašide ali sojo, tega zdravila ne uporabljajte.

3. Kako jemati zdravilo Vargatef

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Vargatef ne vzemite istega dne, ko prejmete kemoterapijo z docetakselom.

Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite. Kapsule je priporočljivo jemati s hrano, in sicer med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem.

Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5).

Priporočeni odmerek sta dve kapsuli na dan (skupaj 300 mg nintedaniba na dan). Ne jemljite večjega odmerka od tega.

Dnevni odmerek razdelite na dva dela, in sicer vzemite eno kapsulo s približno 12-urnim časovnim presledkom, na primer eno kapsulo zjutraj in eno kapsulo zvečer. Ta dva odmerka vsak dan vzemite približno ob istem času dneva. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v telesu.

Zmanjševanje odmerka

Če zaradi neželenih učinkov ne prenašate priporočenega odmerka 300 mg zdravila Vargatef na dan (glejte 4. poglavje), lahko zdravnik zmanjša vaš dnevni odmerek na 200 mg na dan (dve kapsuli po 100 mg). V tem primeru vam bo zdravnik predpisal 100 mg mehke kapsule zdravila Vargatef. Vzemite po eno kapsulo te jakosti dvakrat na dan s hrano, s približno 12-urnim časovnim presledkom ob približno istem času dneva (na primer zjutraj in zvečer).

Sami pa ne zmanjšujte odmerka in ne prenehajte z zdravljenjem, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom!

Če vas je zdravnik prenehal zdraviti s kemoterapijo z docetakselom, morate nadaljevati jemanje zdravila Vargatef 2-krat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vargatef, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vargatef

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji načrtovani odmerek zdravila Vargatef vzemite ob naslednjem načrtovanem času v odmerku, ki ga priporoča zdravnik ali farmacevt.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vargatef

Zdravila Vargatef ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, dokler vam ga je zdravnik predpisal. Če tega zdravila ne jemljete, kot vam ga je predpisal zdravnik, zdravljenje raka morda ne bo uspešno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bodite posebno pozorni na pojav naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Vargatef:

- **driska** (*zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*)
Driska lahko povzroči izgubo tekočine in pomembnih soli (elektrolitov, kot sta natrij in kalij) v telesu. Pri prvih znakih driske spijte veliko tekočine in se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj, ko je mogoče, po posvetu z zdravnikom, začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, npr. loperamid.
- **febrilna nevtropenija in sepsa** (*pogosti, pojavita se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*)
Zdravljenje z zdravilom Vargatef lahko zmanjša število vrste belih krvnih celic (*nevtropenija*), ki so pomembne za odziv telesa proti bakterijskim ali glivičnim okužbam. Kot posledica nevtropenije se lahko pojavi zvišana telesna temperatura (*febrilna nevtropenija*) in okužba krvi (*sepsa*). Zdravniku takoj povejte, če se vam zviša telesna temperatura, pojavi mrzlica, hitro dihanje ali hiter srčni utrip. Med zdravljenjem z zdravilom Vargatef bo zdravnik redno preverjal število vaših krvnih celic in vas pregledoval za morebitne znake okužb, kot so vnetje, zvišana telesna temperatura ali utrujenost.

Pri zdravljenju s tem zdravilom so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska - glejte zgoraj,
- boleč, otrpel in/ali ščemeč občutek v prstih rok in nog (*periferna nevropatija*);
- siljenje na bruhanje (*slabost*),
- bruhanje,
- bolečine v trebuhu (abdomnu),
- krvavitev,
- zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija*),
- vnetje sluznice v prebavnem traktu, vključno z ranami in razjedami v ustih (*mukozitis, vključno s stomatitisom*);
- izpuščaj,
- zmanjšan tek,
- neravnovesje elektrolitov,

- povečane vrednosti jetrnih encimov (alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze, alkalne fosfataze v krvi) v krvi, kar pokažejo krvne preiskave,
- izpadanje las (alopecija).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zastrupitev krvi (sepsa) - glejte zgoraj,
- zmanjšano število belih krvnih celic, ki ga spremlja vročina (*febrilna nevtropenija*),
- krvni strdki v venah (*venska trombembolija*), zlasti v nogah (simptomi vključujejo bolečino, rdečino, oteklino in toploto okončine), ki lahko potujejo po krvnih žilah do pljuč in povzročijo bolečine v prsnem košu in oteženo dihanje (če opazite katerega koli izmed teh simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom);
- visok krvni tlak (*hipertenzija*),
- izguba tekočine (*dehidracija*),
- abscesi,
- majhno število trombocitov (*trombocitopenija*),
- zlatenica (*hiperbilirubinemija*),
- povečane vrednosti jetrnih encimov (gama-glutamilttransferaze) v krvi, kar pokažejo krvne preiskave,
- izguba telesne mase,
- srbenje,
- glavobol,
- povečana količina beljakovin v urinu (*proteinurija*).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- pojav lukenj v črevesnih stenah (*predrtje prebavil*),
- hude težave z jetri,
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*),
- miokardni infarkt,
- ledvična odpoved.

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje debelega črevesa,
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vargatef

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnih omotih. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot, ki vsebuje kapsule, odprt ali če je kapsula zlomljena.

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vargatef

Učinkovina je nintedanib. Ena mehka kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: trigliceridi, srednjeveržni; trda maščoba, sojin lecitin (E322)

Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85 %), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Vargatef in vsebina pakiranja

Zdravilo Vargatef, 150 mg mehke kapsule (kapsule), so rjave barve, neprozorne in podolgovate (približno 18 x 7 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko 150.

Ena škatla vsebuje 60 kapsul (6 aluminijevih pretisnih omotov po 10 kapsul).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Nemčija

Proizvajalec

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Nemčija

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarország
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.