

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули

Vargatef 150 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Vargatef 100 mg меки капсули

Всяка мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат)

Помощни вещества с известно действие

Всяка капсула съдържа 1,2 mg соев лецитин.

Vargatef 150 mg меки капсули

Всяка мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат)

Помощни вещества с известно действие

Всяка капсула съдържа 1,8 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула (капсула).

Vargatef 100 mg меки капсули

Непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули (приблизително 16 x 6 mm) с цвят на праскова, обозначени от едната страна със символа на фирма Boehringer Ingelheim и „100“.

Vargatef 150 mg меки капсули

Кафяви, непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули (приблизително 18 x 7 mm), обозначени от едната страна със символа на фирма Boehringer Ingelheim и „150“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vargatef е показан в комбинация с доцетаксел за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал метастатичен или локално рецидивирал недребноклетъчен карцином на белия дроб (NSCLC) с туморна хистология на аденокарцином, след първа линия химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vargatef трябва да бъде започнато и да се контролира от лекар с опит в прилагането на противораково лечение.

Дозировка

Препоръчителната доза нинтеданиб е 200 mg два пъти дневно, приложени с интервал приблизително 12 часа, за дните от 2 до 21 от стандартния 21-дневен цикъл на лечение с доцетаксел.

Vargatef не трябва да се приема в един и същ ден с прилагането на химиотерапията с доцетаксел (= ден 1).

Ако бъде пропусната една доза нинтеданиб, приложението му трябва да продължи от следващия планов прием при препоръчителната доза. Индивидуалните дневни дози нинтеданиб

не трябва да бъдат повишавани над препоръчителната доза за компенсиране на пропуснати дози. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 400 mg.

Пациентите могат да продължат лечението с нинтеданиб след преустановяване приема на доцетаксел, докато се наблюдава клинична полза или докато се прояви неприемлива токсичност.

Относно дозировката, начина на приложение и модификациите на дозата доцетаксел, моля, вижте съответната продуктова информация за доцетаксел.

Корекции на дозата

Като начална мярка за овладяване на нежеланите реакции (вж. таблици 1 и 2) лечението с нинтеданиб трябва да бъде временно преустановено до отзвучаване на конкретната нежелана реакция до нива, които биха позволили продължаване на лечението (до степен 1 или изходно ниво).

Лечението с нинтеданиб може да бъде възобновено с по-ниска доза. Препоръчват се корекции на дозата със стъпка 100 mg на ден (т.е. 50 mg намаление при всеки следващ прием) на база индивидуалната безопасност и поносимост, както е описано в Таблица 1 и Таблица 2.

Ако нежеланата реакция все още персистира, т.е. пациентът не понася доза 100 mg два пъти дневно, лечението с Vargatef трябва да бъде окончателно преустановено. В случай на конкретни повишения на стойностите на аспартат аминотрансфераза (AST)/аланин аминотрансфераза (ALT) до > 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН), успоредно с повишаване на общия билирубин до ≥ 2 пъти ГГН и алкалната фосфатаза (ALKP) < 2 x ГГН (вж. Таблица 2), лечението с Vargatef трябва да бъде прекъснато. Ако няма установена някаква друга причина, приложението на Vargatef трябва да бъде окончателно преустановено (вж. още точка 4.4).

Таблица 1: Препоръчителни корекции на дозата Vargatef (нинтеданиб) в случай на диария, повръщане и други не-хематологични или хематологични нежелани реакции

Нежелана реакция по СТСАЕ*	Коригиране на дозата
Диария \geq степен 2 за повече от 7 последователни дни въпреки противодиарийното лечение ИЛИ Диария \geq степен 3 въпреки противодиарийното лечение	След прекъсване на лечението и възстановяване до степен 1 или изходно ниво, намаляване на дозата от 200 mg два пъти дневно на 150 mg два пъти дневно и - ако е необходимо 2 ^{po} намаление на дозата - от 150 mg два пъти дневно, на 100 mg два пъти дневно.
Повръщане \geq степен 2 И/ИЛИ Гадене \geq степен 3 въпреки антиеметичното лечение	
Други не-хематологични или хематологични нежелани реакции \geq степен 3	

*СТСАЕ: Общи терминологични критерии за нежелани събития (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Таблица 2: Препоръчителни корекции на дозата Vargatef (нинтеданиб) в случай на повишение на AST и/или ALT и билирубин

Повишение на AST / ALT и билирубин	Коригиране на дозата
Повишение на стойностите на AST и/или ALT до $> 2,5$ x ГГН успоредно с повишение на билирубина общия билирубин до $\geq 1,5$ x ГГН ИЛИ Повишение на стойностите на AST и/или ALT до > 5 x ГГН	След прекъсване на лечението и възстановяване на стойностите на трансаминазите до $\leq 2,5$ x ГГН и на тези на билирубина до нормата, намаляване на дозата от 200 mg два пъти дневно на 150 mg два пъти дневно и - ако е необходимо 2 ^{po} намаление на дозата - от 150 mg два пъти дневно на 100 mg два пъти дневно.
Повишение на стойностите на AST и/или ALT до > 3 x ГГН успоредно с повишение на общия билирубин до ≥ 2 x ГГН и ALKP < 2 x ГГН	Ако няма установена някаква друга причина, приложението на Vargatef трябва да бъде окончателно преустановено

AST: Аспартат аминотрансфераза; ALT: Аланин аминотрансфераза
ALKP: Алкална фосфатаза; ГГН: Горна граница на нормата.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vargatef при деца на възраст 0 до 18 години не са установени.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Като цяло, не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст.

При основното изпитване 1199.13, 85 пациенти (12,9 % от пациентите с аденокарциномна хистология) са били на възраст ≥ 70 (медиана на възрастта: 72 години, диапазон: 70 - 80 години) (вж. точка 5.1).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Раса и телесно тегло

На база популационни фармакокинетични (ФК) анализи, не се налага *a priori* корекция на дозата Vargatef (вж. точка 5.2). Данните за безопасността при пациенти чернокожи и афроамериканци са ограничени.

Бъбречно увреждане

По-малко от 1 % от еднократната доза нинтеданиб се екскретира чрез бъбреците (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на нинтеданиб не са проучени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

Нинтеданиб се елиминира основно чрез екскреция с жлъчката/фецеса (> 90 %). Експозицията е повишена при пациенти с чернодробно увреждане (Child Pugh A, Child Pugh B; вж. точка 5.2).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко (Child Pugh A) чернодробно увреждане на база клиничните данни. Съществуващите ограничени данни по отношение на безопасността при 9 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B) са недостатъчни за характеризиране на тази популация. Не са проучвани безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на нинтеданиб при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C). Не се препоръчва лечение с Vargatef при пациентите с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Капсулите Vargatef трябва да се приемат перорално, за предпочитане с храна, да се поглъщат цели с вода и да не се дъвчат. Капсулата не трябва да се отваря или смачква (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към нинтеданиб, към фъстъци или соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нарушения

Най-често съобщаваната нежелана реакция от страна на стомашно-чревния тракт е диария, която се проявява времево тясно свързана с приложението на доцетаксел (вж. точка 4.8). При клиничното изпитване LUME-Lung 1 (вж. точка 5.1), болшинството пациенти са имали умерена диария.

В постмаркетинговия период се съобщава за сериозни случаи на диария, водеща до дехидратация и електролитни нарушения, при лечение с нинтеданиб. Лечението на диарията трябва да започва при първите ѝ признаци с адекватно хидратиране и противодиарийни лекарствени продукти, напр. лоперамид, и може да наложи прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Vargatef (вж. точка 4.2).

Често съобщавани нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт са гадене и повръщане, най-често леки до умерени по тежест (вж. точка 4.8). Възможно е въпреки подходящите поддържащи грижи да се наложат прекъсване на лечението, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Vargatef (вж. точка 4.2). Поддържащите грижи при гадене и повръщане могат да включват лекарствени продукти с антиеметични свойства, напр. глюкокортикоиди, антихистамини или антагонисти на 5-HT₃ рецепторите, и адекватно хидратиране.

В случай на дехидратация се налага приложение на електролити и течности. Ако се развият съответни нежелани събития от страна на стомашно-чревния тракт, трябва да се проследяват плазмените нива на електролитите. Възможно е да се наложи прекъсване на лечението, понижаване на дозата или преустановяване на лечението с Vargatef (вж. точка 4.2).

Неутропения и сепсис

По-висока честота на неутропения СТСАЕ степен ≥ 3 е наблюдавана при пациенти, лекувани с Vargatef в комбинация с доцетаксел в сравнение с лечение само с доцетаксел.

Наблюдавани са последващи усложнения като сепсис или фебрилна неутропения (включително летални случаи).

Трябва да се проследява кръвната картина по време на лечението, особено по време на комбинираното лечение с доцетаксел. Трябва да се прави често проследяване на пълната кръвна картина в началото на всеки цикъл на лечение и около надира при пациентите, получаващи лечение с нинтеданиб в комбинация с доцетаксел, и според клиничните показания след приложението на последния цикъл от комбинираното лечение.

Чернодробна функция

Поради повишена експозиция, рискът от нежелани реакции може да бъде повишен при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A; вж. точки 4.2 и 5.2). Има ограничени данни по отношение на безопасността при 9 пациенти с хепатоцелуларен карцином и умерено чернодробно увреждане, определено като Child Pugh B. Въпреки че при тези пациенти няма съобщения за неочаквани находки по отношение на безопасността, данните са недостатъчни, за да се направи препоръка при лечение на пациенти с умерено чернодробно увреждане. Ефикасността на нинтеданиб не е проучвана при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B). Не са проучени безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на

нинтеданиб при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C). Не се препоръчва лечение с Vargatef при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

При лечение с нинтеданиб са наблюдавани случаи на лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, включително тежко чернодробно увреждане с летален изход. Повишенията на чернодробните ензими (ALT, AST, ALKP, гама-глутамилтрансфераза (GGT)) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението.

Нивата на трансминазите, ALKP и билирубина трябва да бъдат изследвани преди започването на комбинираното лечение с Vargatef плюс доцетаксел. Стойностите трябва да бъдат проследявани според клиничните показания или периодично по време на лечението, т.е. във фазата на комбинираното лечение с доцетаксел в началото на всеки цикъл на лечение и ежемесечно, ако лечението с Vargatef продължи като монотерапия след преустановяване на приложението на доцетаксел.

Ако бъдат измерени съответни повишения на чернодробните ензими, може да се наложи прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Vargatef (вж. точка 4.2). Трябва да се потърсят и други причини за повишаване на чернодробните ензими и при нужда да се предприемат съответни мерки. В случай на конкретни промени в чернодробните показатели ($AST/ALT > 3 \times ГН$; общия билирубин $\geq 2 \times ГН$ и $ALKP < 2 \times ГН$), лечението с Vargatef трябва да бъде прекъснато. Ако няма установена някаква друга причина, приложението на Vargatef трябва да бъде окончателно преустановено (вж. точка 4.2).

При пациенти с ниско телесно тегло ($< 65 \text{ kg}$), жени и пациенти от азиатски произход има по-висок риск от повишаване на нивата на чернодробните ензими. Експозицията на нинтеданиб се повишава линейно с възрастта на пациента, което може да доведе и до по-висок риск от повишаване на нивата на чернодробните ензими (вж. точка 5.2). Препоръчва се внимателно проследяване при пациенти с тези рискови фактори.

Бъбречна функция

При употребата на нинтеданиб има съобщения за случаи на бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност, в някои случаи с летален изход (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават по време на терапията с нинтеданиб, със специално внимание при пациентите, при които има рискови фактори за бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност. В случай на бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност, трябва да се обмисли корекция на терапията (вж. точка 4.2 Корекции на дозата).

Кръвоизлив

Инхибирането на VEGFR може да е свързано с повишен риск от кръвене. При клиничното изпитване (LUME-Lung 1; вж. точка 5.1) с Vargatef, честотата на кръвене в двете терапевтични рамена е сравнима (вж. точка 4.8). Най-честата проява на кръвене е бил лек до умерен епистаксис. Болшинството фатални събития с кръвене са били свързани с тумора. Не е установен дисбаланс на случаите на кръвене от дихателната система или фаталните кръвоизливи и няма съобщения за интрацеребрално кръвене.

Пациентите с неотдавнашен белодробен кръвоизлив ($> 2,5 \text{ ml}$ червена кръв), както и пациентите с централно разположени тумори с рентгенографски данни за локално инвазиране в големи кръвоносни съдове или рентгенографски данни за кавитирани или некротични тумори са изключени от тези клинични изпитвания. По тази причина не се препоръчва тези пациенти да бъдат лекувани с Vargatef.

В постмаркетинговия период се съобщава за несериозни и сериозни събития на кръвене, някои от които с летален изход, включително при пациенти, които са или не са на антикоагулантна терапия, или на други лекарствени продукти, които могат да причинят кръвене (за данни от клиничните изпитвания вж. също “Терапевтична антикоагулация” по-долу.) В случай на кръвене, трябва да се обмисли корекция на дозата, прекъсване или преустановяване на лечението на база на клиничната оценка (вж. точка 4.2). Събитията на кръвене от

постмаркетинговия период включват, но не се ограничават до органите на стомашно-чревната, респираторната и централната нервна система, като най-чести са респираторните събития.

Терапевтична антикоагулация

Няма данни от клинични изпитвания за пациенти с наследствено предразположение към кървене или за пациенти, получаващи пълна доза антикоагулантно лечение преди започване лечение с Vargatef (за постмаркетинговия опит вж. “Кръвоизлив” по-горе). При пациенти на дългосрочна терапия с ниска доза нискомолекулни хепарини или ацетилсалицилова киселина, не се наблюдава повишена честота на кървене. Позволено е било пациенти, при които настъпват тромбоемболични събития по време на лечението и които изискват антикоагулантно лечение, да продължат лечението с Vargatef и при тях не се установява повишена честота на проявите на кървене. Пациентите, които приемат съпътстващо антикоагулантно лечение, като варфарин или фенпрокумон, трябва да бъдат проследявани редовно за промени в протромбиновото време, международно нормализирано съотношение (INR), и клинично проявени епизоди на кървене.

Мозъчни метастази

Стабилни мозъчни метастази

Не е наблюдавана повишена честота на мозъчно кървене при пациенти с адекватно предварително лекувани мозъчни метастази, които са били стабилни в продължение на ≥ 4 седмици преди началото на лечението с Vargatef. Такива пациенти обаче трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на мозъчно кървене.

Активни мозъчни метастази

Пациентите с активни мозъчни метастази са били изключени от клиничните изпитвания и при тях не се препоръчва лечение с Vargatef.

Венозна тромбоемболия

Пациентите, лекувани с Vargatef, имат повишен риск за венозна тромбоемболия, включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за тромбоемболични събития. Трябва да се внимава особено много при пациенти с допълнителни рискови фактори за тромбоемболични събития. Употребата на Vargatef трябва да бъде преустановена при пациенти с животозастрашаващи венозни тромбоемболични реакции.

Артериални тромбоемболични събития

Честотата на артериалните тромбоемболични събития е сравнима между двете рамена на лечение при изпитването фаза 3 1199.13 (LUME-Lung 1). Пациентите с анамнеза за наскорошен инфаркт на миокарда или инсулт са били изключени от това изпитване. Наблюдавана е обаче повишена честота на артериални тромбоемболични събития при пациенти с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), лекувани с монотерапия с нинтеданиб. Необходимо е повишено внимание при лечението на пациенти с по-висок сърдечносъдов риск, включително установена болест на коронарните артерии. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, при които се развиват признаци или симптоми на остра миокардна исхемия.

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение с Vargatef трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Стомашно-чревни перфорации и исхемичен колит

Честотата на стомашно-чревни перфорации е сравнима между рамената на лечение при клиничното изпитване. На база на механизма на действие, обаче, пациентите, лекувани с Vargatef, могат да имат повишен риск от стомашно-чревни перфорации. В постмаркетинговия период при лечение с нинтеданиб има съобщения за случаи на стомашно-чревни перфорации и исхемичен колит, някои от които летални. Необходимо е особено внимание при лечение на

пациенти с предходна абдоминална оперативна интервенция или анамнеза за скорошна анамнеза за перфорация на кух орган. По тази причина лечение с Vargatef трябва да се започва само най-малко 4 седмици след голяма операция. Лечението с Vargatef трябва да се преустанови окончателно при пациенти, при които се развие стомашно-чревна перфорация. При пациенти, които развият исхемичен колит, приемът на Vargatef трябва да се преустанови, като лечението с Vargatef по изключение може да се започне отново след пълно отшумяване на исхемичния колит и внимателна оценка на състоянието на пациента и на други рискови фактори.

Протеинурия в диапазона при нефрозен синдром

Много малко случаи на протеинурия в диапазона при нефрозен синдром са съобщени в постмаркетинговия период. Хистологичните находки в отделни случаи съответстват на гломерулна микроангиопатия, със или без бъбречни тромби. Обратимост на симптомите е наблюдавана след спиране на Vargatef. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, при които се развиват признаци или симптоми на нефрозен синдром.

Усложнения при зарастване на рани

На база на механизма на действие нинтеданиб може да наруши зарастването на рани. Не е наблюдавана повишена честота на нарушено зарастване на рани при изпитването LUME-Lung 1. Не са провеждани насочени изпитвания за ефекта на нинтеданиб върху зарастването на рани. По тази причина лечението с Vargatef трябва да се започва или - в случай на периперативно прекъсване - възобновява само на база на клиничната оценка за адекватно зарастване на раните.

Ефект върху QT интервала

В програмата за клинични изпитвания не е наблюдавано удължение на QT интервала за нинтеданиб (вж. точка 5.1).

За няколко други и тирозинкиназни инхибитори е известно, че оказват ефект върху QT интервала, поради което трябва да се внимава при прилагане на нинтеданиб при пациенти, които могат да развият удължаване на QTc.

Алергична реакция

Известно е, че хранителните продукти със соя причиняват алергични реакции, включително тежка анафилаксия, при пациенти с алергия към соя. Пациентите с известна алергия към фъстъчен протеин имат повишен риск за тежки реакции към препарати, съдържащи соя.

Специални популации

В изпитване 1199.13 (LUME-Lung 1) се наблюдава по-висока честота на сериозните нежелани реакции при пациенти, лекувани с нинтеданиб плюс доцетаксел и с телесно тегло под 50 kg в сравнение с пациенти с тегло ≥ 50 kg; обаче броят на пациентите с телесно тегло под 50 kg е малък. Поради това се препоръчва внимателно проследяване при пациенти с тегло < 50 kg.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Р-глицопротеин (P-gp)

Нинтеданиб е субстрат на P-gp (вж. точка 5.2). Едновременното приложение с мощния инхибитор на P-gp кетоконазол повишава експозицията на нинтеданиб 1,61 пъти на база AUC и 1,83 пъти на база C_{max} при едно насочено проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. При едно проучване на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с мощния индуктор на P-gp рифампицин, експозицията на нинтеданиб е намаляла до 50,3 % на база AUC и до 60,3 % на база C_{max} при едновременно приложение с рифампицин в сравнение с приложението само на нинтеданиб. При едновременно приложение с нинтеданиб, мощните инхибитори на P-gp (напр. кетоконазол или еритромицин) могат да увеличат експозицията на нинтеданиб. В такива случаи пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за поносимост към нинтеданиб. Овлаждането на нежеланите реакции може да изисква прекъсване, понижаване на дозата или преустановяване на лечението с Vargatef (вж. точка 4.2).

Мощните индуктори на Р-гр (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион) могат да намалят експозицията на нинтеданиб. Едновременното приложение с нинтеданиб трябва да бъде обмислено внимателно.

Цитохром (СУР)-изоензими

Само малка част от биотрансформацията на нинтеданиб се осъществява чрез СУР метаболитни пътища. Нинтеданиб и неговите метаболити, свободната киселинна група ВІВF 1202 и нейният глюкуронид ВІВF 1202 глюкуронид, не са инхибирали или индуцирали СУР ензими при предклиничните проучвания (вж. точка 5.2). По тази причина се приема, че вероятността за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с нинтеданиб на база СУР метаболизъм е ниска.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на нинтеданиб с доцетаксел (75 mg/m^2) не е променило фармакокинетиката на нито един от двата лекарствени продукта в значителна степен.

Едновременното приложение на нинтеданиб с перорални хормонални контрацептиви не променя фармакокинетиката на пероралните хормонални контрацептиви до значима степен (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция

Нинтеданиб може да доведе до увреждания на плода при хора (вж. точка 5.3). Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават лечение с Vargatef, и да използват високоефективни контрацептивни методи при започване, по време на и поне 3 месеца след последната доза Vargatef. Нинтеданиб не повлиява значимо плазмената експозиция на етинилестрадиол и левоноргестрел (вж. точка 5.2). Ефикасността на пероралните хормонални контрацептиви може да бъде компрометирана от повръщане и/или диария или други състояния, при които абсорбцията може да бъде повлияна. Жените, които приемат перорални хормонални контрацептиви, при такива състояния трябва да бъдат посъветвани да използват алтернативно високоефективно контрацептивно средство.

Бременност

Няма информация относно употребата на Vargatef при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни са показали наличие на репродуктивна токсичност на това активно вещество (вж. точка 5.3). Понеже нинтеданиб може да увреди плода и при хора, той не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние не изисква лечение. Тестове за бременност трябва да бъдат направени поне преди лечението с Vargatef. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар или фармацевт, ако забременеят по време на лечението с Vargatef.

Ако пациентката забременее по време на приема на Vargatef, тя трябва да бъде информирана за потенциалните опасности за плода. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с Vargatef.

Кърмене

Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Предклиничните проучвания показват, че малко количество нинтеданиб и метаболитите му ($\leq 0,5 \%$ от приложената доза) се екскретират в млякото при кърмещи плъхове. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Vargatef.

Фертилитет

На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни (вж. точка 5.3). Няма данни от хора или животни за евентуални ефекти на нинтеданиб върху фертилитета при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vargatef повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини по време на лечението си с Vargatef.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Представените в точките по-долу данни за безопасност са на база на глобалното, двойносляпо рандомизирано основно проучване фаза 3 1199.13 (LUME-Lung 1), сравняващо лечението с нинтеданиб плюс доцетаксел срещу плацебо плюс доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастатичен, или рецидивиращ NSCLC след първа линия химиотерапия и въз основа на данните, наблюдавани през постмаркетинговия период. Най-често съобщаваните нежелани реакции (НЛР), специфични за нинтеданиб, са били диария, повишение на стойностите на чернодробните ензими (ALT и AST) и повръщане. Таблица 3 дава обобщение на нежеланите реакции по системно-органни класове (SOC). За информация относно поведението при избрани нежелани реакции, вижте точка 4.4. По-долу е представена информация за избрани нежелани реакции, наблюдавани при проучването LUME-Lung 1.

Табличен списък на нежелани реакции

Таблица 3 обобщава честотите на нежеланите реакции, за които се съобщава при основното изпитване LUME-Lung 1 при пациенти с NSCLC с аденокарциномна хистология (n=320) или от постмаркетинговия период. Следните термини са използвани за подреждане на НЛР по честотата им: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Обобщение на НЛР според честотата им

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100 < 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ < $1/100$)	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Фебрилна неутропения, Абсцеси, Сепсис		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (вкл. фебрилна неутропения)	Тромбоцитопения		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит, Нарушения на електролитния баланс	Дехидратация, Намалено тегло		
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия	Главоболие ¹⁾		
Сърдечни нарушения			Инфаркт на миокарда (вж. точка 4.4)	
Съдови нарушения	Кървене ¹⁾ (вж. точка 4.4)	Венозна тромбоемболия ³⁾ , Хипертония		Аневризми и артериални дисекации
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Повръщане, Гадене, Абдоминална болка		Перфорация ¹⁾ Панкреатит ²⁾	Колит
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза (ALT), Повишена аспартат аминотрансфераза (AST), Повишена алкална фосфатаза в кръвта (ALKP)	Хипер- билирубинемия, Повишена гама- глутамилтрансфераза (GGT)	Лекарство- индуцирано чернодробно увреждане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Мукозит (включително стоматит), Обрив, Алопеция ¹⁾	Пруритус		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия ¹⁾	Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)	

¹⁾ В клиничните изпитвания честотата не е била повишена при пациенти, лекувани с нинтеданиб плюс доцетаксел в сравнение с плацебо плюс доцетаксел.

²⁾ Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, приемащи нинтеданиб за лечението на ИБФ и NSCLC. По-голямата част от тези събития са съобщени за пациенти с показанието ИБФ.

³⁾ Има съобщени случаи на белодробна емболия.

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

Диария се е развила при 43,4 % (\geq степен 3: 6,3 %) от пациентите с аденокарцином в групата на лечение с нинтеданиб. Болшинството нежелани реакции са се проявили в тясна времева връзка с прилагането на доцетаксел. Повечето пациенти са се възстановили от диарията след прекъсване на лечението, противодиарийно лечение и намаляване на дозата на нинтеданиб.

Вижте точки 4.4 и 4.2 съответно за препоръчителните мерки и корекции на дозата при диария.

Повишаване на нивата на чернодробните ензими и хипербилирубинемия

Свързаните с черния дроб нежелани реакции са се проявили при 42,8 % от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Приблизително една трета от тези пациенти са имали свързани с черния дроб нежелани реакции \geq степен 3. При пациенти с покачване на чернодробните показатели използването на утвърдената схема за стъпаловидно понижаване на дозата е била подходящата мярка и преустановяване на лечението е било необходимо само при 2,2 % от пациентите. При повечето пациенти повишенията на чернодробните показатели са били обратими.

За информация относно специални популации, препоръчителни мерки и корекции на дозата в случай на повишени чернодробни ензими и билирубин, вижте съответно точки 4.4 и 4.2.

Неутропения, фебрилна неутропения и сепсис

Има съобщения за сепсис и фебрилна неутропения като последващи усложнения на неутропенията. Честотите на сепсис (1,3 %) и фебрилна неутропения (7,5 %) са били повишени при лечение с нинтеданиб в сравнение с групата на лечение с плацебо. Важно е по време на лечението да се проследява кръвната картина на пациента и по-специално по време на комбинираното лечение с доцетаксел (вж. точка 4.4).

Кървене

В постмаркетинговия период се съобщава за несериозни и сериозни събития на кървене, някои от които с летален изход, включително при пациенти, които са или не са на антикоагулантна терапия, или на други лекарствени продукти, които могат да причинят кървене. Събитията на кървене от постмаркетинговия период включват, но не се ограничават до органите на стомашно-чревната, респираторната и централната нервна система, като най-чести са респираторните събития (вж. също точка 4.4).

Перфорация

Както се очаква поради механизма му на действие, перфорация може да настъпи при пациентите на лечение с нинтеданиб. Честотата обаче на пациентите със стомашно-чревна перфорация е била ниска.

Периферната невропатия

Известно е също, че при лечение с доцетаксел се появява периферна невропатия. Съобщава се за периферна невропатия при 16,5 % от пациентите от групата с плацебо и при 19,1 % пациенти в групата на лечение с нинтеданиб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот или лечение при предозиране с нинтеданиб. Най-високата единична доза нинтеданиб, която е била прилагана при проучванията фаза I, е била 450 mg веднъж дневно. В допълнение, 2 пациенти са имали предозиране до максимум 600 mg два пъти дневно (b.i.d.) до осем дни. Наблюдаваните нежелани събития са били сходни с познатия профил на безопасност на нинтеданиб, т.е. повишени чернодробни ензими и симптоми от страна на стомашно-чревната система. И двамата пациенти са се възстановили от тези нежелани реакции. В случай на предозиране, лечението трябва да се преустанови и да се започнат подходящи общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX09.

Механизъм на действие

Нинтеданиб е троен ангиокиназен инхибитор, блокиращ киназната активност на рецепторите за съдовия ендотелиален растежен фактор (vascular endothelial growth factor receptors - VEGFR 1-3), рецепторите за тромбоцитния растежен фактор (platelet-derived growth factor receptors - PDGFR α и β) и рецепторите за фибробластния растежен фактори (fibroblast growth factor receptors - FGFR 1-3). Нинтеданиб се свързва конкуретно към свързващия аденозин трифосфат (АТФ) джоб на тези рецептори и блокира вътреклетъчното предаване на сигнали, което е ключово за пролиферацията и оцеляването на ендотелните, както и на периваскуларните клетки (перицити и съдови гладкомускулни клетки). В допълнение се инхибират Fms-подобната тирозинкиназа (Flt)-3, специфичната лимфоцитна тирозинкиназа (Lck) и протоонкогенната тирозинкиназа Src (Src).

Фармакодинамични ефекти

Туморната ангиогенеза е основно свойство, спомагащо туморния растеж, прогресията и образуването на метастази и се стартира основно от освобождаване на проангиогенни фактори, които се секретират от туморните клетки (т.е. VEGF и bFGF), които привличат ендотелните клетки на гостоприемника, както и периваскуларните клетки с цел улесняване на доставката на кислород и хранителни вещества чрез съдовата система на гостоприемника. В предклинични модели на заболяването нинтеданиб, като самостоятелно средство, ефективно се намесва в образуването и поддръжката на туморната съдова система, което води до потискане на туморния растеж и задържане на тумора. В частност лечението на туморни ксенографти с нинтеданиб е довело до бърз спад на гъстотата на микросъдовете в тумора, на покриването на съдовете с перицити и на туморната перфузия.

Образни изследвания чрез ядрено-магнитен резонанс с контрастно усилване (DCE-ЯМР) показват анти-ангиогенен ефект на нинтеданиб при хора. Той не е бил чисто дозозависим, но повечето отговори са били наблюдавани при дози ≥ 200 mg. Логистичната регресия показва статистически значима връзка на анти-ангиогенния ефект с експозицията на нинтеданиб. DCE-ЯМР ефекти са наблюдавани 24 - 48 часа след първия прием на лекарствения продукт и са се запазили или дори са се засилили след продължаващо лечение в рамките на няколко седмици. Не се установява корелация между DCE-ЯМР отговора и последващото клинично значимо намаление на размера на прицелните лезии, но DCE-ЯМР отговорът е бил свързан със стабилизиране на заболяването.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при основното проучване фаза 3 LUME-Lung 1

Ефикасността и безопасността на Vargatef са били проучени при 1314 възрастни пациенти с локално авансирал, метастатичен или рецидивиращ NSCLC след една предходна линия на

химиотерапия. „Локално рецидивиращ“ се дефинира като локален рецидив на тумора без наличие на метастази при включване в изпитването. Изпитването включва 658 пациенти (50,1 %) с аденокарцином, 555 пациенти (42,2 %) с плоскоклетъчен карцином и 101 пациенти (7,7 %) с други хистологични типове тумор.

Пациентите са били рандомизирани (1:1) да получават нинтеданиб 200 mg перорално два пъти дневно в комбинация с 75 mg/m² доцетаксел интравенозно на всеки 21 дни (n = 655) или плацебо перорално два пъти дневно в комбинация с доцетаксел 75 mg/m² на всеки 21 дни (n = 659). Рандомизирането е било стратифицирано в зависимост от функционалното състояние на ECOG (Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group)) (0 спрямо 1), наличието на предходно лечение с бевацизумаб (да спрямо не), мозъчни метастази (да спрямо не) и хистологията на тумора (плоскоклетъчен спрямо не-плоскоклетъчен).

Характеристиките на пациентите са били балансирани между групите на различно лечение в рамките на общата популация и в подгрупите съгласно хистологията. В общата популация 72,7 % от пациентите са мъже. Болшинството от пациентите са били от неазиатски произход (81,6 %), медианата на възрастта е била 60,0 години, функционалното състояние на ECOG е било 0 (28,6 %) или 1 (71,3 %); един пациент е имал изходно функционалното състояние на ECOG 2. Пет цяло и осем процента (5,8 %) от пациентите са имали стабилни мозъчни метастази към момента на включване в изпитването и 3,8 % са имали предходно лечение с бевацизумаб. Стадият на заболяването е бил определен към момента на поставяне на диагнозата чрез Международен съюз за борба с рака (Union Internationale Contre le Cancer (UICC)) / Американски съвместен комитет по рака (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) редакция 6 или редакция 7. В общата популация 16,0 % от пациентите са имали стадий на заболяването < IIIb/IV, 22,4 % са имали стадий на заболяването IIIb, а 61,6 % са имали стадий на заболяването IV. 9,2 % от пациентите са влезли в изпитването в стадий на локално рецидивиращо заболяване, съгласно определеното в изходния момент. При пациентите с тумор с аденокарциномна хистология, 15,8 % от пациентите са имали стадий на заболяването < IIIb/IV, 15,2 % са имали стадий на заболяването IIIb, а 69,0 % са имали стадий на заболяването IV. 5,8 % от пациентите с аденокарцином са влезли в изпитването в стадий на локално рецидивиращо заболяване, съгласно определеното в изходния момент.

Първичната крайна точка е била преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от независима надзорна комисия (ННК) на база intent-to-treat (ИТТ) популацията и хистологично проверена. Общата преживяемост (ОП) е била основната вторична крайна точка. Други резултати по отношение на ефикасността включват обективния отговор, контрола на заболяването, промяната в размера на тумора и свързаното със здравето качество на живот.

Добавянето на нинтеданиб към доцетаксел е довело до статистически значимо намаление на риска за прогресия или смърт с 21 % за общата популация (коефициент на риска (КР) 0,79; 95 % доверителен интервал (ДИ): 0,68 - 0,92; p = 0,0019) както е определено от независима надзорна комисия. Този резултат е потвърден при проследяващия ПБП анализ (КР 0,85, 95 % ДИ: 0,75 - 0,96; p = 0,0070), който включва всички събития, обобщени към момента на окончателния анализ на ОП. Анализът на общата преживяемост в общата популация не достига статистическа значимост (КР 0,94; 95 % ДИ: 0,83 - 1,05).

Трябва да се отбележи, че предварително планирани анализи според хистологията показват статистически значима разлика в ОП между рамената на лечение само в популацията с аденокарцином (Таблица 4).

Както е показано в Таблица 4, добавянето на нинтеданиб към доцетаксел е довело до статистически значимо намаление на риска за прогресия или смърт с 23 % за популацията с аденокарцином (КР 0,77; 95 % ДИ: 0,62 - 0,96). В съответствие с тези наблюдения, свързаните крайни точки на изпитването като контрол на заболяването и промяна в размера на тумора, показват значително подобрене.

Таблица 4: Резултати по отношение на ефикасността от изпитване LUME-Lung 1 при пациенти с хистологичен вариант на тумора аденокарцином

	Vargatef + Docetaxel	Плацебо + Docetaxel
Преживяемост без прогресия (ПБП)* - първичен анализ		
Пациенти, n	277	285
Брой случаи със смърт или прогресия, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Медиана на ПБП [месеци]	4,0	2,8
КР (95 % ДИ)	0,77 (0,62; 0,96)	
р-стойност за стратифициран Log-rank тест**	0,0193	
Преживяемост без прогресия (ПБП)*** - проследяващ анализ		
Пациенти, n	322	336
Брой случаи със смърт или прогресия, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Медиана на ПБП [месеци]	4,2	2,8
КР (95 % ДИ)	0,84 (0,71; 1,00)	
р-стойност за стратифициран Log-rank тест**	0,0485	
Контрол над заболяването [%]	60,2	44,0
Вероятностно съотношение (95 % ДИ) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
р-стойност ⁺	< 0,0001	
Обективен отговор [%]	4,7	3,6
Съотношение на шансовете (95 % ДИ) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
р-стойност ⁺	0,4770	
Смаляване на тумора [%] ^o	-7,76	-0,97
р-стойност ^o	0,0002	
Обща преживяемост (ОП)***		
Пациенти, n	322	336
Брой случаи със смърт, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Медиана на ОП [месеци]	12,6	10,3
КР (95 % ДИ)	0,83 (0,70; 0,99)	
р-стойност за стратифициран Log-rank тест*	0,0359	

КР: коефициент на риска; ДИ: доверителен интервал

* Първичен анализ на ПБП, извършен когато са наблюдавани 713 ПБП събития въз основа на оценка на ННК в общата ИТТ популация (332 събития при пациенти с аденокарцином).

** Стратифициран спрямо изходен ECOG ПС (0 спрямо 1), мозъчни метастази към изходното ниво (да спрямо не) и преходно лечение с бевацизумаб (да спрямо не).

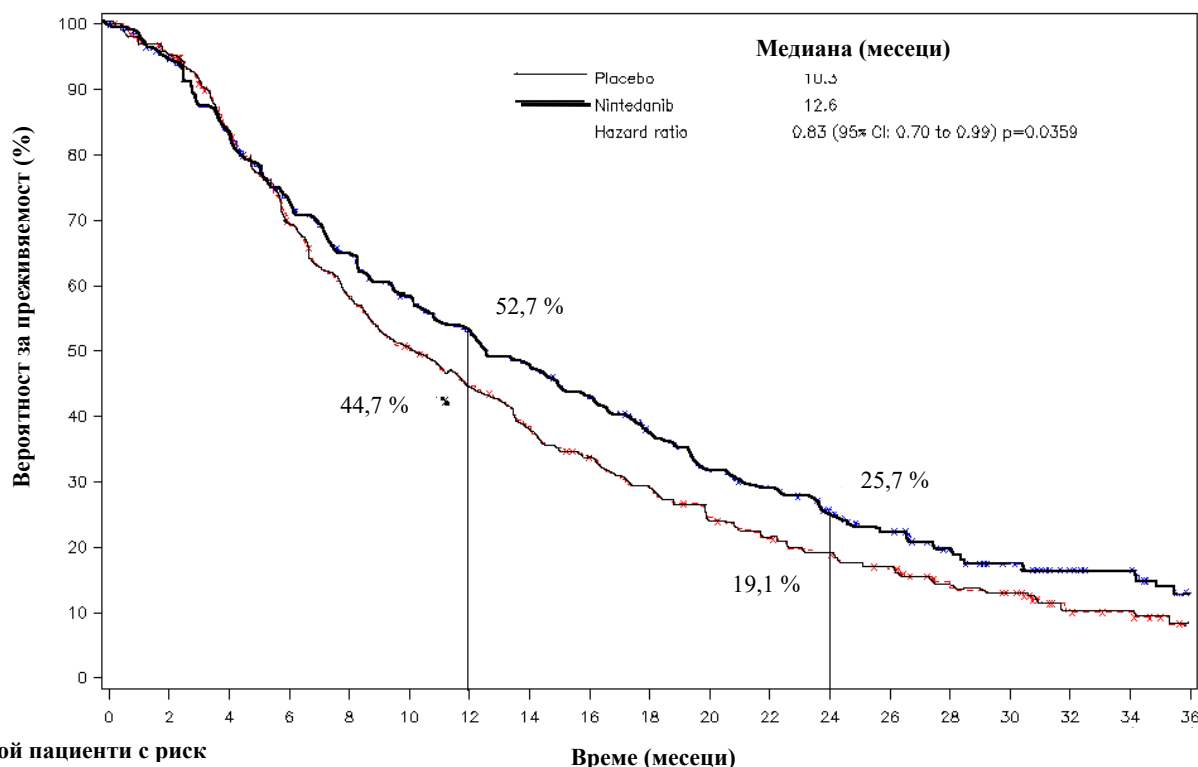
*** Анализ на ОП и проследяващ анализ на ПБП, извършени когато са наблюдавани 1121 смъртни случая въз основа на оценка на ННК в общата ИТТ популация (535 събития при пациенти с аденокарцином).

+ Вероятностното съотношение и р-стойността са получени от логистично регресионен модел, коригиран спрямо изходната функционална оценка по ECOG (0 спрямо 1).

o Коригирана средна за най-добра % промяна спрямо изходно състояние и р-стойност, получена от ANOVA модел с корекция за изходния ECOG ПС, мозъчни метастази към изходния момент (да спрямо не) и преходно лечение с бевацизумаб (да спрямо не).

Статистически значимо подобрение на ОП в полза на лечението с нинтеданиб плюс доцетаксел се установява при пациенти с аденокарцином със 17 % спад на риска от смърт (КР 0,83, p = 0.0359) и медиана на подобрението на ОП с 2,3 месеца (10,3 спрямо 12,6 месеца, Фигура 1).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост на пациентите с аденокарцином в групите на различно лечение в проучването LUME-Lung 1



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

Предварително определена оценка е направена в популацията на пациентите с аденокарцином, за които се приема, че са влезли в изпитването с особено лоша прогноза по отношение на лечението, по-точно, пациенти, които са били с прогресия по време на или скоро след първа линия на лечение преди включването в изпитването. Тази популация включва онези пациенти с аденокарцином, които към изходния момент са преценени като имащи прогресия и са влезли в изпитването по-малко от 9 месеца след започването на първа линия химиотерапия. Лечението на тези пациенти с нинтеданиб в комбинация с доцетаксел е намалило риска от смърт с 25 % в сравнение с плацебо плюс доцетаксел (КР 0,75; 95 % ДИ: 0,60 - 0,92; p = 0,0073). Медианата на ОП се е подобрила с 3 месеца (нинтеданиб: 10,9 месеца; плацебо: 7,9 месеца). В последващ анализ при пациенти с аденокарцином с прогресия и влезли в изпитването ≥ 9 месеца от началото на своята първа линия на лечение, разликата не достига статистическа значимост (КР за ОП: 0,89, 95 % ДИ 0,66 - 1,19).

Делът на пациентите с аденокарцином в стадий < ПШВ/IV при поставянето на диагнозата е бил малък и балансиран в терапевтичните рамена (плацебо: 54 пациенти (16,1 %); нинтеданиб: 50 пациенти, (15,5 %)). КР за тези пациенти за ПБП и ОП е съответно 1,24 (95 % ДИ: 0,68, 2,28) и 1,09 (95 % ДИ: 0,70, 1,70). Размерът на извадката, обаче, е малък, не е имало значимо взаимодействие и ДИ е широк и включва КР за ОП на общата популация с аденокарцином.

Качество на живот

Лечението с нинтеданиб не е променил значимо времето до влошаване на предварително определените симптоми кашлица, диспнея и болка, но е довел до значително влошаване по скалата на диарийния симптом. Въпреки това общата полза от лечението с нинтеданиб е наблюдавана без да има влошаване на субективно съобщаваното качество на живот.

Ефект върху QT интервала

Измерванията на QT/QTc интервала са били документирани и анализирани при едно насочено изпитване, сравняващо монотерапия с нинтеданиб с монотерапия със сунитиниб при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином. При това изпитване единични перорални дози от 200 mg нинтеданиб както и многократно прилагани перорални дози от 200 mg нинтеданиб два пъти дневно в продължение на 15 дни не са довели до удължаване на QTcF интервала. Не е провеждано обаче подробно проучване за QT интервала при прилагане на нинтеданиб в комбинация с доцетаксел.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vargatef във всички подгрупи на педиатричната популация при недребноклетъчен рак на белия дроб (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Нинтеданиб достига максимални плазмени концентрации приблизително 2 - 4 часа след перорално приложение под формата на мека желатинова капсула на гладно (интервал 0,5 - 8 часа). Абсолютната бионаличност на доза 100 mg е била 4,69 % (90 % ДИ: 3,615 - 6,078) при здрави доброволци. Абсорбцията и бионаличността намаляват в резултат от ефектите на транспортерите и значителния метаболизъм на първо преминаване. Експозицията на нинтеданиб се увеличава пропорционално на дозата в дозовия интервал 50 - 450 mg един път дневно и 150 - 300 mg два пъти дневно. Плазмени концентрации в стационарно състояние се постигат в рамките най-рано на една седмица от започване на приложението.

След прием на храна експозицията на нинтеданиб се повишава с около 20 % в сравнение с прием на гладно (ДИ: 95,3 - 152,5 %) и абсорбцията се забавя (медиана на t_{max} на гладно: 2,00 часа; след прием на храна: 3,98 часа).

В едно *in vitro* проучване смесването на капсули нинтеданиб с малко количество ябълково пюре или шоколадов пудинг за период до 15 минути не е имало никакво въздействие върху фармацевтичното качество. Наблюдавани са подуване и деформация на капсулите вследствие на поемането на вода от желатиновата обвивка на капсулата при по-дълго време на експозиция на меката храна. Поради това приемът на капсулите с мека храна не се очаква да промени клиничния ефект, когато се приемат веднага.

Разпределение

Нинтеданиб следва поне двуфазна кинетика на разпределение. След интравенозна инфузия се наблюдава висок обем на разпределение (V_{ss} : 1 050 L, 45,0 % gCV).

Свързването с протеини на нинтеданиб *in vitro* в човешка плазма е във висока степен, със свързана фракция 97,8 %. Счита се, че серумният албумин е основният свързващ протеин. Нинтеданиб се разпределя предимно в плазмата със съотношение кръв към плазма 0,869.

Биотрансформация

Основната метаболитна реакция за нинтеданиб е хидролитично разцепване чрез естерази, водещо до свободна киселинна група BIBF 1202. В последствие BIBF 1202 се глюкуронира от UGT ензими, по-точно UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10 до BIBF 1202 глюкуронид.

Само малка част от биотрансформацията на нинтеданиб се осъществява чрез CYP метаболитни пътища, като основният участващ ензим е CYP 3A4. Основният CYP-зависим метаболит не е могъл да бъде открит в плазмата при хора при проучването ADME. *In vitro* на CYP-зависимия метаболизъм се падат около 5 % в сравнение с 25 % естерно отцепване.

При предклинични *in vivo* експерименти, BIBF 1202 не показва ефикасност въпреки активността му върху таргетните рецептори за веществото.

Елиминиране

Общият плазмен клирънс след интравенозна инфузия е бил висок (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Уринарната екскреция на непромененото активно вещество за 48 часа е била около 0,05 % от дозата (31,5 % gCV) след перорално и около 1,4 % от дозата (24,2 % gCV) след интравенозно приложение; бъбречният клирънс е бил 20 ml/min (32,6 % gCV). Основният път на елиминиране на свързаната с лекарството радиоактивност след перорално приложение на [¹⁴C] нинтеданиб е чрез екскреция с фецеса/жлъчката (93,4 % от дозата, 2,61 % gCV). Делът на бъбречната екскреция в общия клирънс е бил нисък (0,649 % от дозата, 26,3 % gCV). Приема се, че цялостното елиминиране завършва (над 90 %) в рамките на 4 дни след приложение. Терминалният полуживот на нинтеданиб е бил между 10 и 15 часа (gCV % приблизително 50 %).

Линейност/нелинейност

Може да се приеме, че фармакокинетиката на нинтеданиб е линейна по отношение на времето (т.е. данните от единична доза могат да бъдат екстраполирани за множествена доза). Кумулирането при многократно приложение е било 1,04 пъти за C_{max} и 1,38 пъти за AUC_t. Най-ниските концентрации на нинтеданиб остават стабилни за повече от една година.

Друга информация относно взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Метаболизъм

Не се очакват взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на нинтеданиб и субстрати на CYP, инхибитори на CYP, или индуктори на CYP, понеже нинтеданиб, BIBF 1202, и BIBF 1202 глюкуронид не инхибират и не индуцират CYP изоензимите при предклинични проучвания, нито нинтеданиб е бил метаболизиран в значима степен от CYP изоензими.

Транспорт

Нинтеданиб е субстрат за P-гр. За информация относно потенциала за взаимодействие на нинтеданиб с този транспортер, вижте точка 4.5. Установено е, че нинтеданиб не е субстрат или инхибитор на OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 или MRP-2 *in vitro*. Нинтеданиб не е субстрат и на BCRP. Наблюдаван е само слаб инхибиторен потенциал по отношение на OCT-1, BCRP и P-гр *in vitro*, за който се приема, че има малко клинично значение. Същото се отнася за нинтеданиб, като субстрат на OCT-1.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

При експлораторни фармакокинетични анализи на нежелани събития, по-високите експозиции на нинтеданиб са показали склонност да бъдат свързани с повишение на чернодробните ензими, но не и с нежелани лекарствени реакции от страна на стомашно-чревния тракт. Не са провеждани анализи на ФК-ефикасност по отношение на клиничните крайни точки. Логистичната регресия показва статистически значима асоциация между експозицията на нинтеданиб и DCE-ЯМР отговора.

Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации

Фармакокинетичните свойства на нинтеданиб са били сходни при здрави доброволци, онкологични пациенти и пациенти от таргетната популация. Експозицията на нинтеданиб не се повлиява от пола (коригиран за телесно тегло), леко и умерено бъбречно увреждане (оценено чрез креатининовия клирънс), чернодробни метастази, функционална оценка по ECOG, консумацията на алкохол и P-гр генотипа.

Популационните ФК анализи показват умерени ефекти върху експозицията на нинтеданиб в зависимост от възрастта, телесното тегло и расата (вж. по-долу). На база на наблюдаваните големи вариации на експозицията между отделните индивиди при клиничното проучване LUME-Lung-1 се приема, че тези ефекти не са клинично значими. Препоръчва се, обаче, внимателно проследяване при пациенти с няколко от тези рискови фактори (вж. точка 4.4).

Възраст

Експозицията на нинтеданиб нараства линейно с нарастване на възрастта. $AUC_{t,ss}$ е спаднала с 16 % при 45-годишен пациент (5^{ти} перцентил) и се е повишила с 13 % при 76-годишен пациент (95^{ти} перцентил) в сравнение с пациент с медиана на 62 години – медианата на възрастта. Възрастовият диапазон на анализа е бил 29 до 85 години; приблизително 5 % от популацията са били по-възрастни от 75 години.

Телесно тегло

Наблюдавана е обратна корелация между телесното тегло и експозицията на нинтеданиб. $AUC_{t,ss}$ се е повишила с 25 % при пациент с тегло 50 kg (5^{ти} перцентил) и е спаднала с 19 % при пациент с тегло 100 kg (95^{ти} перцентил) в сравнение с пациент с тегло 71,5 kg - медианата на теглото.

Раса

Средната популационна експозиция на нинтеданиб е била 33 - 50 % по-висока при пациенти от китайски, тайвански и индийски произход и 16 % по-висока при пациенти от японски произход, докато при пациенти от корейски произход е била 16 - 22 % в сравнение с европейската раса (коригирани за телесно тегло). На база на големите интериндивидуални вариации на експозицията се приема, че тези ефекти не са клинично значими. Данните за чернокожи индивиди са много ограничени, но са в същия диапазон като за пациенти от европейската раса.

Чернодробно увреждане

В едно специално изпитване фаза I с единична доза и сравнение със здрави участници, експозицията на нинтеданиб, въз основа на C_{max} и AUC, е била 2,2-пъти по-висока при доброволци с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A; съответно 90 % ДИ 1,3 – 3,7 за C_{max} и 1,2 – 3,8 за AUC). При доброволци с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B), експозицията е била съответно 7,6 пъти по-висока, въз основа на C_{max} (90% ДИ 4,4 – 13,2) и 8,7 пъти по-висока (90 % CI 5,7 – 13,1), въз основа на AUC, в сравнение със здрави доброволци. Не са проучвани участници с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C).

Съпътстващо лечение с перорални хормонални контрацептиви

В специално проведено фармакокинетично проучване пациентки със ССк-свързана ИББ са получили единична доза комбинация от 30 μ g етинилестрадиол и 150 μ g левоноргестрел преди и след прилагане на 150 mg нинтеданиб два пъти дневно в продължение на най-малко 10 дни. Коригираното средно геометрично съотношение (90% доверителен интервал (ДИ)) е съответно 117% (108% - 127%; C_{max}) и 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) за етинилестрадиол и 101% (90% - 113%; C_{max}) и 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) за левоноргестрел (n=15), което показва, че едновременното приложение на нинтеданиб няма значим ефект върху плазмената експозиция на етинилестрадиол и левоноргестрел.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Проучванията за токсичност на единична доза при плъхове и мишки показват нисък потенциал за остра токсичност на нинтеданиб. При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове, нежеланите лекарствени реакции (напр. задебеляване на епифизиалните плочки, лезии по резците) най-често са били свързани с механизма на действие на нинтеданиб (т.е. инхибиране на VEGFR-2). Тези промени са познати от други VEGFR-2 инхибитори и може да се приеме, че са ефекти, типични за класа лекарства.

При токсикологични проучвания при животни, които не са гризачи, са наблюдавани диария и повръщане, придружени от намалена консумация на храна и загуба на телесно тегло.

Няма данни за повишаване на чернодробните ензими при плъхове, кучета и дългоопашати макаци. Леки повишения на чернодробните ензими, които не се дължат на тежки нежелани лекарствени реакции като диария, са били наблюдавани само при макаци резус.

Репродуктивна токсичност

Едно проучване за фертилитет при мъжки животни и ранното ембрионално развитие до имплантацията при плъхове не показва ефекти върху репродуктивна система и фертилитета при мъжките животни.

При плъхове са наблюдавани ембрио-фетален леталитет и тератогенни ефекти при експозиции с нива по-ниски от максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ) 200 mg b.i.d. Ефекти върху развитието на аксиалния скелет и върху развитието на големите артерии също са наблюдавани при субтерапевтични нива на експозиция.

При зайци е наблюдаван ембрио-фетален леталитет при експозиция приблизително 8 пъти по-висока от МПДХ. Тератогенни ефекти върху аортните дъги, в комбинация със сърцето и урогениталната система, са наблюдавани при експозиция 4 пъти по-висока от МПДХ, а върху ембрио-феталното развитие на аксиалния скелет, при експозиция 3 пъти по-висока от МПДХ.

При плъхове малки количества изотопно маркиран нинтеданиб и/или метаболити са били екскретирани в млякото ($\leq 0,5$ % от приложената доза).

Проучванията за генотоксичност не показват мутагенен потенциал на нинтеданиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Триглицериди, средноверижни

Твърди мазнини

Соев лецитин (E322)

Състав на капсулата

Желатин

Глицерол (85 %)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий, съдържащи 10 капсули.

Vargatef 100 mg меки капсули

Опаковки: по 60 или по 120 капсули, или групова опаковка по 120 (2 x 60) капсули (2 картонени кутии с 60 капсули всяка, обвити в пластмасово фолио).

Vargatef 150 mg меки капсули

Опаковки: 60 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

В случай на контакт със съдържимото на капсулата, ръцете трябва да се измият веднага с обилно количество вода (вж. точка 4.2).

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vargatef 100 mg меки капсули

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg меки капсули

EU/1/14/954/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 ноември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 26 август 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (100 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соя. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 мека капсула
120 x 1 мека капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (100 mg - 60 КАПСУЛИ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА - БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соя. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 мека капсула. Част от многодозова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОБВИВКА (100 mg – ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 120 КАПСУЛИ – СЪДЪРЖА BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Многодозова опаковка: 120 (2 опаковки от 60 x1) меки капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (150 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 150 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (под формата на езилат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соя. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 мека капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР – (100 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg капсули
нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР – (150 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 150 mg капсули
нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vargatef 100 mg меки капсули нинтеданиб (nintedanib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vargatef и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vargatef
3. Как да приемате Vargatef
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vargatef
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vargatef и за какво се използва

Капсулите Vargatef съдържат активното вещество нинтеданиб. Нинтеданиб блокира активността на група протеини, включени в изграждането на нови кръвоносни съдове, които доставят на раковите клетки храна и кислород. Чрез блокиране на активността на тези протеини, нинтеданиб може да помогне за спиране на растежа и разпространението на рака.

Това лекарство се използва в комбинация с друго лекарство за рак (доцетаксел) за лечение на рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД). Предназначен е за възрастни пациенти, при които НДКРБД е от определен тип („аденокарцином“) и които вече са получили едно лечение с друго лекарство за лечение на този рак, но чийто тумор е започнал отново да расте.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vargatef

Не приемайте Vargatef

- ако сте алергични към нинтеданиб, към фъстъци или соя, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство,

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми, ако имате или сте имали проблеми с кръвене, особено наскорошно кръвене в белия дроб
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, или ако в урината Ви е установено повишено количество на протеин
- ако приемате лекарства за разреждане на кръвта (като варфарин, фенпрокумон, хепарин или ацетилсалицилова киселина) за предотвратяване на кръвосъсирването. Лечението с Vargatef може да доведе до по-висок риск от кръвене
- ако наскоро сте претърпели операция или планирате операция. Нинтеданиб може да повлияе на начина на заздравяване на раните Ви. По тази причина лечението с Vargatef

обикновено ще бъде прекъснато, ако Ви предстои операция. Вашият лекар ще реши кога да поднови лечението Ви с това лекарство

- ако имате рак, който се е разпространил в мозъка
- ако имате високо кръвно налягане
- ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд

На базата на тази информация Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, например да провери функцията на черния Ви дроб и да определи колко бързо се съсирва кръвта Ви. Вашият лекар ще обсъди с Вас резултатите от тези изследвания и ще реши дали можете да получавате Vargatef.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство,

- ако получите диария. Важно е да се започне лечение на диарията още при първите признаци (вижте точка 4)
- ако повръщате или имате гадене
- ако имате необясними симптоми, като например пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), тъмна или кафява (с цвят на чай) урина, болка в горната дясна част на корема, кръвене или по-лесно от нормалното образуване на синини, или усещане за умора. Това може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми
- ако развиете висока температура, втрисане, ускорено дишане или ускорен пулс. Това може да са симптоми на инфекция или инфекция на кръвта (сепсис) (вижте точка 4)
- ако усетите силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, понеже това могат да бъдат симптоми на пробив на стената на червата Ви („стомашно-чревна перфорация“)
- ако получите комбинация от някои или всички от следните симптоми: внезапна силна болка в областта на корема или спазми, червена кръв в изпражненията, диария или запек, гадене и повръщане, тъй като те могат да бъдат симптоми на възпаление на червата от понижен кръвоток („исхемичен колит“)
- ако усетите болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник или ако усетите болка в гърдите и затруднено дишане, понеже е възможно това да са симптоми на кръвен съсирек в някоя от вените Ви
- ако имате някакъв голям кръвоизлив
- ако усетите стягане или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болки в шията, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като това може да са симптоми на сърдечен удар
- ако някоя от нежеланите реакции (вижте точка 4) стане тежка

Деца и юноши

Това лекарство не е проучвано при деца или юноши за лечение на рак на белия дроб (НДКРБД) и по тази причина не трябва да се приема от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Vargatef

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства от растителен произход и лекарства, отпускани без рецепта.

Това лекарство може да взаимодейства с някои други лекарства. Следните лекарства могат да повишат нивата на нинтеданиб (активното вещество на Vargatef) в кръвта и така могат да повишат риска за нежелани реакции (вижте точка 4):

- Кетоконазол (използва се за лечение на гъбични инфекции)
- Еритромицин (използва се за лечение на бактериални инфекции)

Следните лекарства могат да понижат нивата на нинтеданиб в кръвта и така да понижат ефективността на Vargatef:

- Рифампицин (антибиотик, използван за лечение на туберкулоза)
- Карбамазепин, фенитоин (използвани за лечение на гърчове)
- Жълт кантарион (лекарство от растителен произход за лечение на депресия)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да навреди на плода и да причини вродени дефекти.

Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта, за да се предпазят от забременяване, когато започнат да приемат Vargatef, докато приемат Vargatef и в продължение на поне 3 месеца след спиране на лечението.
- Трябва да обсъдите с Вашия лекар най-подходящите за Вас методи за контрацепция.
- Повръщане и/или диария или други състояния на храносмилателната система могат да повлияят абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви, като таблетки за контрол на раждаемостта, и да намалят тяхната ефективност. По тази причина, при такива състояния, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите алтернативен, по-подходящ метод за контрацепция.
- Незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението с Vargatef.

Кърмене

Не е известно дали лекарството преминава в кърмата и дали може да навреди на кърмачето. Поради това жените не трябва да кърмят по време на лечението с Vargatef.

Фертилитет

Няма проучвания за ефекта на това лекарство върху фертилитета при хора.

Шофиране и работа с машини

Vargatef може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате зле.

Vargatef съдържа соя

Капсулите съдържат соев лецитин. Не използвайте това лекарство, ако сте алергични към фъстъци или соя.

3. Как да приемате Vargatef

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не приемайте Vargatef в същия ден, в който Ви се прилага химиотерапията с доцетаксел.

Поглъщайте капсулите цели с вода и не ги дъвчете. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене.

Не отваряйте и не смачквайте капсулата (вижте точка 5).

Препоръчителната доза е четири капсули на ден (това са общо 400 mg нинтеданиб на ден). Не приемайте повече от тази доза.

Дневната доза трябва да се раздели на две дози по две капсули с интервал приблизително 12 часа, например две капсули сутринта и две капсули вечерта. Тези две дози трябва да се приемат приблизително по едно и също време всеки ден. Приемането на лекарството по този начин осигурява поддържане на постоянно количество нинтеданиб в организма.

Намаление на дозата

Ако не понасяте препоръчителната доза от 400 mg на ден поради нежелани реакции (вижте точка 4), Вашият лекар може да намали дневната доза Vargatef. Не намалявайте дозата и не прекъсвайте лечението по собствена преценка без преди това да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Вашият лекар може да намали препоръчаната Ви доза на 300 mg на ден (две капсули от 150 mg). В този случай Вашият лекар ще Ви предпише меки капсули Vargatef 150 mg за лечението Ви.

Ако е необходимо, Вашият лекар може допълнително да намали Вашата дневна доза до 200 mg на ден (две капсули от 100 mg). Ако това се случи, Вашият лекар ще ви предпише капсула с подходящото количество на активното вещество.

И в двата случая трябва да приемате по една капсула с подходящото количество на активното вещество два пъти на ден, с интервал приблизително 12 часа, с храна, по приблизително едно и също време всеки ден (например една капсула сутринта и една капсула вечерта).

Ако Вашият лекар е преустановил химиотерапията Ви с доцетаксел, Вие трябва да продължите да приемате Vargatef два пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vargatef

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Vargatef

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете следващата доза Vargatef според графика за следващия планов прием и в дозата, както Ви е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Vargatef

Не спирайте приема на Vargatef без да сте се консултирали първо с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото е предписал Вашият лекар. Ако не го приемате, както Ви е предписано от Вашия лекар, е възможно това лекарство срещу раковото Ви заболяване да не действа както трябва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва особено да внимавате ако получите следните нежелани реакции по време на лечението с Vargatef:

- **Диария** (*много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души*)

Диарията може да доведе до загуба на течности и важни соли (електролити, като натрий или калий) от организма Ви. При първите признаци на диария пийте много течности и незабавно се свържете с Вашия лекар. Започнете възможно най-скоро подходящо противодиарийно лечение, напр. с лоперамид, след като сте се свързали с Вашия лекар.

- **Фебрилна неутропения и сепсис** (*честа, може да засегне до 1 на 10 души*)

Лечението с Vargatef може да доведе до намален брой бели кръвни клетки (*неутропения*), които са важни за реакцията на организма срещу бактериални или гъбични инфекции. Като следствие от неутропенията могат да се развият повишена температура (*фебрилна неутропения*) и

инфекция на кръвта (*сепсис*). Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате висока температура, втрисане, ускорено дишане или ускорен пулс.

По време на лечението с Vargatef Вашият лекар редовно ще проследява кръвната Ви картина и ще Ви изследва за признаци на инфекция, като възпаление, повишена температура или умора.

Следните нежелани реакции са били наблюдавани при лечение с това лекарство:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария - моля, вижте по-горе
- Болки, изтръпване и/или мравучкане по пръстите на ръцете и краката (*периферна невропатия*)
- Гадене
- Повръщане
- Болка в стомаха (*корема*)
- Кървене
- Спадане на броя на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- Възпаление на лигавиците на храносмилателната система, включително афти и язви в устата (*мукозит, включително стоматит*)
- Обрив
- Намален апетит
- Нарушения на електролитния баланс
- Повишаване на стойностите на чернодробните ензими (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза; алкална фосфатаза) в кръвта, установено чрез кръвни изследвания
- Косопад (*алопеция*)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Отравяне на кръвта (*сепсис*) – моля, вижте по-горе
- Спадане на броя на белите кръвни клетки, придружено от висока температура (*фебрилна неутропения*)
- Кръвни съсиреци във вените (*венозна тромбоемболия*), особено в краката (симптомите включват болка, зачервяване, оток и затопляне на крайник), които може да се придвижат по кръвоносните съдове до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (ако забележите някои от тези симптоми, незабавно потърсете медицинска помощ)
- Високо кръвно налягане (*хипертония*)
- Загуба на течности (*дехидратация*)
- Абсцес
- Нисък брой на тромбоцитите (*тромбоцитопения*)
- Жълтеница (*хипербилирубинемия*)
- Повишени стойности на чернодробни ензими (гама-глутамилтрансфераза) в кръвта, установено чрез кръвни изследвания
- Загуба на тегло
- Сърбеж
- Главоболие
- Повишено количество на протеин в урината Ви (*протеинурия*)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Пробив в стената на червата (*стомашно-чревни перфорации*)
- Сериозни чернодробни проблеми
- Възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- Инфаркт на миокарда
- Бъбречна недостатъчност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на дебелото черво
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на

кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vargatef

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, обвивката и блистерите. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерът, в който са поставени капсулите е отворен или някоя капсула е счупена.

При контакт със съдържимото на капсулата, измийте ръцете си веднага с обилно количество вода (вижте точка 3).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vargatef

Активно вещество: нинтеданиб. Всяка мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат).

Помощни вещества:

Капсулно съдържимо: Средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322)

Състав на капсулата: Желатин, глицерол (85 %), титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172), железен оксид, жълт (E172)

Как изглежда Vargatef и какво съдържа опаковката

Меките капсули (капсули) Vargatef 100 mg са с цвят на праскова, непрозрачни, продълговати капсули (приблизително 16 x 6 mm), обозначени от едната страна със символа на фирма Boehringer Ingelheim и числото "100".

Предлагат се три вида опаковки Vargatef 100 mg меки капсули:

- Една кутия, съдържаща 60 капсули (6 алуминиеви блистера по 10 капсули).
- Една кутия, съдържаща 120 капсули (12 алуминиеви блистера по 10 капсули).
- Групова опаковка, съдържаща 120 капсули (2 кутии по 60 капсули всяка, опаковани заедно във фолио).

Не всички видове опаковки Vargatef 100 mg меки капсули могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производитель

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Vargatef 150 mg меки капсули нинтеданиб (nintedanib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vargatef и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vargatef
3. Как да приемате Vargatef
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Vargatef
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vargatef и за какво се използва

Капсулите Vargatef съдържат активното вещество нинтеданиб. Нинтеданиб блокира активността на група протеини, които са включени в изграждането и растежа на нови кръвоносни съдове, които доставят на раковите клетки храна и кислород. Чрез блокиране на активността на тези протеини, нинтеданиб може да помогне за спиране на растежа и разпространението на рака.

Това лекарство се използва в комбинация с друго лекарство за рак (доцетаксел) за лечение на рак на белия дроб, наречен недробноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД). Предназначен е за възрастни пациенти, при които НДКРБД е от определен тип („аденокарцином“) и които вече са получили едно лечение с друго лекарство за лечение на този рак, но чийто тумор е започнал отново да расте.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vargatef

Не приемайте Vargatef

- ако сте алергични към нинтеданиб, към фъстъци или соя, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми, ако имате или сте имали проблеми с кръвене, особено наскорошно кръвене в белия дроб
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, или ако в урината Ви е установено повишено количество на протеин
- ако приемате лекарства за разреждане на кръвта (като варфарин, фенпрокумон, хепарин или ацетилсалицилова киселина) предотвратяване на кръвосъсирването. Лечението с Vargatef може да доведе до по-висок риск от кръвене

- ако наскоро сте претърпели операция или планирате операция. Нинтеданиб може да повлияе на начина на заздравяване на раните Ви. По тази причина лечението с Vargatef обикновено ще бъде прекъснато, ако Ви предстои операция. Вашият лекар ще реши кога да поднови лечението Ви с това лекарство
- ако имате рак, който се е разпространил в мозъка
- ако имате високо кръвно налягане
- ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд

На базата на тази информация Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, например да провери функцията на черния Ви дроб и да определи колко бързо се съсирва кръвта Ви. Вашият лекар ще обсъди с Вас резултатите от тези изследвания и ще реши дали можете да получавате Vargatef.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство,

- ако получите диария. Важно е да се започне лечение на диарията още при първите признаци (вижте точка 4)
- ако повръщате или имате гадене
- ако имате необясними симптоми, като например пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), тъмна или кафява (с цвят на чай) урина, болка в горната дясна част на корема, кървене или по-лесно от нормалното образуване на синини, или усещане за умора. Това може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми
- ако развиете висока температура, втрисане, ускорено дишане или ускорен пулс. Това може да са симптоми на инфекция или инфекция на кръвта (сепсис) (вижте точка 4)
- ако усетите силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, понеже това могат да бъдат симптоми на пробив на стената на червата Ви („стомашно-чревна перфорация“)
- ако получите комбинация от някои или всички от следните симптоми: внезапна силна болка в областта на корема или спазми, червена кръв в изпражненията, диария или запек, гадене и повръщане, тъй като те могат да бъдат симптоми на възпаление на червата от понижен кръвоток („исхемичен колит“)
- ако усетите болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник или ако усетите болка в гърдите и затруднено дишане, понеже е възможно това да са симптоми на кръвен съсирек в някоя от вените Ви
- ако имате някакъв голям кръвоизлив
- ако усетите стягане или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болки в шията, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като това може да са симптоми на сърдечен удар
- ако някоя от нежеланите реакции (вижте точка 4) стане тежка

Деца и юноши

Това лекарство не е проучвано при деца или юноши за лечение на рак на белия дроб (НДКРБД) и по тази причина не трябва да се приема от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Vargatef

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства от растителен произход и лекарства, отпускани без рецепта.

Това лекарство може да взаимодейства с някои други лекарства. Следните лекарства могат да повишат нивата на нинтеданиб (активното вещество на Vargatef) в кръвта и така могат да повишат риска за нежелани реакции (вижте точка 4):

- Кетоконазол (използва се за лечение на гъбични инфекции)
- Еритромицин (използва се за лечение на бактериални инфекции)

Следните лекарства могат да понижат нивата на нинтеданиб в кръвта и така да понижат ефективността на Vargatef:

- Рифампицин (антибиотик, използван за лечение на туберкулоза)

- Карбамазепин, фенитоин (използвани за лечение на гърчове)
- Жълт кантарион (лекарство от растителен произход за лечение на депресия)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да навреди на плода и да причини вродени дефекти.

Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта, за да се предпазят от забременяване, когато започнат да приемат Vargatef, докато приемат Vargatef и в продължение на поне 3 месеца след спиране на лечението.
- Трябва да обсъдите с Вашия лекар най-подходящите за Вас методи за контрацепция.
- Повръщане и/или диария или други състояния на храносмилателната система могат да повлияят абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви, като таблетки за контрол на раждаемостта, и да намалят тяхната ефективност. По тази причина, при такива състояния, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите алтернативен, по-подходящ метод за контрацепция.
- Незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението с Vargatef.

Кърмене

Не е известно дали лекарството преминава в кърмата и дали може да навреди на кърмачето. Поради това жените не трябва да кърмят по време на лечението с Vargatef.

Фертилитет

Няма проучвания за ефекта на това лекарство върху фертилитета при хора.

Шофиране и работа с машини

Vargatef може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате зле.

Vargatef съдържа соя

Капсулите съдържат соев лецитин. Не използвайте това лекарство, ако сте алергични към фъстъци или соя.

3. Как да приемате Vargatef

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не приемайте Vargatef в същия ден, в който Ви се прилага химиотерапията с доцетаксел.

Поглъщайте капсулите цели с вода и не ги дъвчете. Препоръчва се капсулата да се приема с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене.

Не отваряйте и не смачквайте капсулата (вижте точка 5).

Препоръчителната доза е две капсули на ден (това са общо 300 mg нинтеданиб на ден). Не приемайте повече от тази доза.

Дневната доза трябва да се раздели на две дози по една капсула с интервал приблизително 12 часа, например една капсула сутринта и една капсула вечерта. Двете дози трябва да се приемат

приблизително по едно и също време всеки ден. Приемането на лекарството по този начин осигурява поддържане на постоянно количество нинтеданиб в организма.

Намаление на дозата

Ако не понасяте препоръчителната доза от 300 mg на ден поради нежелани реакции (вижте точка 4), Вашият лекар може да намали препоръчаната Ви дневна доза Vargatef до 200 mg на ден (две капсули от 100 mg). В този случай Вашият лекар ще Ви предпише меки капсули Vargatef 100 mg за лечението Ви.

Трябва да приемате по една капсула с подходящото количество на активното вещество два пъти дневно, с интервал от приблизително 12 часа, с храна (например сутрин и вечер) по приблизително едно и също време на деня.

Не намалявайте дозата и не прекъсвайте лечението по собствена преценка без преди това да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Ако Вашият лекар е преустановил химиотерапията Ви с доцетаксел, Вие трябва да продължите да приемате Vargatef два пъти дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vargatef

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Vargatef

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете следващата доза Vargatef според графика за следващия планов прием и в дозата, както Ви е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Vargatef

Не спирайте приема на Vargatef без да сте се консултирали първо с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото е предписал Вашият лекар. Ако не го приемате, както Ви е предписано от Вашия лекар, е възможно това лекарство срещу раковото Ви заболяване да не действа както трябва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва особено да внимавате ако получите следните нежелани реакции по време на лечението с Vargatef:

- **Диария** (*много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души*)

Диарията може да доведе до загуба на течности и важни соли (електролити, като натрий или калий) от организма Ви. При първите признаци на диария пийте много течности и незабавно се свържете с Вашия лекар. Започнете възможно най-скоро подходящо противодиарийно лечение, напр. с лоперамид, след като сте се свързали с Вашия лекар.

- **Фебрилна неутропения и сепсис** (*честа, може да засегне до 1 на 10 души*)

Лечението с Vargatef може да доведе до намален брой бели кръвни клетки (*неутропения*), които са важни за реакцията на организма срещу бактериални или гъбични инфекции. Като следствие от неутропенията могат да се развият повишена температура (*фебрилна неутропения*) и инфекция на кръвта (*сепсис*). Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате висока температура, втрисане, ускорено дишане или ускорен пулс.

По време на лечението с Vargatef Вашият лекар редовно ще проследява кръвната Ви картина и ще Ви изследва за признаци на инфекция, като възпаление, повишена температура или умора.

Следните нежелани реакции са били наблюдавани при лечение с това лекарство:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Диария - моля, вижте по-горе
- Болки, изтръпване и/или мравучкане по пръстите на ръцете и краката (*периферна невропатия*)
- Гадене
- Повръщане
- Болка в стомаха (корема)
- Кървене
- Спадане на броя на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- Възпаление на лигавиците на храносмилателната система, включително афти и язви в устата (*мукозит, включително стоматит*)
- Обрив
- Намален апетит
- Нарушения на електролитния баланс
- Повишаване на стойностите на чернодробните ензими (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза; алкална фосфатаза) в кръвта, установено чрез кръвни изследвания
- Косопад (алопеция)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Отравяне на кръвта (*сепсис*) – моля, вижте по-горе
- Спадане на броя на белите кръвни клетки, придружено от висока температура (*фебрилна неутропения*)
- Кръвни съсиреци във вените (*венозна тромбоемболия*), особено в краката (симптомите включват болка, зачервяване, оток и затопляне на крайник), които може да се придвижат по кръвоносните съдове до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (ако забележите някои от тези симптоми, незабавно потърсете медицинска помощ)
- Високо кръвно налягане (*хипертония*)
- Загуба на течности (*дехидратация*)
- Абсцес
- Нисък брой на тромбоцитите (*тромбоцитопения*)
- Жълтеница (хипербилирубинемия)
- Повишени стойности на чернодробни ензими (гама-глутамилтрансфераза) в кръвта, установено чрез кръвни изследвания
- Загуба на тегло
- Сърбеж
- Главоболие
- Повишено количество на протеин в урината Ви (*протеинурия*)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Пробив в стената на червата (*стомашино-чревни перфорации*)
- Сериозни чернодробни проблеми
- Възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- Инфаркт на миокарда
- Бъбречна недостатъчност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на дебелото черво
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vargatef

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистерите. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерът, в който са поставени капсулите е отворен или някоя капсула е счупена.

При контакт със съдържимото на капсулата, измийте ръцете си веднага с обилно количество вода (вижте точка 3).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vargatef

Активно вещество: нинтеданиб. Всяка мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (под формата на езилат).

Помощни вещества:

Капсулно съдържимо: Средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322)

Състав на капсулата: Желатин, глицерол (85 %), титанов диоксид (E171), железен оксид, червен (E172), железен оксид, жълт (E172)

Как изглежда Vargatef и какво съдържа опаковката

Меките капсули (капсули) Vargatef 150 mg са кафяви, непрозрачни, продълговати капсули (приблизително 18 x 7 mm), обозначени от едната страна със символа на фирма Boehringer Ingelheim и числото „150“.

Една кутия съдържа 60 капсули (6 алуминиеви блистера по 10 капсули).

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Германия

Производитель

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.