

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια

Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 1,2 mg λεκιθίνη σόγιας.

Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 150 mg nintedanib (ως εσουλκή).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 1,8 mg λεκιθίνη σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο).

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια

Ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης (περ. 16 x 6 mm) τα οποία επισημαίνονται στη μία πλευρά με το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “100”.

Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια

Καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης (περ. 18 x 7 mm) τα οποία επισημαίνονται στη μία πλευρά με το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “150”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vargatef ενδείκνυται σε συνδυασμό με δοσεταξέλη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο, μεταστατικό ή τοπικά υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ιστολογία αδενοκαρκινώματος, μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Vargatef θα πρέπει να ξεκινά και να επιτηρείται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση nintedanib είναι 200 mg δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών, τις ημέρες 2 έως 21 ενός τυπικού κύκλου θεραπείας 21 ημερών με δοσεταξέλη.

Το Vargatef δε θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ημέρα με τη χορήγηση χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη (= ημέρα 1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση nintedanib, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη προγραμματισμένη ώρα στη συνιστώμενη δόση. Οι μεμονωμένες ημερήσιες δόσεις nintedanib δε θα

πρέπει να αυξηθούν πέραν της συνιστώμενης δόσης για να αναπληρωθούν τυχόν δόσεις που παραλείφθηκαν. Δε θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 400 mg.

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με το nintedanib μετά τη διακοπή της δοσεταξέλης για όσο χρονικό διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή έως ότου εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Για τη δοσολογία, τους τρόπους χορήγησης και τις τροποποιήσεις της δόσης της δοσεταξέλης, παρακαλούμε ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος για τη δοσεταξέλη.

Προσαρμογές της δόσης

Ως αρχικό μέτρο για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακες 1 και 2), η θεραπεία με το nintedanib θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε επίπεδα που επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας (σε βαθμό 1 ή στην αρχική κατάσταση).

Η θεραπεία με nintedanib μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση. Συνιστώνται προσαρμογές της δόσης κατά 100 mg ανά ημέρα (δηλ. μια μείωση 50 mg ανά χορήγηση) με βάση την ασφάλεια και την ανοχή του ατόμου, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2.

Σε περίπτωση περαιτέρω επιμονής της(ων) ανεπιθύμητης(ων) ενέργειας(ών), δηλ. εάν ένας ασθενής δεν ανέχεται 100 mg δύο φορές την ημέρα, η θεραπεία με Vargatef θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Σε περίπτωση ειδικών αυξήσεων των τιμών ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)/ αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) σε > 3 x ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σε συνδυασμό με αύξηση της ολικής χολερυθρίνης σε ≥ 2 x ULN και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALKP) < 2 x ULN (βλ. Πίνακα 2) η θεραπεία με το Vargatef θα πρέπει να διακοπεί. Εκτός εάν τεκμηριωθεί η ύπαρξη μιας εναλλακτικής αιτίας, το Vargatef θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1: Οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για το Vargatef (nintedanib) σε περίπτωση διάρροιας, εμέτου και άλλων μη αιματολογικών ή αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών

CTCAE* Ανεπιθύμητη ενέργεια	Προσαρμογή της δόσης
Διάρροια \geq βαθμού 2 για πάνω από 7 διαδοχικές ημέρες παρά την αντιδιαρροϊκή θεραπεία H	Μετά από διακοπή της θεραπείας και υποχώρηση σε βαθμό 1 ή στην αρχική κατάσταση, μείωση της δόσης από 200 mg δύο φορές την ημέρα σε 150 mg δύο φορές την ημέρα και - εάν μια 2 ^η μείωση της δόσης θεωρείται αναγκαία - από 150 mg δύο φορές την ημέρα σε 100 mg δύο φορές την ημέρα.
Διάρροια \geq βαθμού 3 παρά την αντιδιαρροϊκή θεραπεία	
Έμετος \geq βαθμού 2 KAI/H Ναυτία \geq βαθμού 3 παρά την αντιεμετική θεραπεία	
Άλλη μη αιματολογική ή αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια \geq βαθμού 3	

* CTCAE: Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα

Πίνακας 2: Οι συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για το Vargatef (nintedanib) σε περίπτωση αυξήσεων AST και/ή ALT και χολερυθρίνης

Αυξήσεις AST / ALT και χολερυθρίνης	Προσαρμογή της δόσης
Αύξηση των τιμών AST και/ή ALT σε > 2,5 x ULN σε συνδυασμό με αύξηση ολικής χολερυθρίνης σε $\geq 1,5$ x ULN H Αύξηση των τιμών AST και/ή ALT σε > 5 x ULN	Μετά από διακοπή της θεραπείας και υποχώρηση των τιμών τρανσαμινάσης σε $\leq 2,5$ x ULN, σε συνδυασμό με χολερυθρίνη στο φυσιολογικό, μείωση της δόσης από 200 mg δύο φορές την ημέρα σε 150 mg δύο φορές την ημέρα και - εάν μια 2 ^η μείωση της δόσης θεωρείται αναγκαία - από 150 mg δύο φορές την ημέρα σε 100 mg δύο φορές την ημέρα.
Αύξηση των τιμών AST και/ή ALT σε > 3 x ULN σε συνδυασμό με μια αύξηση της ολικής χολερυθρίνης σε ≥ 2 x ULN και ALKP < 2 x ULN	Εκτός εάν τεκμηριωθεί η ύπαρξη μιας εναλλακτικής αιτίας, το Vargatef θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα

AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
ALKP: Αλκαλική φωσφατάση, ULN: Ανώτερο φυσιολογικό όριο

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vargatef σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για ηλικιωμένους ασθενείς.

Στη βασική δοκιμή 1199.13, 85 ασθενείς (12,9 % των ασθενών με ιστολογία αδenoκαρκινώματος) ήταν ηλικίας ≥ 70 ετών (διάμεση ηλικία: 72 έτη, εύρος: 70-80 έτη) (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Φυλή και σωματικό βάρος

Με βάση τις φαρμακοκινητικές (ΦΚ) αναλύσεις πληθυσμού, δεν απαιτούνται εκ των προτέρων προσαρμογές της δόσης του Vargatef (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα για την ασφάλεια σε Μαύρους και Αφροαμερικανούς ασθενείς είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λιγότερο από το 1 % μιας εφάπαξ δόσης nintedanib απεκκρίνεται μέσω των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (< 30 ml/min κάθαρση κρεατινίνης).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το nintedanib αποβάλλεται κυρίως μέσω χολικής απέκκρισης/ απέκκρισης με τα κόπρανα (> 90 %). Η έκθεση αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, Child Pugh B, βλ. Παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης για ασθενείς με ήπια ηπατική

δυσλειτουργία (Child Pugh A) βάσει των κλινικών δεδομένων. Τα περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας που είναι διαθέσιμα από 9 ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B) είναι ανεπαρκή για τον χαρακτηρισμό αυτού του πληθυσμού. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C). Δεν συνιστάται η θεραπεία ασθενών με μέτρια (Child Pugh B) και σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία με το Vargatef (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια Vargatef πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος, κατά προτίμηση με τροφή, να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν πρέπει να μασώνται. Το καψάκιο δεν πρέπει να ανοίγεται ή να συνθλίβεται (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο nintedanib, στα φυστίκια ή τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Η διάρροια ήταν η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του γαστρεντερικού συστήματος και εμφανίστηκε σε στενή χρονική σχέση με τη χορήγηση δοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.8). Στην κλινική δοκιμή LUME-Lung 1 (βλ. παράγραφο 5.1), η πλειοψηφία των ασθενών είχε ήπια έως μέτρια διάρροια. Σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας που οδήγησαν σε αφυδάτωση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών έχουν αναφερθεί με το nintedanib στην περίοδο μετά από την κυκλοφορία στην αγορά. Η διάρροια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από τα πρώτα κλινικά σημεία με επαρκή ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, για παράδειγμα λοπεραμίδη, και ενδέχεται να απαιτείται η προσωρινή διακοπή, η μείωση της δόσης ή η μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Vargatef (βλ. παράγραφο 4.2).

Ναυτία και έμετος, κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, ήταν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος (βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Vargatef (βλ. παράγραφο 4.2) παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα. Η υποστηρικτική φροντίδα για τη ναυτία και τον έμετο ενδέχεται να περιλαμβάνει φαρμακευτικά προϊόντα με αντιεμετικές ιδιότητες, π.χ. γλυκοκορτικοειδή, αντισταμινικά ή ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT₃ και επαρκή ενυδάτωση.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης, απαιτείται χορήγηση ηλεκτρολυτών και υγρών. Τα επίπεδα ηλεκτρολυτών στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται εάν εμφανιστούν σχετικά ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού συστήματος. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Vargatef (βλ. παράγραφο 4.2)

Ουδετεροπενία και σήψη

Υψηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας CTCAE βαθμού ≥ 3 παρατηρήθηκε σε ασθενείς υπό θεραπεία με το Vargatef σε συνδυασμό με δοσεταξέλη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν θεραπεία μόνο με δοσεταξέλη.

Έχουν παρατηρηθεί επακόλουθες επιπλοκές όπως σήψη ή εμπύρετη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών).

Οι εξετάσεις αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την διάρκεια της θεραπείας, ιδιαιτέρως κατά τη θεραπεία συνδυασμού με δοσεταξέλη. Γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά στην αρχή κάθε κύκλου θεραπείας και κοντά στο ναδίρ για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με nintedanib σε συνδυασμό με δοσεταξέλη και όπως ενδείκνυται κλινικά μετά από τη χορήγηση του τελευταίου κύκλου του συνδυασμού.

Ηπατική λειτουργία

Βάσει της αυξημένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας είναι διαθέσιμα σε 9 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child Pugh B. Παρόλο που δεν αναφέρθηκαν μη αναμενόμενα ευρήματα ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς, τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη σύσταση για θεραπεία σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η αποτελεσματικότητα του nintedanib δεν έχει ερευνηθεί σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B). Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε

ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C). Η θεραπεία με το Vargatef δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιπτώσεις φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με nintedanib, συμπεριλαμβανομένης βαριάς ηπατικής βλάβης με θανατηφόρο έκβαση. Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, ALKP, γάμμα-γλουταμινική τρανσφεράση (GGT)) και της χολερυθρίνης ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Τα επίπεδα τρανσαμινασών, ALKP και χολερυθρίνης θα πρέπει να διερευνούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού με Vargatef συν δοσεταξέλη. Οι τιμές θα πρέπει να παρακολουθούνται όπως ενδείκνυται κλινικά ή περιοδικά κατά τη θεραπεία, δηλ. στη φάση συνδυασμού με τη δοσεταξέλη στην αρχή κάθε κύκλου θεραπείας και μηνιαία στην περίπτωση που το Vargatef συνεχίζεται ως μονοθεραπεία μετά τη διακοπή της δοσεταξέλης.

Εάν διαπιστωθούν στις μετρήσεις σχετικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Vargatef (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να διερευνηθούν οι εναλλακτικές αιτίες των αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων και να γίνουν οι αντίστοιχες ενέργειες όπως απαιτείται. Σε περίπτωση ειδικών αλλαγών στις ηπατικές τιμές ($AST/ALT > 3 \times ULN$, ολική χολερυθρίνη $\geq 2 \times ULN$ και $ALKP < 2 \times ULN$), η θεραπεία με το Vargatef θα πρέπει να διακοπεί. Εκτός εάν τεκμηριωθεί η ύπαρξη μιας εναλλακτικής αιτίας, το Vargatef θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ($< 65 \text{ kg}$), οι ασθενείς της Ασιατικής φυλής και οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων. Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία του ασθενούς, το οποίο ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Νεφρική λειτουργία

Περιστατικά νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχουν αναφερθεί με τη χρήση nintedanib (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nintedanib, με ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια. Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης).

Αιμορραγία

Η αναστολή του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στην κλινική δοκιμή (LUME-Lung 1, βλ. παράγραφο 5.1) με το Vargatef, η συχνότητα αιμορραγίας σε αμφοτέρω τα σκέλη θεραπείας ήταν συγκρίσιμη (βλ. παράγραφο 4.8). Η ήπια έως μέτρια επίσταξη αντιπροσώπευε το πιο συχνό αιμορραγικό συμβάν. Η πλειοψηφία των θανατηφόρων αιμορραγικών επεισοδίων σχετιζόταν με τον όγκο. Δεν υπήρχε ανισορροπία αναπνευστικών ή θανατηφόρων αιμορραγιών και δεν αναφέρθηκε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.

Ασθενείς με πρόσφατη πνευμονική αιμορραγία ($> 2,5 \text{ ml}$ ερυθρού αίματος), καθώς και ασθενείς με κεντρικής εντόπισης όγκους με ακτινολογικά ευρήματα τοπικής διήθησης μείζονων αιμοφόρων αγγείων ή ακτινολογικά ευρήματα σπληνωδών ή νεκρωτικών όγκων αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, δε συνιστάται η θεραπεία αυτών των ασθενών με το Vargatef.

Μη σοβαρά και σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λάμβαναν ή όχι αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμορραγία (για τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, βλ. επίσης «Θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή» παρακάτω). Σε περίπτωση αιμορραγίας, θα πρέπει να εξετάζεται προσαρμογή της δόσης, προσωρινή διακοπή ή μόνιμη διακοπή με βάση την κλινική εκτίμηση (βλ. παράγραφο 4.2). Τα αιμορραγικά συμβάντα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα

όργανα του γαστρεντερικού, αναπνευστικού και κεντρικού νευρικού συστήματος, με το πιο συχνό να είναι το αναπνευστικό.

Θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές για ασθενείς με κληρονομική προδιάθεση για αιμορραγία ή για ασθενείς που λαμβάνουν πλήρη δόση αντιπηκτικής θεραπείας πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Vargatef (για την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία στην αγορά, βλ. «Αιμορραγία» παραπάνω). Σε ασθενείς σε χρόνια θεραπεία χαμηλής δόσης με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα αιμορραγίας. Σε ασθενείς που ανέπτυξαν θρομβοεμβολικά συμβάντα κατά τη θεραπεία και που χρειάστηκαν αντιπηκτική θεραπεία επιτράπηκε να συνεχίσουν το Vargatef και δεν εμφάνισαν αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών συμβάντων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αντιπηκτική αγωγή, όπως βαρφαρίνη ή φαινπροκουμόνη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης, το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR) και για κλινικά αιμορραγικά επεισόδια.

Εγκεφαλική μετάσταση

Σταθερή εγκεφαλική μετάσταση

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις που είχαν προηγούμενα λάβει κατάλληλη θεραπεία και οι οποίες ήταν σταθερές για ≥ 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Vargatef. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά σημεία και συμπτώματα εγκεφαλικής αιμορραγίας.

Ενεργή εγκεφαλική μετάσταση

Οι ασθενείς με ενεργή εγκεφαλική μετάσταση αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές και επομένως δε συνιστάται η θεραπεία αυτών με το Vargatef.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με το Vargatef έχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής και της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για θρομβοεμβολικά συμβάντα. Απαιτείται προσοχή ειδικά σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάντα. Το Vargatef θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς με απειλητικές για τη ζωή φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα

Η συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας στη φάση 3 δοκιμή 1199.13 (LUME-Lung 1). Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποκλείστηκαν από αυτή τη δοκιμή. Ωστόσο, αυξημένη συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) όταν λάμβαναν μονοθεραπεία με nintedanib. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης γνωστής στεφανιαίας αρτηριακής νόσου. Θα πρέπει να εξετάζεται προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Vargatef σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα και ισχαιμική κολίτιδα

Η συχνότητα διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των σκελών θεραπείας στην κλινική δοκιμή. Ωστόσο, με βάση τον μηχανισμό δράσης, οι ασθενείς που ήταν υπό θεραπεία με το Vargatef ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα. Περιπτώσεις διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα και ισχαιμικής κολίτιδας, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί στην περίοδο μετά από την κυκλοφορία στην αγορά με το nintedanib. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με προηγούμενη εγχείρηση στην

κοιλιακή χώρα ή πρόσφατο ιστορικό διάτρησης κοίλου οργάνου. Το Vargatef θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από μια μείζονα εγχείρηση. Η θεραπεία με το Vargatef θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν ισχαιμική κολίτιδα το Vargatef πρέπει να διακόπτεται και, κατ' εξαίρεση, το Vargatef μπορεί να επαναχορηγηθεί μετά από πλήρη υποχώρηση της ισχαιμικής κολίτιδας και προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς και άλλων παραγόντων κινδύνου.

Πρωτεϊνουρία νεφρωσικού τύπου

Πολύ λίγες περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας νεφρωσικού τύπου έχουν αναφερθεί μετά από την κυκλοφορία στην αγορά. Τα ιστολογικά ευρήματα σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήταν σύμφωνα με πειραματική μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς νεφρικούς θρόμβους. Αναστροφή των συμπτωμάτων έχει παρατηρηθεί μετά τη διακοπή του Vargatef. Θα πρέπει να εξετάζεται προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα νεφρωσικού συνδρόμου.

Επιπλοκή επούλωσης τραύματος

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, το nintedanib ενδέχεται να επηρεάσει την επούλωση τραύματος. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα διαταραχής της επούλωσης τραύματος στη δοκιμή LUME-Lung 1. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές δοκιμές για την επίδραση του nintedanib στην επούλωση τραύματος. Η θεραπεία με το Vargatef θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή - στην περίπτωση περιεγχειρητικής διακοπής - να συνεχίζεται στη βάση κλινικής εκτίμησης επαρκούς επούλωσης του τραύματος.

Επίδραση στο διάστημα QT

Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για το nintedanib στο πρόγραμμα της κλινικής δοκιμής (βλ. παράγραφο 5.1).

Επειδή διάφοροι άλλοι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης είναι γνωστό ότι επιδρούν στο διάστημα QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του nintedanib σε ασθενείς που μπορεί να εμφανίσουν παράταση του QTc.

Αλλεργική αντίδραση

Τα διαιτητικά προϊόντα σόγιας είναι γνωστό ότι προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής αναφυλαξίας, σε άτομα με αλλεργία στη σόγια. Οι ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην πρωτεΐνη των φυσιτικών ενέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων στα παρασκευάσματα σόγιας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Στη δοκιμή 1199.13 (LUME-Lung 1), υπήρχε υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib συν δοσεταξέλη με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg σε σύγκριση με ασθενείς με βάρος ≥ 50 kg. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg ήταν μικρός. Ως εκ τούτου, συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με βάρος < 50 kg.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp)

Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα της P-gp κετοκοναζόλη αύξησε την έκθεση στο nintedanib κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη C_{max} σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τον ισχυρό επαγωγέα της P-gp ριφαμπικίνη, η έκθεση στο nintedanib μειώθηκε κατά 50,3 % με βάση την AUC και κατά 60,3 % με βάση τη C_{max} κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση nintedanib μόνο. Σε συγχορήγηση με το nintedanib, οι ισχυροί αναστολείς της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη ή ερυθρομυκίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στο nintedanib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή στο nintedanib. Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Vargatef (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και St. John's Wort) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο nintedanib. Η συγχορήγηση με το nintedanib θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Ένζυμα κυτοχρώματος (CYP)

Μόνο ένας μικρός βαθμός του βιομετασχηματισμού του nintedanib αποτελείται από οδούς CYP. Το nintedanib και οι μεταβολίτες του, το τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202 και το γλυκουρονίδιο αυτού BIBF 1202 γλυκουρονίδιο, δεν ανέστειλε ούτε προκάλεσε επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το nintedanib στη βάση του μεταβολισμού CYP θεωρείται επομένως μικρή.

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση του nintedanib με τη δοσεταξέλη (75 mg/m²) δεν άλλαξε τη φαρμακοκινητική κανενός εκ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων σε σημαντικό βαθμό.

Η συγχορήγηση του nintedanib με από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών σε σχετικό βαθμό (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη

Το nintedanib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vargatef και να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά την έναρξη, τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Vargatef. Το nintedanib δεν επηρεάζει σχετικά την έκθεση πλάσματος της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης (βλ. παράγραφο 5.2). Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί από τον έμετο ή/και τη διάρροια ή άλλες καταστάσεις όπου μπορεί να επηρεαστεί η απορρόφηση. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που παίρνουν από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά οι οποίες παρουσιάζουν αυτές τις καταστάσεις, να χρησιμοποιούν ένα εναλλακτικό αντισυλληπτικό μέτρο υψηλής αποτελεσματικότητας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του Vargatef σε έγκυες γυναίκες, αλλά προκλινικές μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα αυτής της δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή το nintedanib ενδέχεται επίσης να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo στους ανθρώπους, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση απαιτεί θεραπεία. Τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να διεξάγεται τουλάχιστον πριν από τη θεραπεία με το Vargatef. Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερώσουν τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους εάν μείνουν έγκυες κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Vargatef.

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει Vargatef, θα πρέπει να ενημερωθεί για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo. Θα πρέπει να εξετάζεται η οριστική διακοπή της θεραπείας με το Vargatef.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του nintedanib και των μεταβολιτών του στο ανθρώπινο γάλα.

Οι προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι μικρές ποσότητες του nintedanib και των μεταβολιτών του ($\leq 0,5$ % της χορηγούμενης δόσης) απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Vargatef.

Γονιμότητα

Σύμφωνα με προκλινικές έρευνες δεν υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ανθρώπους ή ζώα σχετικά με τις δυνητικές

επιδράσεις του nintedanib στη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vargatef έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη θεραπεία με το Vargatef.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα για την ασφάλεια που παρατίθενται στις παρακάτω ενότητες βασίζονται στη διεθνή, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, βασική δοκιμή φάσης 3 1199.13 (LUME-Lung 1) που συγκρίνει τη θεραπεία με nintedanib συν δοσεταξέλη έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο συν δοσεταξέλη, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ή μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και με βάση τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά από την κυκλοφορία στην αγορά. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) ειδικά για το nintedanib ήταν διάρροια, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (ALT και AST) και έμετος. Ο Πίνακας 3 παρέχει μια σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC). Για τη διαχείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4. Οι πληροφορίες για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται από τη δοκιμή LUME-Lung 1 περιγράφονται παρακάτω.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου που αναφέρθηκαν στη βασική δοκιμή LUME-Lung 1 για ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ιστολογία αδενοκαρκινώματος (n = 320) ή από την περίοδο μετά από την κυκλοφορία στην αγορά. Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά συχνότητα καθορίζεται βάσει των ακόλουθων όρων: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά κατηγορία συχνότητας

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Εμπύρετη ουδετεροπενία, Αποστήματα Σήψη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (περιλαμβάνει εμπύρετη ουδετεροπενία)	Θρομβοπενία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη, Διαταραχές του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών	Αφυδάτωση, Μειωμένο βάρος		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια	Κεφαλαλγία ¹⁾		
Καρδιακές διαταραχές			Έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.4)	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία ¹⁾ (βλ. παράγραφο 4.4)	Φλεβική θρομβοεμβολή ³⁾ , Υπέρταση		Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος		Διάρρηση ¹⁾ Παγκρεατίτιδα ²⁾	Κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράσ η της αλανίνης (ALT), Αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράσ η (AST), Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος (ALKP)	Υπερχολερυθριναιμία , αυξημένη Γάμμα-γλουταμινική τρανσφεράση (GGT)	Φαρμακοεπαγόμ νη ηπατική βλάβη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Βλεννογονίτιδα (συμπεριλαμβανο μένης στοματίτιδας), Εξάνθημα, Αλωπεκία ¹⁾	Κνησμός		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία ¹⁾	Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)	

¹⁾ Στις κλινικές δοκιμές η συχνότητα δεν ήταν αυξημένη σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib συν δοσεταξέλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συν δοσεταξέλη

- 2) Περιπτώσεις παγκρεατίτιδας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν nintedanib για τη θεραπεία της IPF και του MMKP. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων αναφέρθηκε σε ασθενείς με την ένδειξη της IPF.
- 3) Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάρροια

Διάρροια εμφανίστηκε στο 43,4 % (\geq βαθμού 3: 6,3 %) των ασθενών με αδenoκαρκίνωμα στο σκέλος nintedanib. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκε σε στενή χρονική σχέση με τη χορήγηση δοσεταξέλης. Οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν από τη διάρροια μετά την προσωρινή διακοπή της θεραπείας, την αγωγή με αντιδιαρροϊκά και τη μείωση της δόσης nintedanib.

Για τα συνιστώμενα μέτρα και τις προσαρμογές της δόσης στην περίπτωση διάρροιας, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα.

Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων και υπερχοληρυθριναιμία

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ εμφανίστηκαν στο 42,8 % των ασθενών υπό θεραπεία με nintedanib. Περίπου το ένα τρίτο αυτών των ασθενών είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ήπαρ βαρύτητας \geq βαθμού 3. Σε ασθενείς με αυξημένες ηπατικές παραμέτρους, η χρήση του καθιερωμένου σχήματος σταδιακής μείωσης της δόσης ήταν το κατάλληλο μέτρο και η μόνιμη διακοπή της θεραπείας χρειάστηκε μόνο σε 2,2 % των ασθενών. Στην πλειοψηφία των ασθενών, οι αυξήσεις των ηπατικών παραμέτρων ήταν αναστρέψιμες.

Για πληροφορίες σχετικά με τους ειδικούς πληθυσμούς, τα συνιστώμενα μέτρα και τις προσαρμογές της δόσης στην περίπτωση αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης, βλ. παράγραφο 4.4 και 4.2, αντίστοιχα.

Ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και σήψη

Σήψη και εμπύρετη ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί ως επακόλουθες επιλοκές της ουδετεροπενίας. Τα ποσοστά σήψης (1,3 %) και εμπύρετης ουδετεροπενίας (7,5 %) ήταν αυξημένα σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Είναι σημαντικό οι εξετάσεις αίματος του ασθενούς να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερος κατά τη θεραπεία συνδυασμού με δοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία

Στο διάστημα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί μη σοβαρά και σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λάμβαναν ή όχι αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμορραγία. Τα αιμορραγικά συμβάντα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα όργανα του γαστρεντερικού, αναπνευστικού και κεντρικού νευρικού συστήματος, με το πιο συχνό να είναι το αναπνευστικό (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Διάτρηση

Όπως είναι αναμενόμενο λόγω του μηχανισμού δράσης του, ενδέχεται να εμφανιστεί διάτρηση σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib. Ωστόσο, η συχνότητα των ασθενών με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν χαμηλή.

Περιφερική νευροπάθεια

Η περιφερική νευροπάθεια είναι επίσης γνωστό ότι εμφανίζεται με τη θεραπεία με δοσεταξέλη. Περιφερική νευροπάθεια αναφέρθηκε στο 16,5 % των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου και στο 19,1 % των ασθενών στο σκέλος nintedanib.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία για την υπερδοσολογία από nintedanib. Η υψηλότερη εφάπαξ δόση nintedanib που χορηγήθηκε σε μελέτες φάσης Ι ήταν 450 mg μία φορά την ημέρα. Επιπρόσθετα, 2 ασθενείς έλαβαν υπερδοσολογία με ένα μέγιστο 600 mg δύο φορές την ημέρα έως και οχτώ ημέρες. Τα παρατηρηθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν συνεπή με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του nintedanib, δηλ. αυξημένα ηπατικά ένζυμα και γαστρεντερικά συμπτώματα. Αμφότεροι οι ασθενείς ανάρρωσαν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και γενικά υποστηρικτικά μέτρα να ξεκινούν όπως χρειάζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX09

Μηχανισμός δράσης

Το nintedanib είναι ένας τριπλός αναστολέας της αγγειοκινάσης που εμποδίζει τη δράση κινάσης των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR 1-3), των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR α και β) και των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR 1-3). Το nintedanib δεσμεύεται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) αυτών των υποδοχέων και εμποδίζει την ενδοκυτταρική μεταφορά σημάτων που είναι βασικής σημασίας για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των ενδοθηλιακών καθώς και των περιαγγειακών κυττάρων (περικύτταρα και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων). Επιπρόσθετα, αναστέλλονται η ομοιάζουσα με το Fms πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης (FIt)-3, η ειδική των λεμφοκυττάρων πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης (Lck) και η πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης του πρωτο-ογκογονιδίου Src (Src).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αγγειογένεση του όγκου είναι μια βασική λειτουργία που συμβάλλει στην ανάπτυξη του όγκου, την εξέλιξη αυτού και τη δημιουργία μετάστασης και πυροδοτείται κυρίως από την απελευθέρωση προ-αγγειογενετικών παραγόντων που εκκρίνονται από το κύτταρο του όγκου (δηλαδή VEGF και bFGF) για την προσέλκυση ενδοθηλιακών καθώς και περιαγγειακών κυττάρων του ξενιστή ώστε να διευκολυνθεί η παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών μέσω του αγγειακού συστήματος του ξενιστή. Σε προκλινικά μοντέλα νόσου, το nintedanib, ως μονοθεραπεία, παρεμβλήθηκε αποτελεσματικά στη δημιουργία και τη διατήρηση του αγγειακού συστήματος του όγκου με αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και τη στάση του όγκου. Ιδιαίτερως, η θεραπεία καρκινικών αλλομοσχευμάτων με nintedanib οδήγησε σε μια ταχεία μείωση στη μικροαγγειακή πυκνότητα του όγκου, την αγγειακή κάλυψη των περικυττάρων και την αιμάτωση του όγκου.

Μετρήσεις με ενισχυόμενη με σκιαγραφικό δυναμική μαγνητική τομογραφία (DCE-MRI) έδειξαν αντι-αγγειογενετική επίδραση του nintedanib στους ανθρώπους. Δεν ήταν σαφώς εξαρτώμενη από τη δόση, αλλά οι περισσότερες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 200 mg. Η λογιστική παλινδρόμηση αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της αντι-αγγειογενετικής επίδρασης στην έκθεση σε nintedanib. Οι επιδράσεις στη δυναμική μαγνητική τομογραφία (DCE-MRI) διαπιστώθηκαν 24-48 ώρες μετά από την πρώτη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος και διατηρήθηκαν ή και αυξήθηκαν μετά από συνεχή θεραπεία για αρκετές εβδομάδες. Δε βρέθηκε συσχέτιση της ανταπόκρισης στη δυναμική μαγνητική τομογραφία (DCE-MRI) και στην επακόλουθη κλινικά σημαντική μείωση στο μέγεθος της εστίας-στόχου, αλλά η ανταπόκριση στη δυναμική μαγνητική τομογραφία (DCE-MRI) σχετίστηκε με σταθεροποίηση της νόσου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα στη βασική δοκιμή φάσης 3 LUME-Lung 1

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Vargatef διερευνήθηκαν σε 1.314 ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), μετά από μία προηγούμενη γραμμή χημειοθεραπείας. «Τοπικά υποτροπιάζοντα» ορίστηκε ως τοπική επανεμφάνιση του όγκου χωρίς μεταστάσεις κατά την ένταξη στη δοκιμή. Η δοκιμή περιέλαβε 658 ασθενείς (50,1 %) με αδενοκαρκίνωμα, 555 ασθενείς (42,2 %) με πλακώδες καρκίνωμα και 101 ασθενείς (7,7 %) με άλλους ιστολογικούς τύπους όγκου.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν nintedanib 200 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με 75 mg/m² ενδοφλέβια χορήγηση δοσεταξέλης κάθε 21 ημέρες (n = 655) ή εικονικό φάρμακο από του στόματος δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με 75 mg/m² δοσεταξέλης κάθε 21 ημέρες (n = 659). Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε σύμφωνα με την κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 έναντι 1), την προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab (ναι έναντι όχι), την εγκεφαλική μετάσταση (ναι έναντι όχι) και τον ιστολογικό τύπο του όγκου (πλακώδες έναντι μη πλακώδες ιστολογικός τύπος όγκου).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των σκελών της θεραπείας εντός του συνολικού πληθυσμού και εντός των υποομάδων ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο. Στο συνολικό πληθυσμό, το 72,7 % των ασθενών ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν μη Ασιάτες (81,6 %), η διάμεση ηλικία ήταν 60,0 έτη, η αρχική λειτουργική κατάσταση (performance status) κατά ECOG ήταν 0 (28,6 %) ή 1 (71,3 %), ενώ ένας ασθενής είχε λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 2. Το πέντε κόμμα οχτώ τοις εκατό (5,8 %) των ασθενών είχαν σταθερή εγκεφαλική μετάσταση κατά την ένταξη στη δοκιμή και το 3,8 % είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με bevacizumab.

Το στάδιο της νόσου προσδιορίστηκε τη στιγμή της διάγνωσης με χρήση των Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC) Έκδοση 6 ή Έκδοση 7. Στο συνολικό πληθυσμό, το 16,0 % των ασθενών είχαν στάδιο της νόσου < IIIB/IV, το 22,4 % είχαν στάδιο νόσου IIIB και το 61,6 % είχαν νόσο σταδίου IV. Το 9,2 % των ασθενών εντάχθηκαν στη δοκιμή με τοπικά υποτροπιάζον στάδιο της νόσου όπως αξιολογήθηκε στην αρχική κατάσταση. Για ασθενείς με ιστολογικό τύπο αδενοκαρκινώματος, το 15,8 % είχαν στάδιο της νόσου < IIIB/IV, το 15,2 % είχαν στάδιο νόσου IIIB και το 69,0 % είχαν νόσο σταδίου IV.

Το 5,8 % των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα εντάχθηκαν στη δοκιμή με τοπικά υποτροπιάζον στάδιο της νόσου όπως αξιολογήθηκε στην αρχική κατάσταση.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την αξιολόγηση από μια ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (IRC) με βάση τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) και την ιστολογική εξέταση. Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο. Οι άλλες εκβάσεις αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση, τον έλεγχο της νόσου, την αλλαγή στο μέγεθος του όγκου και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

Η προσθήκη nintedanib στη δοσεταξέλη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου κατά 21 % για τον συνολικό πληθυσμό [αναλογία κινδύνου (HR) 0,79, 95 % διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,68-0,92, p = 0,0019] όπως προσδιορίστηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης. Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε στην ανάλυση παρακολούθησης του PFS (HR 0,85, 95 % CI: 0,75-0,96, p = 0,0070) που συμπεριέλαβε όλα τα συμβάντα που συλλέχθηκαν τη

στιγμή της τελικής ανάλυσης OS. Η ανάλυση συνολικής επιβίωσης στο συνολικό πληθυσμό δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα (HR 0,94; 95 % CI: 0,83-1,05).

Αξίζει να σημειωθεί ότι εκ των προτέρων προγραμματισμένες αναλύσεις ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS μεταξύ των σκελών θεραπείας στον πληθυσμό με αδενοκαρκίνωμα μόνο (Πίνακας 4).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, η προσθήκη nintedanib στη δοσεταξέλη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου κατά 23 % για τον πληθυσμό με αδενοκαρκίνωμα (HR 0,77, 95 % CI: 0,62-0,96). Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, τα σχετικά τελικά σημεία της δοκιμής όπως ο έλεγχος της νόσου και η αλλαγή στο μέγεθος του όγκου έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή LUME-Lung 1 για ασθενείς με ιστολογία αδενοκαρκινώματος

	Vargatef + δοσεταξέλη	Εικονικό φάρμακο + δοσεταξέλη
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)* - κύρια ανάλυση		
Ασθενείς, n	277	285
Αριθμός θανάτων ή υποτροπών, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Διάμεση PFS [μήνες]	4,0	2,8
HR (95% CI)	0,77 (0,62, 0,96)	
Τιμή P στρωματοποιημένου ελέγχου Log-Rank**	0,0193	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)*** - ανάλυση παρακολούθησης		
Ασθενείς, n	322	336
Αριθμός θανάτων ή υποτροπών, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Διάμεση PFS [μήνες]	4,2	2,8
HR (95% CI)	0,84 (0,71, 1,00)	
Τιμή P στρωματοποιημένου ελέγχου Log-Rank**	0,0485	
Έλεγχος νόσου [%]	60,2	44,0
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) ⁺	1,93 (1,42, 2,64)	
p-value ⁺	< 0,0001	
Αντικειμενική ανταπόκριση [%]	4,7	3,6
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI) ⁺	1,32 (0,61, 2,93)	
p-value ⁺	0,4770	
Συρρίκνωση του όγκου [%] ^ο	-7,76	-0,97
p-value ^ο	0,0002	
Συνολική επιβίωση (OS)***		
Ασθενείς, n	322	336
Αριθμός θανάτων, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Διάμεση OS [μήνες]	12,6	10,3
HR (95% CI)	0,83 (0,70, 0,99)	
Τιμή P στρωματοποιημένου ελέγχου Log-Rank*	0,0359	

HR: λόγος κινδύνου, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

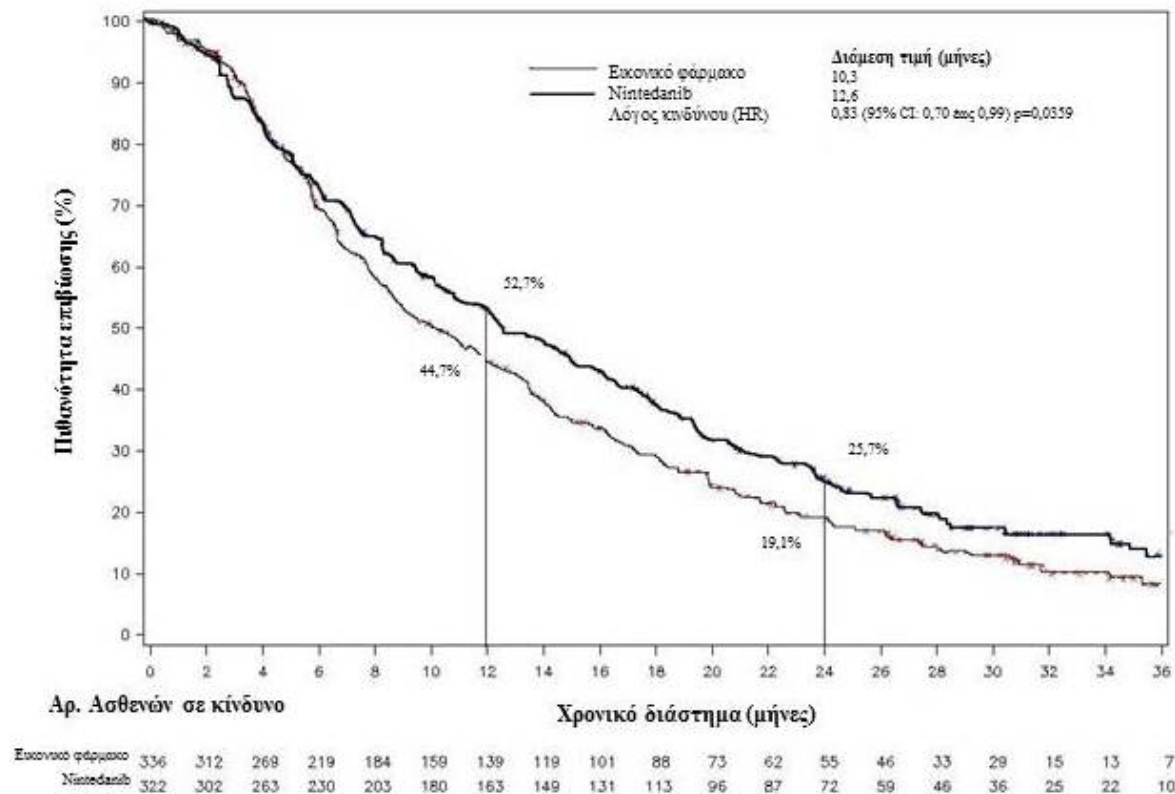
* Η κύρια ανάλυση PFS πραγματοποιήθηκε όταν 713 συμβάντα PFS είχαν παρατηρηθεί με βάση την αξιολόγηση από την IRC στο συνολικό πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) (332 συμβάντα σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα).

** Με διαστρωμάτωση ανά αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG (0 έναντι 1), εγκεφαλικές μεταστάσεις στην αρχική κατάσταση (ναι έναντι όχι) και προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab (ναι έναντι όχι).

- *** Η ανάλυση OS και η ανάλυση PFS παρακολούθησης διεξήχθησαν όταν 1.121 περιστατικά θανάτου είχαν παρατηρηθεί στο συνολικό πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) (535 συμβάντα σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα).
- + Ο λόγος πιθανοτήτων και η p-value ελήφθησαν από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης προσαρμοσμένο για τη λειτουργική κατάσταση (Performance Score) κατά ECOG στην αρχική κατάσταση (0 έναντι 1).
 - ο Προσαρμοσμένη μέση τιμή για την καλύτερη % μεταβολή από την αρχική κατάσταση και το p-value που παράγεται από ένα μοντέλο ANOVA με προσαρμογή της λειτουργικής κατάστασης (PS) κατά ECOG (0 έναντι 1), εγκεφαλικές μεταστάσεις στην αρχική κατάσταση (ναι έναντι όχι) και προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab (ναι έναντι όχι).

Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS υπέρ της θεραπείας με nintedanib συν δοσεταξέλη καταδείχθηκε σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα με 17 % μείωση στον κίνδυνο θανάτου (HR 0,83, $p = 0,0359$) και διάμεση βελτίωση OS 2,3 μηνών (10,3 έναντι 12,6 μήνες, Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση για ασθενείς με ιστολογία αδενοκαρκινώματος ανά ομάδα θεραπείας στη δοκιμή LUME-Lung 1



Μια προκαθορισμένη αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό ασθενών με αδενοκαρκίνωμα που θεωρήθηκε ότι εντάχθηκαν στη δοκιμή με ιδιαίτερα κακή πρόγνωση θεραπείας, δηλ. ασθενείς που είχαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή σύντομα μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής πριν από την ένταξη στη δοκιμή. Αυτός ο πληθυσμός περιελάμβανε εκείνους τους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα που προσδιορίστηκε στην αρχική κατάσταση ότι έχουν εξέλιξη της νόσου και εντάχθηκαν στη δοκιμή σε λιγότερο από 9 μήνες μετά από την έναρξη της πρώτης γραμμής θεραπείας τους. Η θεραπεία αυτών των ασθενών με nintedanib σε συνδυασμό με δοσεταξέλη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 25 %, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συν δοσεταξέλη (HR 0,75, 95 % CI: 0,60-0,92, $p = 0,0073$). Η διάμεση OS βελτιώθηκε κατά 3 μήνες (nintedanib: 10,9 μήνες, εικονικό φάρμακο: 7,9 μήνες). Σε μια ανάλυση post-hoc σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα που είχαν επιδείνωση και εντάχθηκαν στη δοκιμή ≥ 9 μήνες από την έναρξη της πρώτης γραμμής θεραπείας τους, η διαφορά δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα (HR για OS: 0,89, 95 % CI 0,66-1,19)

Το ποσοστό των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα με στάδιο < ΠΙΒ/ΙV στη διάγνωση ήταν μικρό και εξισορροπημένο μεταξύ των σκελών θεραπείας (εικονικό φάρμακο: 54 ασθενείς (16,1 %), nintedanib: 50 ασθενείς, (15,5 %)). Η HR για αυτούς τους ασθενείς για PFS και OS ήταν 1,24 (95 % CI: 0,68, 2,28) και 1,09 (95 % CI: 0,70, 1,70), αντίστοιχα. Ωστόσο, το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό, δεν υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση και το CI ήταν ευρύ και περιελάμβανε την HR για την OS του συνολικού πληθυσμού με αδενοκαρκίνωμα.

Ποιότητα ζωής

Η θεραπεία με το nintedanib δεν άλλαξε σημαντικά το χρόνο έως την επιδείνωση των προκαθορισμένων συμπτωμάτων του βήχα, της δύσπνοιας και του πόνου, αλλά οδήγησε σε σημαντική επιδείνωση στην κλίμακα συμπτωμάτων διάρροιας. Εν τούτοις, το συνολικό όφελος θεραπείας του nintedanib παρατηρήθηκε χωρίς να επηρεάζεται δυσμενώς η αυτο-αναφερόμενη ποιότητα ζωής.

Επίδραση στο διάστημα QT

Οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν και αναλύθηκαν από ειδική δοκιμή σύγκρισης της μονοθεραπείας με nintedanib έναντι μονοθεραπείας με sunitinib σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων. Σε αυτή τη δοκιμή, εφάπαξ από του στόματος δόσεις 200 mg nintedanib, καθώς και πολλαπλές από του στόματος δόσεις 200 mg nintedanib που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτειναν το διάστημα QTcF. Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί διεξοδική δοκιμή QT του nintedanib χορηγούμενης σε συνδυασμό με δοσεταξέλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Vargatef σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το nintedanib έφτασε στις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση ως καψάκιο μαλακής ζελατίνης κάτω από συνθήκες σίτισης (εύρος 0,5-8 ώρες). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100 mg ήταν 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078) σε υγιείς εθελοντές. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται από επιδράσεις των μεταφορέων και σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε αναλογικά προς τη δόση στο εύρος δόσης 50-450 mg μία φορά την ημέρα και 150-300 mg δύο φορές την ημέρα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός μίας εβδομάδας χορήγησης το αργότερο.

Μετά από την πρόσληψη τροφής, η έκθεση σε nintedanib αυξήθηκε κατά 20 % περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νηστείας (CI: 95,3-152,5 %) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (διάμεση t_{max} σε νηστεία: 2,00 ώρες, σε σίτιση: 3,98 ώρες).

Σε μια μελέτη *in vitro*, η ανάμειξη των καψακίων nintedanib με μικρή ποσότητα πουρέ μήλου ή κρέμας σοκολάτας για έως 15 λεπτά δεν είχε κανέναν αντίκτυπο στη φαρμακευτική ποιότητα. Διόγκωση και παραμόρφωση των καψακίων λόγω της απορρόφησης νερού από το κέλυφος των καψακίων ζελατίνης παρατηρήθηκε με μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης σε μαλακή τροφή. Ως εκ τούτου, η λήψη των καψακίων με μαλακή τροφή δεν αναμένεται να μεταβάλει την κλινική επίδραση όταν λαμβάνονται αμέσως.

Κατανομή

Το nintedanib ακολουθεί τουλάχιστον διφασική κινητική κατανομή. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρήθηκε υψηλός όγκος κατανομής (V_{ss} : 1.050 L, 45,0 % gCV).

Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του nintedanib στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν υψηλή, με κλάσμα δέσμευσης 97,8 %. Η αλβουμίνη του ορού θεωρείται ως η μείζονα πρωτεΐνη δέσμευσης. Το nintedanib κατανέμεται κατά προτίμηση στο πλάσμα με αναλογία αίματος προς πλάσμα 0,869.

Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική αντίδραση για το nintedanib είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστεράσες που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202. Το BIBF 1202 υφίσταται κατόπιν γλυκουρονίδωση από ένζυμα UGT, δηλ. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIBF 1202 γλυκουρονίδιο. Μόνο ένας μικρός βαθμός του βιομετασχηματισμού του nintedanib αποτελείται από οδούς CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει. Ο μείζων εξαρτώμενος από το CYP μεταβολίτης δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευτεί στο πλάσμα στη μελέτη ADME στον άνθρωπο. *In vitro*, ο εξαρτώμενος από το CYP μεταβολισμός ευθύνεται για περίπου το 5 % σε σύγκριση με περίπου 25 % της διάσπασης του εστέρα.

Σε προκλινικά *in vivo* πειράματα, το BIBF 1202 δεν έδειξε αποτελεσματικότητα παρά τη δράση του στους υποδοχείς στόχους της ουσίας.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CL: 1.390 ml/min, 28,8 % gCV). Η ουρική απέκκριση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05 % της δόσης (31,5 % gCV) μετά την από του στόματος χορήγηση και περίπου το 1,4 % της δόσης (24,2 % gCV) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση ήταν 20 ml/min (32,6 % gCV). Η κύρια οδός αποβολής της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας μετά την από του στόματος χορήγηση [¹⁴C] nintedanib ήταν μέσω χολικής απέκκρισης/ απέκκρισης με τα κόπρανα (το 93,4 % της δόσης, 2,61 % gCV).

Η συμβολή της νεφρικής απέκκρισης στην ολική κάθαρση ήταν μικρή (το 0,649 % της δόσης, 26,3 % gCV).

Η συνολική ανάκτηση θεωρήθηκε πλήρης (πάνω από 90 %) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του nintedanib ήταν μεταξύ 10 και 15 ωρών (gCV % περίπου 50 %).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του nintedanib μπορεί να θεωρηθεί γραμμική σε σχέση με το χρόνο (δηλ. από τα δεδομένα εφάπαξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών δόσεων). Η συσσώρευση μετά από πολλαπλή χορήγηση ήταν 1,04 φορές για τη C_{max} και 1,38 φορές για AUC_τ. Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του nintedanib παρέμειναν σταθερές για πάνω από ένα χρόνο.

Άλλες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Μεταβολισμός

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και των υποστρωμάτων του CYP, των αναστολέων του CYP ή των επαγωγέων του CYP δεν αναμένονται, επειδή το nintedanib, το BIBF 1202 και το BIBF 1202 γλυκουρονίδιο δεν προκάλεσαν αναστολή ή επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες και το nintedanib δε μεταβολίστηκε από ένζυμα CYP σε σημαντικό βαθμό.

Μεταφορά

Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp. Για το δυναμικό αλληλεπίδρασης του nintedanib με αυτόν τον μεταφορέα, βλ. παράγραφο 4.5. Το nintedanib καταδείχθηκε ότι δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Το nintedanib δεν ήταν επίσης υπόστρωμα του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολής στους OCT-1, BCRP και P-gp παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρής κλινικής σημασίας. Το ίδιο ισχύει για το nintedanib ως υπόστρωμα του OCT-1.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε διερευνητικές φαρμακοκινητικές αναλύσεις ανεπιθύμητων ενεργειών, η υψηλότερη έκθεση σε nintedanib έτεινε να σχετίζεται με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων αλλά όχι με γαστρεντερικά ανεπιθύμητα συμβάντα.

Αναλύσεις ΦΚ-αποτελεσματικότητας δεν πραγματοποιήθηκαν για κλινικά τελικά σημεία. Η λογιστική παλινδρόμηση αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε nintedanib και της ανταπόκρισης στη δυναμική μαγνητική τομογραφία (DCE-MRI).

Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του nintedanib ήταν παρόμοιες σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με καρκίνο και ασθενείς του πληθυσμού στόχου. Η έκθεση στο nintedanib δεν επηρεάστηκε από το φύλο (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος), από ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (που υπολογίζεται από την κάθαρση κρεατινίνης), από ηπατικές μεταστάσεις, από τη βαθμολογία απόδοσης κατά ECOG, από την κατανάλωση αλκοόλ και από το γονότυπο P-gp.

Οι ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού υπέδειξαν μέτριες επιδράσεις στην έκθεση στο nintedanib ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παρακάτω). Με βάση την υψηλή διακύμανση της έκθεσης μεταξύ των ατόμων που παρατηρήθηκε στη δοκιμή LUME-Lung-1, αυτές οι επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Ωστόσο, συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αρκετούς από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικία

Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η $AUC_{\tau,ss}$ μειώθηκε κατά 16 % για έναν ασθενή ηλικίας 45 ετών (5^ο εκατοστημόριο) και αυξήθηκε κατά 13 % για έναν ασθενή ηλικίας 76 ετών (95^ο εκατοστημόριο) σχετικά με έναν ασθενή με τη διάμεση ηλικία των 62 ετών. Το ηλικιακό εύρος που καλύφθηκε από την ανάλυση ήταν από 29 έως 85 ετών. Περίπου το 5 % του πληθυσμού ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών.

Σωματικό βάρος

Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της έκθεσης στο nintedanib. Η $AUC_{\tau,ss}$ αυξήθηκε κατά 25 % για έναν ασθενή 50 kg (5^ο εκατοστημόριο) και μειώθηκε κατά 19 % για έναν ασθενή 100 kg (95^ο εκατοστημόριο) σχετικά με έναν ασθενή με το διάμεσο βάρος των 71,5 kg.

Φυλή

Η μέση έκθεση του πληθυσμού σε nintedanib ήταν κατά 33 - 50 % υψηλότερη σε Κινέζους, Ταϊβανέζους και Ινδούς ασθενείς και κατά 16 % υψηλότερη σε Ιάπωνες ασθενείς ενώ ήταν κατά 16 - 22 % χαμηλότερη σε Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος). Με βάση την υψηλή διακύμανση της έκθεσης μεταξύ των ατόμων, αυτές οι επιδράσεις δε θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Τα δεδομένα από μαύρους ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένα αλλά στο ίδιο εύρος όπως και για τους Καυκάσιους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια ειδική δοκιμή εφάπαξ δόσης φάσης I και σε σύγκριση με υγιή άτομα, η έκθεση στο nintedanib βάσει της C_{max} και της AUC ήταν 2,2 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, 90% CI 1,3 – 3,7 για τη C_{max} και 1,2 – 3,8 για την AUC, αντίστοιχα). Σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βάσει της C_{max} (90% CI 4,4 – 13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI 5,7 – 13,1) βάσει της AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί.

Ταυτόχρονη θεραπεία με από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά

Σε μία ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, γυναίκες ασθενείς με SSc-ILD έλαβαν μια εφάπαξ δόση συνδυασμού 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 150 μg λεβονοργεστρέλης πριν και μετά τη χορήγηση δόσης 150 mg nintedanib δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 117% (108% - 127%, C_{max}) και 101% (93% - 111%, AUC_{0-tz}) για την αιθινυλοιστραδιόλη και 101% (90% - 113%, C_{max}) και 96% (91% - 102%, AUC_{0-tz}) για τη λεβονοργεστρέλη, αντίστοιχα (n=15), υποδεικνύοντας ότι η συγχορήγηση nintedanib δεν είχε σχετική επίδραση στην έκθεση πλάσματος της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικολογία

Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε αρουραίους και ποντίκια υποδεικνύουν χαμηλό δυναμικό οξείας τοξικότητας του nintedanib. Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πάχυνση επιφυσιακών πλακών, αλλοιώσεις των κοπτήρων) σχετίζονταν κυρίως με το μηχανισμό δράσης (δηλ. αναστολή του VEGFR-2) του nintedanib. Αυτές οι αλλαγές είναι γνωστές από άλλους αναστολείς του VEGFR-2 και μπορούν να θεωρηθούν αποτέλεσμα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects).

Διάρροια και έμετος που συνοδεύονται από μειωμένη κατανάλωση τροφής και απώλεια σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε μη τρωκτικά.

Δεν υπήρχε ένδειξη αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους *Cynomolgus*. Ήπιες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, οι οποίες δεν οφείλονταν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, παρατηρήθηκαν μόνο σε πιθήκους *Rhesus*.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μια μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης έως την εμφύτευση σε αρουραίους δεν αποκάλυψε επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρική γονιμότητα.

Σε αρουραίους, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 200 mg δύο φορές την ημέρα. Επιδράσεις στην ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και την ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών επίσης παρατηρήθηκαν σε υποθεραπευτικά επίπεδα.

Σε κουνέλια, η εμβρυϊκή θνησιμότητα παρατηρήθηκε με μια έκθεση περίπου 8 φορές υψηλότερη από την MRHD. Τερατογόνες επιδράσεις στα αορτικά τόξα, σε συνδυασμό με την καρδιά και το ουρογεννητικό σύστημα παρατηρήθηκαν με μια έκθεση περίπου 4 φορές υψηλότερη από την MRHD και επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του αξονικού σκελετού σε μια έκθεση 3 φορές υψηλότερη από την MRHD.

Σε αρουραίους, μικρές ποσότητες ραδιοσημασμένου nintedanib και/ή των μεταβολιτών του απεκκρίθηκαν στο γάλα ($\leq 0,5$ % της χορηγούμενης δόσης).

Μελέτες γονοτοξικότητας δεν υπέδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό για το nintedanib.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας
Λίπος στερεό
Λεκιθίνη σόγιας (E322)

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Γλυκερόλη (85 %)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια έκαστη.

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια

Μεγέθη συσκευασίας: 60 ή 120 καψάκια, ή πολυσυσκευασία των 120 (2 x 60) καψακίων (2 κουτιά με 60 καψάκια έκαστο, τυλιγμένα σε πλαστικό έλασμα).

Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια

Μέγεθος συσκευασίας: 60 καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Σε περίπτωση επαφής με το περιεχόμενο του καψακίου, τα χέρια πρέπει να πλένονται αμέσως με άφθονο νερό (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια

EU/1/14/954/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Νοεμβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Αυγούστου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (100 MG)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια
nintedanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σόγια. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 x 1 μαλακό καψάκιο
120 x 1 μαλακό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ (100 MG – 60 ΚΑΨΑΚΙΑ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ - ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια
nintedanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σόγια. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 x 1 μαλακό καψάκιο. Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/954/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ (100 ΜG – ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 120 ΚΑΨΑΚΙΩΝ – ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια
nintedanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 120 (2 συσκευασίες των 60 x1) μαλακά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/954/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ (150 MG)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια
nintedanib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg nintedanib (ως εσουλκή).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει σόγια. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 x 1 μαλακό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/954/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Vargatef 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (100 MG)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vargatef 100 mg καψάκια
nintedanib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν από τη χρήση.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (150 MG)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vargatef 150 mg καψάκια
nintedanib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην ανοίγετε πριν από τη χρήση.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια nintedanib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vargatef και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vargatef
3. Πώς να πάρετε το Vargatef
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vargatef
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vargatef και ποια είναι η χρήση του

Τα καψάκια Vargatef περιέχουν τη δραστική ουσία nintedanib. Το nintedanib εμποδίζει τη δράση μιας ομάδας πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων που χρειάζονται τα καρκινικά κύτταρα για να προμηθεύονται τροφή και οξυγόνο. Εμποδίζοντας τη δράση αυτών των πρωτεϊνών, το nintedanib μπορεί να βοηθήσει στην αναστολή της ανάπτυξης και της εξάπλωσης του καρκίνου.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο (δοσεταξέλη) για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Προορίζεται για ενήλικους ασθενείς των οποίων ο ΜΜΚΠ είναι συγκεκριμένου τύπου («αδενοκαρκίνωμα») και οι οποίοι έχουν ήδη λάβει μια προηγούμενη αγωγή με ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία αυτού του καρκίνου αλλά των οποίων ο όγκος άρχισε να αναπτύσσεται ξανά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vargatef

Μην πάρετε το Vargatef

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nintedanib, στα φυστίκια ή τη σόγια, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο

- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με το ήπαρ, εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα αιμορραγίας, ιδιαιτέρως πρόσφατη αιμορραγία στον πνεύμονα
- εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν προβλήματα με τους νεφρούς σας ή εάν έχει ανιχνευτεί αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας
- εάν λαμβάνετε φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (όπως η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη, η ηπαρίνη ή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ) για την πρόληψη της πήξης του αίματος. Η θεραπεία με το Vargatef ενδέχεται να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- εάν έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε εγχείρηση ή εάν σχεδιάζετε να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Το nintedanib μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο επουλώνονται τα τραύματά σας. Επομένως, η θεραπεία με το Vargatef συνήθως θα διακόπτεται προσωρινά εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε να συνεχίσει τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο
- εάν έχετε καρκίνο που έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες εξετάσεις αίματος, για παράδειγμα για να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατός σας και για να προσδιορίσει πόσο γρήγορα δημιουργούνται θρόμβοι στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μαζί σας και θα αποφασίσει εάν μπορείτε να λάβετε το Vargatef.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο

- εάν εμφανίσετε διάρροια. Η θεραπεία της διάρροιας από τα πρώτα συμπτώματα είναι σημαντική (βλέπε παράγραφο 4)
- εάν κάνετε έμετο ή αισθάνεστε αδιαθεσία (ναυτία)
- εάν έχετε ανεξήγητα συμπτώματα όπως κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερο), σκουρόχρωμα ή καφέ (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, πόνο στην επάνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιακής χώρας) σας, αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό, ή αίσθημα κόπωσης. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα σοβαρών ηπατικών προβλημάτων
- εάν εμφανίσετε πυρετό, ρίγη, ταχύπνοια ή ταχύ καρδιακό παλμό. Αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία λοίμωξης ή λοίμωξης του αίματος (σήψη) (βλέπε παράγραφο 4)
- εάν εμφανίσετε σοβαρό πόνο στη στομαχική περιοχή, πυρετό, ρίγη, ξηρότητα, έμετο ή κοιλιακή ακαμνία ή τυμπανισμό, διότι αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μιας οπής στο τοίχωμα του εντέρου σας («διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα»)
- εάν εμφανίσετε συνδυασμό ορισμένων ή όλων των παρακάτω συμπτωμάτων: ξαφνικό σοβαρό κοιλιακό πόνο ή κράμπες, κόκκινο αίμα στα κόπρανα, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετο, διότι αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα φλεγμονής του εντέρου από μειωμένη ροή του αίματος («ισχαιμική κολίτιδα»)
- εάν εμφανίσετε πόνο, διόγκωση, ερυθρότητα και θερμότητα ενός άκρου ή εάν αισθανθείτε θωρακικό πόνο και δυσκολία στην αναπνοή, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα ενός θρόμβου αίματος σε μια από τις φλέβες σας
- εάν έχετε οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία
- εάν εμφανίσετε θωρακική πίεση ή πόνο, συνήθως στην αριστερή πλευρά του σώματος, πόνο στον αυχένα, το σαγόι, τον ώμο ή το βραχίονα, ταχύ καρδιακό παλμό, λαχάνιασμα, ναυτία, έμετο, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα καρδιακής προσβολής
- εάν οποιαδήποτε(οποιοσδήποτε) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) που ενδεχομένως εμφανίσετε (βλέπε παράγραφο 4) γίνει(ουν) σοβαρή(ές).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους για τη θεραπεία καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και επομένως δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Vargatef

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων βοτάνων και φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα. Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα στο αίμα του nintedanib, της δραστικής ουσίας του Vargatef, και επομένως ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4):

- Κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- Ερυθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα στο αίμα του nintedanib και επομένως μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της αποτελεσματικότητας του Vargatef:

- Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων)
- Βαλσαμόχορτο (ένα βότανο για τη θεραπεία της κατάθλιψης)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διότι αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας και συγγενείς ανωμαλίες.

Αντισύλληψη

- Οι γυναίκες με δυνατότητα εγκυμοσύνης πρέπει να χρησιμοποιούν μία υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδο αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης όταν αρχίζουν να παίρνουν το Vargatef, για όσο καιρό παίρνουν το Vargatef και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας σχετικά με τις καταλληλότερες μεθόδους αντισύλληψης.
- Ο έμετος ή/και η διάρροια ή άλλες γαστρεντερικές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, και μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητά τους. Κατά συνέπεια, εάν παρουσιάσετε τέτοιες καταστάσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για να συζητήσετε σχετικά με μια εναλλακτική, καταλληλότερη μέθοδο αντισύλληψης.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Vargatef.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και εάν θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο θηλάζον παιδί. Επομένως, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη θεραπεία με το Vargatef.

Γονιμότητα

Η επίδραση αυτού του φαρμάκου στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει διερευνηθεί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Vargatef μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Δε θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία.

Το Vargatef περιέχει σόγια

Τα καψάκια περιέχουν λεκιθίνη σόγιας. Σε περίπτωση αλλεργίας στα φυστίκια ή τη σόγια, μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Vargatef

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε το Vargatef την ίδια ημέρα που λαμβάνετε τη χημειοθεραπευτική αγωγή με δοσεταξέλη.

Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό και μην τα μασάτε. Συνιστάται να λάβετε τα καψάκια με τροφή, δηλ. κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν ή μετά από ένα γεύμα.
Μην ανοίγετε ή συνθλίβετε το καψάκιο (βλ. παράγραφο 5).

Η συνιστώμενη δόση είναι τέσσερα καψάκια την ημέρα (δηλ. συνολικά 400 mg nintedanib την ημέρα). Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από αυτή.

Αυτή η ημερήσια δόση θα πρέπει να χωριστεί σε δύο δόσεις με δύο καψάκια δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών, για παράδειγμα δύο καψάκια το πρωί και δύο καψάκια το βράδυ. Αυτές οι δύο δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα της ημέρας κάθε ημέρα. Η λήψη αυτού του φαρμάκου με αυτόν τον τρόπο διασφαλίζει ότι διατηρείται μια σταθερή ποσότητα nintedanib στον οργανισμό.

Μείωση της δόσης

Εάν δεν μπορείτε να ανεχτείτε τη συνιστώμενη δόση των 400 mg την ημέρα λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την ημερήσια δόση του Vargatef. Μην μειώσετε τη δόση ή σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη συνιστώμενη δόση σας σε 300 mg την ημέρα (δύο καψάκια των 150 mg). Σε αυτή την περίπτωση, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια για τη θεραπεία σας.

Εάν χρειάζεται, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει περαιτέρω την ημερήσια δόση σας σε 200 mg την ημέρα (δύο καψάκια των 100 mg). Θα σας συνταγογραφηθεί η κατάλληλη περιεκτικότητα καψακίου από τον γιατρό σας εάν συμβεί αυτό.

Και στις δύο περιπτώσεις, θα πρέπει να πάρετε ένα καψάκιο της κατάλληλης περιεκτικότητας δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών με τροφή (για παράδειγμα το πρωί και το βράδυ) περίπου την ίδια ώρα της ημέρας.

Σε περίπτωση που ο γιατρός σας σταματήσει τη χημειοθεραπεία σας με δοσεταξέλη, θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Vargatef δύο φορές την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vargatef από την κανονική
Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vargatef

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση του Vargatef όπως έχει προγραμματιστεί στην επόμενη προγραμματισμένη ώρα και στη δόση που συνιστά ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vargatef

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Vargatef χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν δε λαμβάνετε αυτό το φάρμακο όπως σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας, αυτή η θεραπεία για τον καρκίνο μπορεί να μη λειτουργήσει σωστά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vargatef:

▪ **Διάρροια** (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει πάνω από 1 στα 10 άτομα)

Η διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια υγρών και σημαντικών αλάτων (ηλεκτρολυτών, όπως νάτριο ή κάλιο) στον οργανισμό σας. Στα πρώτα συμπτώματα διάρροιας πιείτε άφθονα υγρά και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή, π.χ. με λοπεραμίδη όσο το δυνατόν πιο γρήγορα αφού επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

▪ **Εμπύρετη ουδετεροπενία και σήψη** (συχνή, μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 10 άτομα)

Η θεραπεία με το Vargatef μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό ενός τύπου λευκοκυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία), τα οποία είναι σημαντικά για την αντίδραση του οργανισμού σε βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις. Ως συνέπεια της ουδετεροπενίας, μπορεί να εμφανιστούν πυρετός (εμπύρετη ουδετεροπενία) και λοίμωξη του αίματος (σήψη). Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αναπτύξετε πυρετό, ρίγη, ταχύπνοια ή ταχύ καρδιακό παλμό.

Κατά τη θεραπεία με το Vargatef ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τα κύτταρα του αίματός σας και θα σας εξετάζει για σημεία λοίμωξης, όπως φλεγμονή, πυρετός ή κόπωση.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν υπό θεραπεία με αυτό το φάρμακο:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Διάρροια – παρακαλούμε δείτε παραπάνω
- Αίσθηση πόνου, μούδιασματος και/ή μυρμηγκιάσματος στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (περιφερική νευροπάθεια)
- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Αναούλα (έμετος)
- Πόνος στο στομάχι (κοιλιά)
- Αιμορραγία
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- Φλεγμονή των βλεννογόνων μεμβρανών που καλύπτουν την πεπτική οδό, συμπεριλαμβανομένων πληγών και εξελκώσεων στο στόμα (βλεννογονίτιδα, συμπεριλαμβανομένης στοματίτιδας)
- Εξάνθημα
- Μειωμένη όρεξη
- Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών
- Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση του αίματος) στο αίμα όπως παρατηρείται από τις εξετάσεις αίματος.
- Απώλεια τριχών (αλωπεκία)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Διλητηρίαση του αίματος (σήψη) – παρακαλούμε δείτε παραπάνω
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων που συνοδεύεται από πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- Θρόμβοι αίματος στις φλέβες (φλεβική θρομβοεμβολή), ειδικά στα πόδια (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο, ερυθρότητα, διόγκωση και θερμότητα ενός άκρου), οι οποίοι μπορεί να μετακινηθούν μέσω των αιμοφόρων αγγείων προς στους πνεύμονες προκαλώντας θωρακικό πόνο και δυσκολία στην αναπνοή (εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)

- Απώλεια υγρών (αφυδάτωση)
- Αποστήματα
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Ίκτερος (υπερχοληρυθριναιμία)
- Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (γάμμα-γλουταμινική τρανσφεράση) στο αίμα όπως παρατηρείται από τις εξετάσεις αίματος
- Απώλεια βάρους
- Κνησμός (φαγούρα)
- Κεφαλαλγία
- Αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας (πρωτεϊνουρία)

Οχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Εμφάνιση οπών στο τοίχωμα του εντέρου σας (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα)
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Νεφρική ανεπάρκεια

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vargatef

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, το περιτύλιγμα και τις κυψέλες. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η κυψέλη που περιέχει τα καψάκια έχει ανοιχθεί ή ότι κάποιο καψάκιο έχει σπάσει.

Εάν έρθετε σε επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου, πλύνετε αμέσως τα χέρια σας με άφθονο νερό (βλ. παράγραφο 3).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vargatef

Η δραστική ουσία είναι το nintedanib. Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή).

Τα έκδοχα είναι:

Περιεχόμενο καψακίου: Τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας, λίπος στερεό, λεκιθίνη σόγιας (E322)

Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, γλυκερόλη (85 %), διοξείδιο τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Εμφάνιση του Vargatef και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια (καψάκια) Vargatef 100 mg είναι ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια (περ. 16 x 6 mm) τα οποία επισημαίνονται στη μία πλευρά με το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “100”.

Είναι διαθέσιμα τρία μεγέθη συσκευασιών των μαλακών καψακίων Vargatef 100 mg:

- Ένα κουτί που περιέχει 60 καψάκια (6 κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια έκαστη).
- Ένα κουτί που περιέχει 120 καψάκια (12 κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια έκαστη).
- Μια πολυσυσκευασία που περιέχει 120 καψάκια (2 κουτιά των 60 καψακίων έκαστο που δένονται μαζί με ένα έλασμα περιτυλίγματος).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες των μαλακών καψακίων Vargatef 100 mg.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Vargatef 150 mg μαλακά καψάκια nintedanib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vargatef και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vargatef
3. Πώς να πάρετε το Vargatef
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vargatef
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vargatef και ποια είναι η χρήση του

Τα καψάκια Vargatef περιέχουν τη δραστική ουσία nintedanib. Το nintedanib εμποδίζει τη δράση μιας ομάδας πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων που χρειάζονται τα καρκινικά κύτταρα για να προμηθεύονται τροφή και οξυγόνο. Εμποδίζοντας τη δράση αυτών των πρωτεϊνών, το nintedanib μπορεί να βοηθήσει στην αναστολή της ανάπτυξης και της εξάπλωσης του καρκίνου.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο (δοσεταξέλη) για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Προορίζεται για ενήλικους ασθενείς των οποίων ο ΜΜΚΠ είναι συγκεκριμένου τύπου («αδενοκαρκίνωμα») και οι οποίοι έχουν ήδη λάβει μια προηγούμενη αγωγή με ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία αυτού του καρκίνου αλλά των οποίων ο όγκος άρχισε να αναπτύσσεται ξανά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Vargatef

Μην πάρετε το Vargatef

- σε περίπτωση αλλεργίας στο nintedanib, στα φυστίκια ή τη σόγια, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο

- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με το ήπαρ, εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα αιμορραγίας, ιδιαιτέρως πρόσφατη αιμορραγία στον πνεύμονα
- εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν προβλήματα με τους νεφρούς σας ή εάν έχει ανιχνευτεί αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας
- εάν λαμβάνετε φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (όπως η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη, η ηπαρίνη ή το ακετυλοσαλικυλικό οξύ) για την πρόληψη της πήξης του αίματος. Η θεραπεία με το Vargatef ενδέχεται να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας

- εάν έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε εγχείρηση ή εάν σχεδιάζετε να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Το nintedanib μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο επουλώνονται τα τραύματά σας. Επομένως, η θεραπεία με το Vargatef συνήθως θα διακόπτεται προσωρινά εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε να συνεχίσει τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο
- εάν έχετε καρκίνο που έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση
- αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες εξετάσεις αίματος, για παράδειγμα για να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατός σας και για να προσδιορίσει πόσο γρήγορα δημιουργούνται θρόμβοι στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μαζί σας και θα αποφασίσει εάν μπορείτε να λάβετε το Vargatef.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο

- εάν εμφανίσετε διάρροια. Η θεραπεία της διάρροιας από τα πρώτα συμπτώματα είναι σημαντική (βλέπε παράγραφο 4)
- εάν κάνετε έμετο ή αισθάνεστε αδιαθεσία (ναυτία)
- εάν έχετε ανεξήγητα συμπτώματα όπως κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερο), σκουρόχρωμα ή καφέ (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, πόνο στην επάνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιακής χώρας) σας, αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό, ή αίσθημα κόπωσης. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα σοβαρών ηπατικών προβλημάτων
- εάν εμφανίσετε πυρετό, ρίγη, ταχύπνοια ή ταχύ καρδιακό παλμό. Αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία λοίμωξης ή λοίμωξης του αίματος (σήψη) (βλέπε παράγραφο 4)
- εάν εμφανίσετε σοβαρό πόνο στη στομαχική περιοχή, πυρετό, ρίγη, ξηρότητα, έμετο ή κοιλιακή ακαμψία ή τυμπανισμό, διότι αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα μιας οπής στο τοίχωμα του εντέρου σας («διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα»)
- εάν εμφανίσετε συνδυασμό ορισμένων ή όλων των παρακάτω συμπτωμάτων: ξαφνικό σοβαρό κοιλιακό πόνο ή κράμπες, κόκκινο αίμα στα κόπρανα, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετο, διότι αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα φλεγμονής του εντέρου από μειωμένη ροή του αίματος («ισχαιμική κολίτιδα»)
- εάν εμφανίσετε πόνο, διόγκωση, ερυθρότητα και θερμότητα ενός άκρου ή εάν αισθανθείτε θωρακικό πόνο και δυσκολία στην αναπνοή, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα ενός θρόμβου αίματος σε μια από τις φλέβες σας
- εάν έχετε οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία
- εάν εμφανίσετε θωρακική πίεση ή πόνο, συνήθως στην αριστερή πλευρά του σώματος, πόνο στον αυχένα, το σαγόι, τον ώμο ή το βραχίονα, ταχύ καρδιακό παλμό, λαχάνιασμα, ναυτία, έμετο, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα καρδιακής προσβολής
- εάν οποιαδήποτε(οποιοσδήποτε) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) που ενδεχομένως εμφανίσετε (βλέπε παράγραφο 4) γίνει(ουν) σοβαρή(ές).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους για τη θεραπεία καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και επομένως δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Vargatef

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων βοτάνων και φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα. Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα στο αίμα του nintedanib, της δραστικής ουσίας του Vargatef, και επομένως ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4):

- Κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- Ερυθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα στο αίμα του nintedanib και επομένως μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της αποτελεσματικότητας του Vargatef:

- Ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- Καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων)
- Βαλσαμόχορτο (ένα βότανο για τη θεραπεία της κατάθλιψης)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διότι αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο βρέφος σας και συγγενείς ανωμαλίες.

Αντισύλληψη

- Οι γυναίκες με δυνατότητα εγκυμοσύνης πρέπει να χρησιμοποιούν μία υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδο αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης όταν αρχίζουν να παίρνουν το Vargatef, για όσο καιρό παίρνουν το Vargatef και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας σχετικά με τις καταλληλότερες μεθόδους αντισύλληψης.
- Ο έμετος ή/και η διάρροια ή άλλες γαστρεντερικές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση των από του στόματος ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως τα αντισυλληπτικά χάπια, και μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητά τους. Κατά συνέπεια, εάν παρουσιάσετε τέτοιες καταστάσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για να συζητήσετε σχετικά με μια εναλλακτική, καταλληλότερη μέθοδο αντισύλληψης.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Vargatef.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και εάν θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο θηλάζον παιδί. Επομένως, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη θεραπεία με το Vargatef.

Γονιμότητα

Η επίδραση αυτού του φαρμάκου στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει διερευνηθεί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Vargatef μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Δε θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία.

Το Vargatef περιέχει σόγια

Τα καψάκια περιέχουν λεκιθίνη σόγιας. Σε περίπτωση αλλεργίας στα φυστίκια ή τη σόγια, μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Vargatef

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην πάρετε το Vargatef την ίδια ημέρα που λαμβάνετε τη χημειοθεραπευτική αγωγή με δοσεταξέλη.

Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό και μην τα μασάτε. Συνιστάται να λάβετε το καψάκιο με τροφή, δηλ. κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν ή μετά από ένα γεύμα.

Μην ανοίγετε ή συνθλίβετε το καψάκιο (βλ. παράγραφο 5).

Η συνιστώμενη δόση είναι δύο καψάκια την ημέρα (δηλ. συνολικά 300 mg nintedanib την ημέρα). Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από αυτή.

Αυτή η ημερήσια δόση θα πρέπει να χωριστεί σε δύο δόσεις με ένα καψάκιο δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών, για παράδειγμα ένα καψάκιο το πρωί και ένα καψάκιο το βράδυ. Αυτές οι δύο δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται περίπου την ίδια ώρα της ημέρας κάθε ημέρα. Η λήψη αυτού του φαρμάκου με αυτόν τον τρόπο διασφαλίζει ότι διατηρείται μια σταθερή ποσότητα nintedanib στον οργανισμό.

Μείωση της δόσης

Εάν δεν μπορείτε να ανεχτείτε τη συνιστώμενη δόση των 300 mg την ημέρα λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη συνιστώμενη ημερήσια δόση του Vargatef σε 200 mg την ημέρα (δύο καψάκια των 100 mg). Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει Vargatef 100 mg μαλακά καψάκια για τη θεραπεία σας.

Θα πρέπει να πάρετε ένα καψάκιο αυτής της περιεκτικότητας δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών με τροφή (για παράδειγμα το πρωί και το βράδυ) περίπου την ίδια ώρα της ημέρας.

Μη μειώσετε τη δόση ή σταματήσετε τη θεραπεία σας χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Σε περίπτωση που ο γιατρός σας σταματήσει τη χημειοθεραπεία σας με δοσεταξέλη, θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Vargatef δύο φορές την ημέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vargatef από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vargatef

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση του Vargatef όπως έχει προγραμματιστεί στην επόμενη προγραμματισμένη ώρα και στη δόση που συνιστά ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Vargatef

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Vargatef χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν δε λαμβάνετε αυτό το φάρμακο όπως σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας, αυτή η θεραπεία για τον καρκίνο μπορεί να μη λειτουργήσει σωστά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Vargatef:

- **Διάρροια** (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει πάνω από 1 στα 10 άτομα)

Η διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια υγρών και σημαντικών αλάτων (ηλεκτρολυτών, όπως νάτριο ή κάλιο) στον οργανισμό σας. Στα πρώτα συμπτώματα διάρροιας πιείτε άφθονα υγρά και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή, π.χ. με λοπεραμίδη όσο το δυνατόν πιο γρήγορα αφού επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

- **Εμπύρετη ουδετεροπενία και σήψη** (συχνή, μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 10 άτομα)

Η θεραπεία με το Vargatef μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό ενός τύπου λευκοκυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία) τα οποία είναι σημαντικά για την αντίδραση του οργανισμού σε βακτηριακές ή

μυκητιασικές λοιμώξεις. Ως συνέπεια της ουδετεροπενίας, μπορεί να εμφανιστούν πυρετός (*εμπύρετη ουδετεροπενία*) και λοίμωξη του αίματος (*σήψη*). Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αναπτύξετε πυρετό, ρίγη, ταχύπνοια ή ταχύ καρδιακό παλμό. Κατά τη θεραπεία με το Vargatef ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τα κύτταρα του αίματός σας και θα σας εξετάζει για σημεία λοίμωξης, όπως φλεγμονή, πυρετός ή κόπωση.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν υπό θεραπεία με αυτό το φάρμακο:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)

- Διάρροια – παρακαλούμε δείτε παραπάνω
- Αίσθηση πόνου, μούδιασματος και/ή μυρμηγκιάσματος στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (*περιφερική νευροπάθεια*)
- Αίσθηση αδιαθεσίας (*ναυτία*)
- Αναούλα (*έμετος*)
- Πόνος στο στομάχι (*κοιλιά*)
- Αιμορραγία
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία*)
- Φλεγμονή των βλεννογόνων μεμβρανών που καλύπτουν την πεπτική οδό, συμπεριλαμβανομένων πληγών και εξελκώσεων στο στόμα (*βλεννογονίτιδα, συμπεριλαμβανομένης στοματίτιδας*)
- Εξάνθημα
- Μειωμένη όρεξη
- Διαταραχή του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών
- Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση του αίματος) στο αίμα όπως παρατηρείται από τις εξετάσεις αίματος.
- Απώλεια τριχών (*αλωπεκία*)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Δηλητηρίαση του αίματος (*σήψη*) – παρακαλούμε δείτε παραπάνω
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων που συνοδεύεται από πυρετό (*εμπύρετη ουδετεροπενία*)
- Θρόμβοι αίματος στις φλέβες (*φλεβική θρομβοεμβολή*), ειδικά στα πόδια (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο, ερυθρότητα, διόγκωση και θερμότητα ενός άκρου), οι οποίοι μπορεί να μετακινηθούν μέσω των αιμοφόρων αγγείων προς στους πνεύμονες προκαλώντας θωρακικό πόνο και δυσκολία στην αναπνοή (εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*).
- Απώλεια υγρών (*αφυδάτωση*)
- Αποστήματα
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (*θρομβοπενία*)
- Ίκτερος (*υπερχολερυθριναιμία*)
- Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων (γάμμα-γλουταμινική τρανσφεράση) στο αίμα όπως παρατηρείται από τις εξετάσεις αίματος
- Απώλεια βάρους
- Κνησμός (*φαγούρα*)
- Κεφαλαλγία
- Αυξημένη ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα σας (*πρωτεϊνουρία*)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Εμφάνιση οπών στο τοίχωμα του εντέρου σας (*διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα*)
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Φλεγμονή του παγκρέατος (*παγκρεατίτιδα*)
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Νεφρική ανεπάρκεια

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vargatef

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τις κυψέλες. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η κυψέλη που περιέχει τα καψάκια έχει ανοιχθεί ή ότι κάποιο καψάκιο έχει σπάσει.

Εάν έρθετε σε επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου, πλύνετε αμέσως τα χέρια σας με άφθονο νερό (βλ. παράγραφο 3).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vargatef

- Η δραστική ουσία είναι το nintedanib. Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 150 mg nintedanib (ως εσυλική).

- Τα έκδοχα είναι:

Περιεχόμενο καψακίου: Τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας, λίπος στερεό, λεκιθίνη σόγιας (E322)

Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, γλυκερόλη (85 %), διοξείδιο τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Εμφάνιση του Vargatef και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια (καψάκια) Vargatef 150 mg είναι καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια (περ. 18 x 7 mm) τα οποία επισημαίνονται στη μία πλευρά με το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “150”.

Ένα κουτί που περιέχει 60 καψάκια (6 κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν 10 καψάκια έκαστη).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Boehringer Ingelheim France

100-104 avenue de France

75013 Paris

Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.