

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vargatef 100 mg meke kapsule

Vargatef 150 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vargatef 100 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 1,2 mg sojinog lecitina.

Vargatef 150 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 1,8 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula).

Vargatef 100 mg meke kapsule

Neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule (pribl. 16 x 6 mm) boje breskve, koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „100“.

Vargatef 150 mg meke kapsule

Neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule (pribl. 18 x 7 mm) smeđe boje, koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „150“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vargatef je indiciran u kombinaciji s docetakselom za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim, metastatskim ili lokalno rekurentnim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) s histološkim nalazom adenokarcinoma, nakon kemoterapije kao prve linije liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Vargatefom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni terapije protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza nintedaniba je 200 mg primijenjeno dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati, od 2. do 21. dana standardnog 21-dnevnog ciklusa liječenja docetakselom.

Vargatef se ne smije uzeti na dan primjene kemoterapije docetakselom (= 1. dan).

Ako se propusti doza nintedaniba, primjenu treba nastaviti u sljedeće predviđeno vrijeme, u preporučenoj dozi. Individualne dnevne doze nintedaniba ne smiju se povećati iznad preporučene doze kako bi se nadoknadile propuštene doze. Preporučena maksimalna dnevna doza od 400 mg ne smije se prekoračiti.

Bolesnici mogu nastaviti liječenje nintedanibom nakon prekida terapije docetakselom sve dok je vidljiva klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Za doziranje nintedaniba, način primjene i prilagodbu doze docetaksela, molimo pogledati odgovarajuće informacije o lijeku za docetaxsel.

Prilagodba doze

Kao početnu mjeru za zbrinjavanje nuspojava (vidjeti Tablice 1 i 2) liječenje nintedanibom treba privremeno prekinuti sve dok se specifična nuspojava ne smanji do razine koja dozvoljava nastavak terapije (do stupnja 1 ili početne vrijednosti).

Liječenje nintedanibom može se nastaviti u smanjenoj dozi. Prilagodbe doze u koracima od 100 mg dnevno (tj. smanjenje od 50 mg po dozi), koje se temelje na individualnoj sigurnosti i podnošljivosti, preporučuju se kao što je opisano u Tablici 1 i Tablici 2.

U slučaju daljnje prisutnosti nuspojave(a), tj. ako bolesnik ne podnosi 100 mg dvaput dnevno, liječenje Vargatefom mora se trajno prekinuti. U slučaju specifičnog porasta vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT) na > 3 x gornje granice normale (GGN) u kombinaciji s porastom ukupnog bilirubina na ≥ 2 x GGN i alkalne fosfataze (AP) < 2 x GGN (vidjeti Tablicu 2), liječenje Vargatefom mora se prekinuti. Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, liječenje Vargatefom se mora trajno prekinuti (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1: Preporučena prilagodba doze Vargatefa (nintedaniba) u slučaju proljeva, povraćanja i drugih nehematoloških ili hematoloških nuspojava

CTCAE* nuspojave	Prilagodba doze
Proljev \geq stupnja 2 u trajanju duljem od 7 uzastopnih dana unatoč liječenju proljeva III	Nakon prekida liječenja i oporavka do stupnja 1 ili početne vrijednosti, smanjenje doze s 200 mg dvaput dnevno na 150 mg dvaput dnevno i, ako se 2. smanjenje doze smatra potrebnim, sa 150 mg dvaput dnevno na 100 mg dvaput dnevno.
Povraćanje \geq stupnja 2 I/III	
Mučnina \geq stupnja 3 unatoč antiemetičkom liječenju	
Druge nehematološke ili hematološke nuspojave \geq stupnja 3	

* CTCAE: engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje)

Tablica 2 Preporučena prilagodba doze Vargatefa (nintedaniba) u slučaju povišenja AST-a i/ili ALT -a i bilirubina

Povišenje AST-a / ALT-a i bilirubina	Prilagodba doze
Povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a $> 2,5$ x GGN zajedno s povišenjem ukupnog bilirubina $\geq 1,5$ x GGN III	Nakon prekida liječenja i povrata vrijednosti transaminaza na $\leq 2,5$ x GGN zajedno s normalizacijom nalaza bilirubina, smanjenje doze s 200 mg dvaput dnevno na 150 mg dvaput dnevno i, ako se 2. smanjenje doze smatra neophodnim, sa 150 mg dvaput dnevno na 100 mg dvaput dnevno.
Povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a > 5 x GGN	
Povećanje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a > 3 x GGN zajedno s povećanjem vrijednosti ukupnog bilirubina ≥ 2 x GGN i AP < 2 x GGN	Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, primjena Vargatefa se mora trajno prekinuti.

AST: Aspartat aminotransferaza; ALT: Alanin aminotransferaza

AP: Alkalna fosfataza; GGN: Gornja granica normale

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Vargatefa u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti u starijih bolesnika.

U pivotalnom ispitivanju 1199.13, 85 bolesnika (12,9 % bolesnika s histološkim nalazom adenokarcinoma) bili su u dobi ≥ 70 godina (medijan dobi: 72 godine, raspon: od 70 do 80 godina) (vidjeti dio 5.1).

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Rasa i tjelesna težina

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, *a priori* nisu potrebne prilagodbe doze Vargatefa (vidjeti dio 5.2). Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika crne rase i afroameričkih bolesnika su ograničeni.

Oštećenje bubrega

Manje od 1 % jednokratne doze nintedaniba se izlučuje putem bubrega (vidjeti dio 5.2). Prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebna. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.).

Oštećenje jetre

Nintedanib se pretežno izlučuje putem žuči/stolice (> 90%). Izloženost je povećana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A, Child Pugh B; vidjeti dio 5.2). Nije potrebna prilagodba početne doze za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) na temelju kliničkih podataka. Ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni od 9 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B) nisu dovoljni za karakterizaciju ove populacije. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C). Liječenje Vargatefom ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) i teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Vargatef kapsule se moraju uzeti peroralno, najbolje s hranom, progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati. Kapsule se ne smiju otvarati ili drobiti (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na nintedanib, na kikiriki ili soju, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji probavnog sustava

Proljev je bio najčešće prijavljena gastrointestinalna nuspojava i pojavio se s uskom vremenskom povezanošću u odnosu na primjenu docetaksela (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju LUME-Lung 1 (vidjeti dio 5.1), većina bolesnika je imala blagi do umjereni proljev.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, uz nintedanib prijavljeni su ozbiljni slučajevi proljeva koji je doveo do dehidracije i poremećaja elektrolita. Proljev se mora liječiti pri pojavi prvih znakova odgovarajućim nadomještanjem tekućine i lijekovima protiv proljeva, na primjer loperamidom, a može biti potrebno i privremeno prekidanje, smanjenje doze ili trajni prekid terapije Vargatefom (vidjeti dio 4.2).

Mučnina i povraćanje, najčešće blage do umjerene težine, bile su često prijavljene gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dio 4.8). Unatoč odgovarajućem potpornom liječenju može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti terapiju Vargatefom (vidjeti dio 4.2). Potporno liječenje mučnine i povraćanja može uključivati lijekove s antiemetičkim djelovanjem, npr.

glukokortikoide, antihistaminike ili antagoniste 5-HT₃ receptora te odgovarajući nadomjestak tekućine.

U slučaju dehidracije potrebna je primjena tekućine i elektrolita. Pri pojavi svakog značajnog gastrointestinalnog poremećaja, potrebno je nadzirati razine elektrolita u plazmi. Može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti terapiju Vargatefom (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija i sepsa

Zamijećena je veća učestalost neutropenije \geq stupnja 3 prema CTCAE-u u bolesnika liječenih kombinacijom Vargatefa i docetaksela u usporedbi s liječenjem docetakselom u monoterapiji. Opažene su naknadne komplikacije poput sepse ili febrilne neutropenije (uključujući smrtno slučajeve).

Tijekom liječenja potrebno je nadzirati krvnu sliku, osobito tijekom kombiniranog liječenja s docetakselom. Učestalo praćenje kompletne krvne slike treba izvoditi na početku svakog ciklusa liječenja, oko najniže točke pada krvne slike tijekom kombiniranog liječenja nintedanibom i docetakselom, te prema kliničkoj indikaciji nakon primjene zadnjeg ciklusa kombiniranog liječenja.

Jetrena funkcija

U slučaju povećane izloženosti može postojati povećan rizik od štetnih događaja u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A; vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Ograničeni podaci o sigurnosti primjene dostupni su za 9 bolesnika s hepatocelularnim karcinomom i umjerenim oštećenjem funkcije jetre klasificiranim kao Child Pugh B. Iako u ovih bolesnika nisu bili prijavljeni nikakvi neočekivani nalazi o sigurnosti primjene lijeka, podaci nisu dovoljni da podrže preporuku za liječenje bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Djelotvornost nintedaniba nije ispitana u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B).

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C). Liječenje Vargatefom nije preporučeno u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Tijekom liječenja nintedanibom opaženi su slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima, uključujući teško oštećenje jetre sa smrtnim ishodom. Povišenja vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, AP, gama-glutamilttransferaze (GGT)) i bilirubina su u većini slučajeva nakon sniženja doze ili prekida primjene bila reverzibilna.

Vrijednosti transaminaza, AP i bilirubina treba ispitati prije početka kombiniranog liječenja Vargatefom i docetakselom. Vrijednosti treba nadzirati prema kliničkoj indikaciji ili povremeno tijekom liječenja, tj. u fazi kombinacije s docetakselom na početku svakog ciklusa liječenja i jednom mjesečno u slučaju kada se Vargatef primjenjuje kao monoterapija nakon prekida liječenja docetakselom.

Ako se izmjeri značajno povišenje vrijednosti jetrenih enzima, može biti potrebno privremeno prekinuti, smanjiti dozu ili trajno prekinuti terapiju Vargatefom (vidjeti dio 4.2). Potrebno je ispitati postojanje drugih uzroka povišenja jetrenih enzima te se moraju poduzeti odgovarajuće mjere, prema potrebi. U slučaju specifičnih promjena jetrenih vrijednosti (AST/ALT $>$ 3 x GGN; ukupni bilirubin \geq 2 x GGN i AP $<$ 2 x GGN) mora se prekinuti liječenje Vargatefom. Ukoliko nije utvrđen drugi uzrok, primjena Vargatefa se mora trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici niske tjelesne težine ($<$ 65 kg), bolesnici azijskog porijekla i žene imaju viši rizik od povišenja vrijednosti jetrenih enzima. Izloženost nintedanibu linearno se povećava s dobi bolesnika, što bi također moglo povećati rizik razvoja povišenih vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike s ovim čimbenicima rizika.

Bubrežna funkcija

Uz primjenu nintedaniba zabilježeni su slučajevi oštećenja/zatajenja bubrega, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom terapije nintedanibom, s time da osobitu pozornost treba posvetiti bolesnicima koji imaju čimbenike rizika za oštećenje/zatajenje bubrega. U slučaju oštećenja/zatajenja bubrega, potrebno je razmotriti prilagodbu terapije (vidjeti dio 4.2 Prilagodba doze).

Krvarenje

Inhibicija VEGFR receptora može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja. U kliničkom ispitivanju Vargatefa (LUME-Lung 1; vidjeti dio 5.1), učestalost krvarenja u obje liječene skupine bila je usporediva (vidjeti dio 4.8). Blaga do umjerena epistaksa je predstavljala najčešći oblik krvarenja. Većina smrtonosnih događaja krvarenja bila je povezana s tumorom. Nije bilo pojave neravnoteža respiratornih ili smrtonosnih krvarenja, i nije prijavljeno intracerebralno krvarenje.

Bolesnici s nedavnim plućnim krvarenjem (> 2,5 ml crvene krvi) kao i bolesnici sa središnje smještenim tumorima s radiografskim dokazom lokalne invazije u velike krvne žile ili radiografskim dokazom kavitarnih ili nekrotičnih tumora bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se ne preporučuje liječiti ove skupine bolesnika Vargatefom.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, uključujući bolesnike sa ili bez terapije antikoagulansima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje (za podatke iz kliničkih ispitivanja, vidjeti također „Terapija antikoagulansima“ niže). U slučaju krvarenja, potrebno je razmotriti prilagodbu doze, privremeni ili trajni prekid primjene na temelju kliničke procjene (vidjeti dio 4.2). Slučajevi krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju, ali nisu ograničeni na organe probavnog, dišnog i središnjeg živčanog sustava, s time da su najučestaliji bili slučajevi dišnog krvarenja.

Terapija antikoagulansima

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja za bolesnike s nasljeđenom predispozicijom za krvarenje ili bolesnike koji primaju punu dozu antikoagulacijskog liječenja prije počinjanja liječenja Vargatefom (za iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet, vidjeti „Krvarenje“ gore). U bolesnika na kroničnoj niskodoznoj terapiji heparinima male molekulske mase ili acetilsalicilatnom kiselinom, nije opažena povećana učestalost krvarenja. Bolesnicima koji su razvili tromboembolijske događaje tijekom liječenja i koji su trebali antikoagulacijsko liječenje, bilo je dozvoljeno nastaviti primjenu Vargatefa, i oni nisu pokazali veću učestalost događaja krvarenja. Bolesnike, koji su istodobno na antikoagulacijskoj terapiji, poput varfarina ili fenprokumona, mora se redovito nadzirati u smislu promjene protrombinskog vremena, internacionalnog normaliziranog omjera (INR) i kliničkih epizoda krvarenja.

Metastaze u mozgu

Stabilne metastaze u mozgu

Nije opažena povećana učestalost cerebralnog krvarenja u bolesnika s prethodno odgovarajuće liječenim metastazama u mozgu koje su bile stabilne ≥ 4 tjedana prije početka liječenja Vargatefom. Ipak, takve bolesnike se mora pažljivo nadzirati radi znakova i simptoma cerebralnog krvarenja.

Aktivne metastaze u mozgu

Bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja te se njima ne preporučuje liječenje Vargatefom.

Venska tromboembolija

Bolesnici liječeni Vargatefom imaju povećani rizik od venske tromboembolije uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu. Bolesnike se mora pažljivo nadzirati radi tromboembolijskih događaja. S oprezom treba pristupati osobito bolesnicima s dodatnim čimbenicima rizika za razvoj tromboembolijskih događaja. Primjenu Vargatefa se mora trajno prekinuti u bolesnika sa životno ugrožavajućim rizikom venske tromboembolije.

Arterijski tromboembolijski događaji

Učestalost arterijskih tromboembolijskih događaja bila je usporediva između dvije liječene skupine u fazi 3 ispitivanja 1199.13 (LUME-Lung 1). Bolesnici s anamnezom nedavnog infarkta miokarda ili moždanog udara bili su isključeni iz ovog ispitivanja. Međutim, opažena je povećana učestalost arterijskih tromboembolijskih događaja u bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF) liječenih nintedanibom u monoterapiji. Potreban je oprez u liječenju bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom uključujući koronarnu arterijsku bolest. Privremeni prekid liječenja se mora razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome akutne ishemije miokarda.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Vargatef potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Gastrointestinalne perforacije i ishemijski kolitis

Učestalost gastrointestinalne perforacije je bila usporediva između liječenih skupina u kliničkom ispitivanju. Međutim, na temelju mehanizma djelovanja, bolesnici liječeni Vargatefom mogu imati povećani rizik od gastrointestinalne perforacije. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, tijekom liječenja nintedanibom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnih perforacija i ishemijskog kolitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod. Osobiti oprez se mora primijeniti pri liječenju bolesnika s prethodnim abdominalnim kirurškim zahvatom ili anamnezom nedavne perforacije šupljeg organa. Stoga, liječenje Vargatefom se smije započeti najmanje 4 tjedna nakon velike operacije. Liječenje Vargatefom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju. U bolesnika u kojih se razvije ishemijski kolitis mora se prekinuti liječenje Vargatefom, a iznimno se nakon potpunog povlačenja ishemijskog kolitisa te pažljive procjene bolesnikovog stanja i drugih čimbenika rizika može ponovno uvesti liječenje Vargatefom.

Proteinurija nefrotskog raspona

Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog raspona. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima odgovarali su glomerularnoj mikroangiopatiji s bubrežnim trombima ili bez njih. Nakon prekida primjene Vargatefa uočeno je povlačenje simptoma. Privremeni prekid liječenja se mora razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma.

Komplikacije pri cijeljenju rana

Na temelju mehanizma djelovanja, nintedanib može usporiti cijeljenje rana. Nije opažena povećana učestalost usporenog cijeljenja rane u ispitivanju LUME-Lung 1. Nisu provedena ciljana ispitivanja za istraživanje učinka nintedaniba na cijeljenje rana. Liječenje Vargatefom stoga se smije započeti ili, u slučaju perioperativnog prekida, nastaviti na temelju kliničke procjene odgovarajućeg cijeljenja rane.

Učinak na interval QT

Nije opaženo produljenje QT intervala za nintedanib u programu kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Budući da je za nekoliko drugih inhibitora tirozin kinaza poznato da utječu na QT interval, nintedanib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji mogu razviti produljenje QTc intervala.

Alergijska reakcija

Poznato je da prehrambeni proizvodi soje uzrokuju alergijske reakcije uključujući tešku anafilaksu u osoba preosjetljivih na soju. Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na protein kikirikija imaju povećani rizik od teških reakcija na sojine preparate.

Posebne populacije

U ispitivanju 1199.13 (LUME-Lung 1) učestalost ozbiljnih štetnih događaja je bila veća u bolesnika liječenih nintedanibom uz docetaxel koji su imali tjelesnu težinu manju od 50 kg u usporedbi s bolesnicima s težinom ≥ 50 kg; međutim broj bolesnika s tjelesnom težinom manjom aod 50 kg bio je mali. Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike koji teže manje od 50 kg.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je supstrat P-gp-a (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena s potentnim inhibitorom P-gp-a ketokonazolom, povećala je izloženost nintedanibu 1,61 puta na temelju AUC i 1,83 puta na temelju C_{max} u ciljanom ispitivanju interakcija s drugim lijekovima. U ispitivanju interakcija s potentnim induktorom P-gp-a rifampicinom, izloženost nintedanibu smanjila se na 50,3 % na temelju AUC i na 60,3 % na temelju C_{max} nakon istodobne primjene s rifampicinom u usporedbi s primjenom nintedaniba kao monoterapije. Ako su istodobno primijenjeni s nintedanibom, potentni inhibitori P-gp-a (npr. ketokonazol ili eritromicin) mogu povećati izloženost nintedanibu. U takvim slučajevima, bolesnike se mora pažljivo nadzirati u smislu podnošljivosti nintedaniba. Zbrinjavanje nuspojava može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid terapije Vargatefom (vidjeti dio 4.2).

Potentni induktori P-gp-a (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, i gospina trava) mogu smanjiti izloženost nintedanibu. Istodobna primjena s nintedanibom mora se pažljivo razmotriti.

Enzimi citokroma (CYP)

Samo se mali dio biotransformacije nintedaniba odvija putem CYP enzima. Nintedanib i njegovi metaboliti, BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom i njegov glukuronid, BIBF 1202 glukuronid, nisu inhibirali ili inducirali CYP enzime u prekliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.2). Stoga se vjerojatnost interakcija lijekova s nintedanibom na temelju CYP metabolizma smatra malom.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Istodobna primjena nintedaniba s docetakselom (75 mg/m²) nije značajno promijenila farmakokinetiku niti jednog od lijekova.

Istodobna primjena nintedaniba s oralnim hormonskim kontraceptivima nije u značajnoj mjeri promijenila farmakokinetiku oralnih hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Nintedanib može prouzročiti fetalno oštećenje u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja Vargatefom te da koriste visokoučinkovite metode kontracepcije na početku, tijekom i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze Vargatefa. Nintedanib ne utječe značajno na izloženost etinilestradiolu i levonogestrelu u plazmi (vidjeti dio 5.2). Djelotvornost oralnih hormonskih kontraceptiva može se smanjit povraćanjem i/ili proljevom ili drugim stanjima u kojima je možda smanjena apsorpcija. Ženama koje uzimaju oralne hormonske kontraceptive i u kojih se jave ova stanja, potrebno je savjetovati primjenu druge visoko učinkovite kontracepcijske mjere.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Vargatefa u trudnica, ali preklinička ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost ove djelatne tvari (vidjeti dio 5.3). Budući da nintedanib može prouzročiti fetalno oštećenje i u ljudi, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Mora se provesti testiranje na trudnoću prije liječenja Vargatefom. Bolesnice se mora uputiti da obavijeste svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudne tijekom terapije Vargatefom.

Ako bolesnica zatrudni tijekom primanja Vargatefa, mora ju se obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus. Potrebno je razmotriti prestanak liječenja Vargatefom.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju nintedaniba i njegovih metabolita u majčino mlijeko.

Preklinička ispitivanja pokazala su da su se male količine nintedaniba i njegovih metabolita ($\leq 0,5$ % primijenjene doze) izlučile u mlijeko štakora u laktaciji. Rizik za dojenju djecu se ne može isključiti. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja Vargatefom.

Plodnost

Na temelju prekliničkih istraživanja, ne postoje dokazi o smanjenju muške plodnosti (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o potencijalnim učincima nintedaniba na žensku plodnost u ljudi ili životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vargatef malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je savjetovati bolesnike da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima tijekom liječenja Vargatefom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Podaci o sigurnosti primjene, navedeni u nastavku, temelje se na globalnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, pivotalnom ispitivanju faze 3, 1199.13 (LUME-Lung 1), u kojem se uspoređivalo liječenje kombinacijom nintedaniba i docetaksela naspram kombinacije placebo i docetaxel u bolesnika s lokalno uznapredovalim, metastatskim ili rekurentnim NSCLC-om nakon kemoterapije kao prve linije liječenja i na temelju podataka opaženih tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće prijavljene nuspojave na lijek, specifične za nintedanib, bile su proljev, povećane vrijednosti jetrenih enzima (ALT i AST) te povraćanje. Tablica 3 daje sažetak nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava. Za zbrinjavanje odabranih nuspojava vidjeti dio 4.4. U nastavku su opisane informacije o odabranim nuspojavama opaženim u ispitivanju LUME-Lung 1.

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 sažima učestalost nuspojava lijeka, koje su bile prijavljene u pivotalnom ispitivanju LUME-Lung 1 za bolesnike s NSCLC-om s histološkim nalazom adenokarcinoma (n = 320) ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Upotrijebljeni su sljedeći izrazi za svrstavanje nuspojava na lijek prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 3: Sažetak nuspojava na lijek po kategoriji učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 < 1/100)	Nepoznato
Infekcije i infestacije		febrilna neutropenija, apscesi, sepsa		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (uključuje febrilnu neutropeniju)	trombocitopenija		
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit, poremećaj ravnoteže elektrolita	dehidracija, snižena tjelesna težina		
Poremećaji živčanog sustava	periferna neuropatija	glavobolja ¹⁾		
Srčani poremećaji			infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni poremećaji	krvarenje ¹⁾ (vidjeti dio 4.4)	venska tromboembolija ³⁾ , hipertenzija		aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji probavnog sustava	proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu,		perforacija ¹⁾ pankreatitis ²⁾	kolitis
Poremećaji jetre i žuči	porast alanin aminotransferaze (ALT), porast aspartat aminotransferaze (AST), porast alkalne fosfataze (AP) u krvi	hiperbilirubinemija, porast gama-glutamilttransferaze (GGT)	oštećenje jetre uzrokovano lijekovima	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	mukozitis (uključujući stomatitis), osip, alopecija ¹⁾	pruritus		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija ¹⁾	zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)	

¹⁾ U kliničkim ispitivanjima, učestalost se nije povećala u bolesnika liječenih kombinacijom nintedaniba i docetaksela u usporedbi s liječenjem kombinacijom placebo i docetaxel.

²⁾ Slučajevi pankreatitisa zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali nintedanib za liječenje IPF-a i NSCLC-a. Većina ovih slučajeva bili su prijavljeni u bolesnika s indikacijom IPF-a.

³⁾ Zabilježeni su slučajevi plućne embolije.

Opis odabranih nuspojava

Proljev

Proljev se javio u 43,4 % (≥ stupanj 3: 6,3 %) bolesnika s adenokarcinomom u skupini liječenoj nintedanibom. Glavnina nuspojava pojavila se u uskoj vremenskoj povezanosti u odnosu na primjenu

docetakselu. Većina bolesnika se oporavila od proljeva nakon privremenog prekida liječenja nintedanibom, simptomatskog liječenja proljeva i smanjenja doze nintedaniba.

Za preporučene mjere i prilagodbu doze u slučaju proljeva vidjeti dio 4.4 odnosno 4.2.

Porast vrijednosti jetrenih enzima i hiperbilirubinemija

Nuspojave vezane uz jetru pojavile su se u 42,8 % bolesnika liječenih nintedanibom. Približno jedna trećina tih bolesnika imala je nuspojave vezane uz jetru težine \geq stupnja 3. U bolesnika s povećanim vrijednostima jetrenih enzima prikladna mjera je bila upotreba utvrđene sheme za postepeno smanjenje doze, a trajni prekid liječenja je bio neophodan samo u 2,2 % bolesnika. U većine bolesnika porast vrijednosti jetrenih enzima je bio reverzibilan.

Za informacije o posebnim skupinama, preporučenim mjerama i prilagodbama doziranja u slučaju porasta vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina vidjeti dio 4.4 odnosno 4.2.

Neutropenija, febrilna neutropenija i sepsa

Sepsa i febrilna neutropenija prijavljene su kao naknadne komplikacije neutropenije. Učestalost sepse (1,3 %) i febrilne neutropenije (7,5 %) bila je povećana pri liječenju nintedanibom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Važno je kontrolirati krvnu sliku bolesnika tijekom terapije, a naročito tijekom kombiniranog liječenja s docetakselom (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, uključujući bolesnike sa ili bez terapije antikoagulansima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje. Slučajevi krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju, ali nisu ograničeni na organe probavnog, dišnog i središnjeg živčanog sustava, s time da su najučestaliji bili slučajevi dišnog krvarenja (vidjeti također dio 4.4).

Perforacija

U bolesnika liječenih nintedanibom može se pojaviti gastrointestinalna perforacija kao što je očekivano uslijed mehanizma djelovanja. Međutim, učestalost bolesnika s gastrointestinalnom perforacijom bila je niska.

Periferna neuropatija

Poznato je da se periferna neuropatija javlja i pri liječenju docetakselom. Periferna neuropatija je bila prijavljena u 16,5 % bolesnika u skupini koja je primala placebo te u 19,1 % bolesnika u skupini liječenoj nintedanibom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog antidota ili liječenja za predoziranje nintedanibom. Najveća jednokratna doza nintedaniba primijenjena u ispitivanjima faze I bila je 450 mg jedanput dnevno. Pored toga, kod 2 bolesnika je došlo do predoziranja od maksimalno 600 mg dvaput dnevno u trajanju do osam dana. Uočeni štetni događaji odgovarali su poznatom profilu sigurnosti nintedaniba, tj. povećanim vrijednostima jetrenih enzima i gastrointestinalnim simptomima. Oba bolesnika oporavila su se od tih nuspojava. U slučaju predoziranja, liječenje se mora privremeno prekinuti i prema potrebi, započeti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EX09.

Mehanizam djelovanja

Nintedanib je trostruki angiokinazni inhibitor koji blokira kinaznu aktivnost receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptors*; VEGFR 1-3), receptora za trombocitni faktor rasta (PDGFR α i β ; engl. *platelet-derived growth factor receptors*; PDGFR α i β); i receptora za fibroblastni faktor rasta (engl. *fibroblast growth factor receptors*; FGFR 1-3). Nintedanib se kompetitivno veže na vezno mjesto za adenzin-trifosfat (ATP) ovih receptora i blokira unutarstanični prijenos signala, koji je ključan za proliferaciju i preživljenje kako endotelnih tako i perivaskularnih stanica (pericita i vaskularnih glatkomišićnih stanica). Nadalje, inhibirane su Fms-slična protein-tirozin-kinaza (Flt)-3, limfocit-specifična protein-tirozin-kinaza (Lck) i proto-onkogen protein-tirozin-kinaza Src (Src).

Farmakodinamički učinci

Tumorska angiogeneza je esencijalno obilježje koje doprinosi tumorskom rastu, progresiji i nastanku metastaza, te je prvenstveno pokrenuta oslobađanjem proangiogenih faktora koje luče tumorske stanice (tj. VEGF i bFGF) kako bi se privukle endotelne i perivaskularne stanice domaćina u svrhu olakšanja opskrbe kisikom i hranjivim tvarima kroz krvožilni sustav domaćina. U pretkliničkim modelima bolesti nintedanib, kao pojedinačna tvar, učinkovito interferira s nastankom i održavanjem tumorskog krvožilnog sustava što rezultira inhibicijom tumorskog rasta i tumorskom stazom. Posebice je liječenje tumorskih ksenografta nintedanibom dovelo do brzog smanjenja gustoće mikrovaskularija u tumoru, pokrivenosti žila pericitima i tumorske perfuzije.

Dinamička mjerenja kontrastom pojačanom magnetskom rezonancijom (DCE-MRI) pokazala su antiangiogeni učinak nintedaniba u ljudi. Taj učinak nije bio jasno ovisan o dozi, ali većina odgovora je bila viđena pri dozama ≥ 200 mg. Logistička regresija utvrdila je statistički značajnu povezanost antiangiogenog učinka s izloženošću nintedanibu. Učinci DCE-MRI bili su viđeni 24 - 48 h nakon prvog unosa lijeka i bili su očuvani ili čak povećani nakon kontinuiranog liječenja tijekom nekoliko tjedana. Nije otkrivena povezanost između odgovora DCE-MRI i naknadnog klinički značajnog smanjenja u ciljnoj veličini lezije, ali odgovor DCE-MRI bio je povezan sa stabilizacijom bolesti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u pivotalnom ispitivanju faze 3 LUME-Lung 1

Djelotvornost i sigurnost Vargatefa bila je istražena u 1314 odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim, metastatskim ili rekurentnim NSCLC-om nakon primjene kemoterapije kao prve linije liječenja. Lokalno rekurentno je bilo definirano kao lokalno ponovno pojavljivanje tumora bez metastaza pri ulasku u ispitivanje. Ispitivanje je uključivalo 658 bolesnika (50,1 %) s adenokarcinomom, 555 bolesnika (42,2 %) s karcinomom skvamoznih stanica i 101 bolesnika (7,7 %) s tumorom drugog histološkog nalaza.

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) kako bi primili nintedanib 200 mg peroralno dvaput dnevno u kombinaciji s 75 mg/m² intravenskog docetaksela svakih 21 dan (n = 655) ili placebo peroralno dvaput dnevno u kombinaciji s 75 mg/m² docetaksela svakih 21 dan (n = 659). Randomizacija je bila stratificirana sukladno statusu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-a) (0 naspram 1), prethodnog liječenja bevacizumabom (da naspram ne), metastaza u mozgu (da naspram ne) i histološkog nalaza tumora (skvamozni tumor naspram neskvamoznog tumora).

Karakteristike bolesnika bile su uravnotežene između liječenih skupina unutar cjelokupne populacije i unutar podskupina prema histološkim nalazima. U ukupnoj populaciji 72,7 % bolesnika bili su muškog spola. Većina bolesnika su bili neazijati (81,6 %), medijan dobi je iznosi 60,0 godina, početna vrijednost statusa općeg stanja bolesnika prema ECOG-u je bila 0 (28,6 %) ili 1 (71,3 %); jedan bolesnik je imao početnu vrijednost 2 statusa općeg stanja bolesnika prema ECOG-u. Pri ulasku u

ispitivanje, 5,8 % bolesnika imalo je stabilne metastaze u mozgu, a 3,8 % ih je prethodno bilo liječeno bevacizumabom.

Stadij bolesti bio je određen u vrijeme dijagnoze pomoću *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC)/*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) izdanja 6 ili izdanja 7. U ukupnoj populaciji 16,0 % bolesnika imalo je stadij bolesti < IIIB/IV, 22,4 % imalo je stadij bolesti IIIB, a 61,6 % imalo je stadij bolesti IV. U ispitivanje je ušlo 9,2 % bolesnika s lokalno rekurentnim stadijem bolesti kao što je procijenjeno na početku ispitivanja. U bolesnika s tumorom adenokarcinomske histologije, 15,8 % je imalo stadij bolesti < IIIB/IV, 15,2 % je imalo stadij bolesti IIIB i 69,0 % je imalo stadij bolesti IV.

U ispitivanje je ušlo 5,8 % bolesnika s adenokarcinomom s lokalno rekurentnim stadijem bolesti kao što se procijenilo na početku ispitivanja.

Primarni ishod bio je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*; PFS) prema procjeni neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. *independent review committee*; IRC) na temelju skupine planirane za liječenje (ITT; engl. *intent-to-treat*) i histološkog ispitivanja. Ukupno preživljenje (engl. *overall survival*; OS) bio je ključan sekundarni ishod. Drugi ishodi djelotvornosti uključivali su objektivni odgovor, kontrolu bolesti, promjenu u veličini tumora i kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

Dodatak nintedaniba docetakselu uzrokovao je statistički značajno smanjenje u riziku od progresije bolesti ili smrti za 21 % za ukupnu populaciju (omjer hazarda (HR) 0,79; 95 % interval pouzdanosti (CI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$) kako je odredilo nezavisno povjerenstvo za procjenu. Ovaj je rezultat potvrđen u analizi praćenja preživljenja bez napredovanja bolesti (HR 0,85 %, 95 % CI: 0,75-0,96; $p = 0,0070$), koja je uključivala sve događaje prikupljene u vrijeme zaključne analize ukupnog preživljenja. Analiza ukupnog preživljenja u ukupnoj populaciji nije dosegla statistički značaj (HR 0,94; 95 % CI: 0,83-1,05).

Potrebno je napomenuti da su prethodno planirane analize u skladu s histološkim nalazima pokazale značajnu razliku u ukupnom preživljavanju između liječenih skupina samo u populaciji adenokarcinoma (Tablica 4).

Kao što je prikazano u Tablici 4, dodatak nintedaniba docetakselu doveo je do statistički značajnog smanjenja rizika od progresije ili smrti za 23 % za populaciju s adenokarcinomom (HR 0,77; 95 % CI: 0,62-0,96). U skladu s tim opažanjima, povezani ishodi ispitivanja poput kontrole bolesti i promjene u veličini tumora pokazali su značajna poboljšanja.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti za ispitivanje LUME-Lung 1 za bolesnike s histološkim nalazom adenokarcinoma

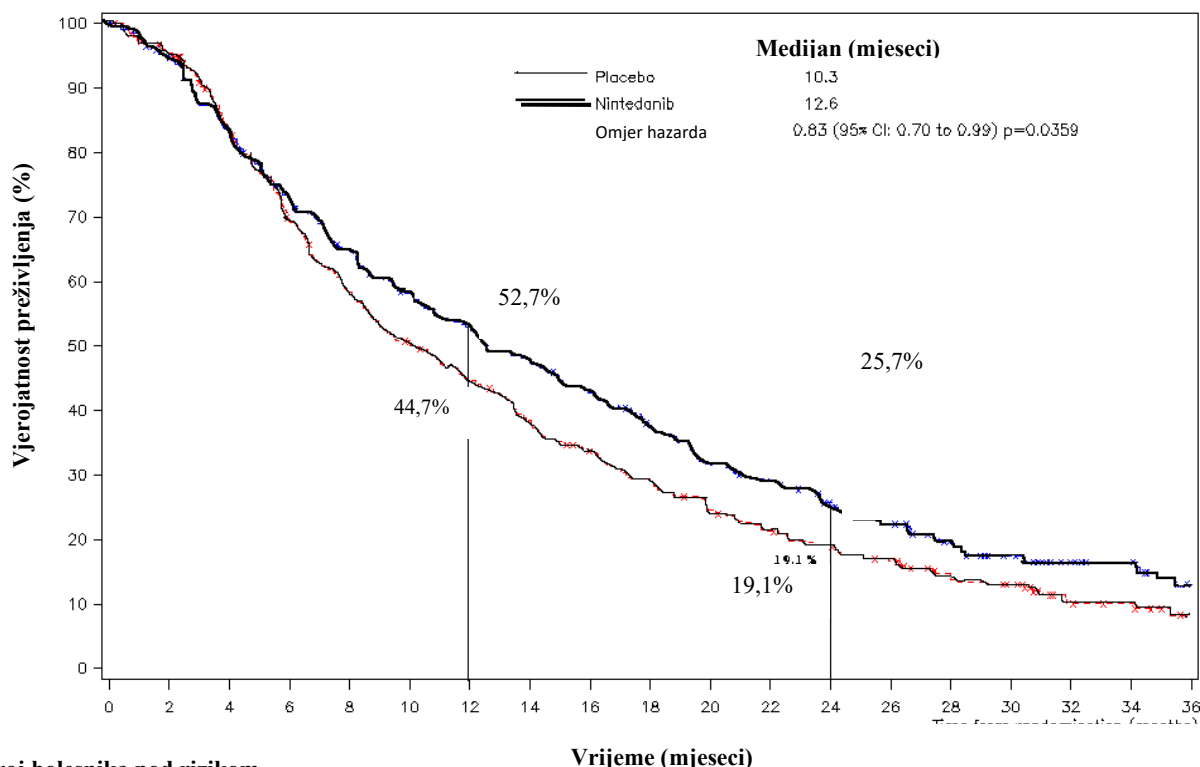
	Vargatef + Docetaksel	Placebo + Docetaksel
Preživljenje bez progresije (PFS)* - primarna analiza		
Bolesnici, n	277	285
Broj smrti ili progresija, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Medijan PFS [mjeseci]	4,0	2,8
HR (95 % CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
<i>Stratified Log-Rank Test</i> p-vrijednost**	0,0193	
Preživljenje bez progresije (PFS)***- analiza praćenja		
Bolesnici, n	322	336
Broj smrti ili progresija, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Medijan PFS [mjeseci]	4,2	2,8
HR (95 % CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
<i>Stratified Log-Rank Test</i> p-vrijednost**	0,0485	
Kontrola bolesti [%]	60,2	44,0
Omjer šansi (95 % CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-vrijednost ⁺	< 0,0001	
Objektivni odgovor [%]	4,7	3,6
Omjer šansi (95 % CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-vrijednost ⁺	0,4770	
Smanjenje tumora [%] ^o	-7,76	-0,97
p-vrijednost ⁺	0,0002	
Ukupno preživljenje (OS)***		
Bolesnici, n	322	336
Broj smrti, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medijan OS [mjeseci]	12,6	10,3
HR (95 % CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
<i>Stratified Log-Rank Test</i> p-vrijednost**	0,0359	

HR: omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR); CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI)

- * Primarna analiza PFS provedena je kada je uočen 713. PFS događaj na temelju procjene nezavisnog povjerenstva za procjenu u ukupnoj ITT populaciji (332 događaja u bolesnika s adenokarcinomom).
- ** Stratificirano prema početnoj vrijednosti ECOG PS (0 naspram 1), metastazama u mozgu na početku ispitivanja (da naspram ne) i prethodnom liječenju bevacizumabom (da naspram ne).
- *** OS analiza i PFS analiza praćenja provedene su kada je opaženo 1121 smrtnih slučajeva u ukupnoj ITT populaciji (535 događaja u bolesnika s adenokarcinomom)
- + Omjer šansi i p-vrijednosti dobiveni su modelom logističke regresije prilagođenim za početnu vrijednost općeg stanja bolesnika prema ECOG-u (0 naspram 1).
- o Prilagođena srednja vrijednost najboljih %-tnih promjena od početne vrijednosti i p-vrijednosti generirane iz modela ANOVA prilagođavanjem za početnu vrijednost ECOG PS (0 naspram 1), metastaze u mozgu na početku ispitivanja (da naspram ne) i prethodnom liječenju bevacizumabom (da naspram ne).

Dokazano je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u korist liječenja kombinacijom nintedaniba i docetaksela u bolesnika s adenokarcinomom, obzirom na 17 %-tno smanjenje rizika od smrti (HR 0,83, p = 0,0359) i medijan poboljšanja ukupnog preživljenja od 2,3 mjeseci (10,3 naspram 12,6 mjeseci, Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje bolesnika s histološkim nalazom adenokarcinoma po liječenoj skupini u ispitivanju LUME-Lung 1



Broj bolesnika pod rizikom	Vrijeme (mjeseci)																			
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	
Placebo	322	302	283	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	283	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10	10

Prethodno specificirana procjena izvedena je u populaciji bolesnika s adenokarcinomom za koje se smatralo da su u ispitivanje ušli s posebno lošom prognozom liječenja, odnosno, bolesnici čija je bolest napredovala tijekom ili neposredno nakon prve linije liječenja prije ulaska u ispitivanje. Ova populacija je uključivala bolesnike s adenokarcinomom koji su na početku ispitivanja identificirani kao bolesnici s uznapredovalom bolešću i ušli su u ispitivanje manje od 9 mjeseci od početka prve linije liječenja. Liječenje ovih bolesnika nintedanibom u kombinaciji s docetakselom smanjilo je rizik od smrti za 25 %, u usporedbi s placebom i docetakselom (HR 0,75; 95 % CI: 0,60 - 0,92; p = 0,0073). Medijan ukupnog preživljenja se poboljšao za 3 mjeseca (nintedanib: 10,9 mjeseci; placebo: 7,9 mjeseci). U post-hoc analizama bolesnika s adenokarcinomom s uznapredovalom bolešću koji su ušli u ispitivanje nakon 9 ili više mjeseci od početka prve linije liječenja razlika nije dosegla statistički značaj (HR za OS: 0,89, 95 % CI 0,66 - 1,19).

Udio bolesnika s adenokarcinomom sa stadijem bolesti < IIIB/IV prilikom dijagnoze bio je malen i uravnotežen kroz liječene skupine (placebo: 54 bolesnika (16,1 %); nintedanib: 50 bolesnika (15,5 %)). Omjer hazarda za ove bolesnike za preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje iznosili su 1,24 (95 % CI: 0,68, 2,28) odnosno 1,09 (95 % CI: 0,70, 1,70). Međutim, veličina uzorka je bila mala, nije bilo značajne interakcije, a interval pouzdanosti je bio širok i uključivao je omjer hazarda za ukupno preživljenje za ukupnu populaciju s adenokarcinomom.

Kvaliteta života

Liječenje nintedanibom nije značajno promijenilo vrijeme do pogoršavanja prethodno specificiranih simptoma kašlja, dispneje i boli, ali je rezultiralo značajnim pogoršanjem u skali simptoma proljeva. Unatoč tome, cjelokupna korist liječenja nintedanibom uočena je bez štetnog djelovanja na kvalitetu života koju je bolesnik sam prijavio.

Učinak na QT interval

Mjerenja QT/QTc su zabilježena i analizirana u ispitivanju koje je uspoređivalo nintedanib u monoterapiji nasuprot sunitinibu u monoterapiji u bolesnika s karcinomom bubrenih stanica. U ovom ispitivanju jednokratna peroralna doza od 200 mg nintedaniba kao i višekratne peroralne doze od 200 mg nintedaniba primijenjene dvaput dnevno tijekom 15 dana nisu produljile interval QTcF.

Međutim, nije se provelo temeljito QT ispitivanje nintedaniba primijenjenog u kombinaciji s docetakselom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vargatef u svim podskupinama pedijatrijske populacije s rakom pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nintedanib je dosegnuo maksimalnu koncentraciju u plazmi približno 2 - 4 sata nakon peroralne primjene u obliku meke želatinske kapsule nakon obroka (raspon 0,5 - 8 sati). Apsolutna bioraspoloživost doze od 100 mg u zdravih dobrovoljaca iznosila je 4,69 % (90 % CI: 3,615 - 6,078). Apsorpcija i bioraspoloživost smanjuju se sukladno učincima transportera i znatnim metabolizmom prvog prolaza. Izloženost nintedanibu povećala se proporcionalno dozi u rasponu doze od 50 do 450 mg jedanput dnevno i od 150 do 300 mg dvaput dnevno. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postigla se najkasnije unutar jednog tjedna doziranja.

Nakon unosa hrane izloženost nintedanibu se povećala za približno 20 % u usporedbi s primjenom pod natašte (CI: 95,3 - 152,5 %), a apsorpcija je bila odgođena (medijan t_{max} natašte: 2,00 sata; uz hranu: 3,98 sati).

Tijekom *in vitro* ispitivanja, miješanje nintedanib kapsula s malom količinom kašice od jabuke ili čokoladnog pudinga u trajanju do 15 minuta nije utjecalo na njihovu farmaceutsku kvalitetu. Pri dužem izlaganju mekanoj hrani uočeno je bubrenje i deformacija kapsula zbog upijanja vode u gelatinsku ovojnica kapsule. Stoga se ne očekuje da će uzimanje kapsula s mekanom hranom promijeniti klinički učinak ako se uzmu odmah.

Distribucija

Nintedanib slijedi najmanje dvofaznu kinetiku dispozicije. Nakon intravenske infuzije opažen je veliki volumen distribucije (V_{ss} : 1050 L, 45,0 % gCV).

In vitro vezanje nintedaniba za proteine u ljudskoj plazmi bilo je visoko, s udjelom vezanja od 97,8 %. Serumski albumin smatra se glavnim proteinom vezanja. Nintedanib je distribuiran pretežno u plazmi s omjerom krv/plazma od 0,869.

Biotransformacija

Dominanta metabolička reakcija za nintedanib je hidrolitičko cijepanje esterazama koje rezultira nastankom BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom. BIBF 1202 se potom glukuronizira enzimima UGT, i to UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 i UGT 1A10, u BIBF 1202 glukuronid.

Samo je mali dio biotransformacije nintedaniba uključivao CYP puteve s CYP 3A4 kao glavnim uključenim enzimom. Glavni metabolit ovisan o CYP-u nije se mogao detektirati u plazmi u ispitivanju ADME na ljudima. O CYP-u ovisan metabolizam u *in vitro* uvjetima bio je odgovoran za približno 5 % cijepanja u usporedbi s 25 % cijepanja estera.

U pretkliničkim *in vivo* pokusima, BIBF 1202 nije pokazao djelotvornost unatoč svojoj aktivnosti na ciljnim receptorima tvari.

Eliminacija

Ukupni plazmatski klirens nakon intravenske infuzije bio je visok (CL: 1390 ml/min., 28,8 % gCV). Urinarno izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari unutar 48 h iznosilo je približno 0,05 % doze (31,5 % gCV) nakon peroralne i približno 1,4 % doze (24,2 % gCV) nakon intravenske primjene; bubrežni klirens je iznosio 20 ml/min. (32,6 % gCV). Glavni put eliminacije radioaktivnosti vezane uz lijek nakon peroralne primjene [¹⁴C] nintedaniba bio je izlučivanjem stolicom/putem žuči (93,4 % doze, 2,61 % gCV).

Doprinos bubrežnog izlučivanja ukupnom klirensu bio je nizak (0,649 % doze, 26,3 % gCV).

Cjelokupno izlučivanje smatralo se potpunim (iznad 90 %) unutar 4 dana nakon doziranja. Terminalni poluvijek nintedaniba bio je između 10 i 15 sati (gCV % približno 50 %).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika nintedaniba može se smatrati linearnom u odnosu na vrijeme (tj. podaci o jednokratnoj dozi mogu se ekstrapolirati na podatke o višekratnim dozama). Nakupljanje nakon višekratnih primjena iznosilo je 1,04 puta za C_{max} i 1,38 puta za AUC_{τ} . Najniže koncentracije nintedaniba ostale su stabilne više od jedne godine.

Ostale informacije o interakcijama s lijekovima

Metabolizam

Ne očekuju se interakcije između nintedaniba i CYP supstrata, CYP inhibitora ili CYP induktora, budući da nintedanib, BIBF 1202 i BIBF 1202 glukuronid nisu inhibirali niti inducirali CYP enzime u pretkliničkim ispitivanjima niti su CYP enzimi metabolizirali nintedanib u značajnoj mjeri.

Transport

Nintedanib je supstrat P-gp-a. Za interakcijski potencijal nintedaniba s tim transporterom vidjeti dio 4.5. *In vitro* je pokazano da nintedanib nije supstrat niti inhibitor proteina OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ili MRP-2. Nintedanib ujedno nije bio supstrat BCRP-a. Opažen je samo slab *in vitro* inhibitorski potencijal na proteine OCT-1, BCRP i P-gp što se smatra od neznatnog kliničkog značaja. Isto se odnosi na nintedanib kao supstrat OCT-1.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U istraživačkim farmakokinetičkim analizama štetnih događaja, veća izloženost nintedanibu bila je povezana s porastom vrijednosti jetrenih enzima, ali nije bila povezana s gastrointestinalnim štetnim događajima.

Analize PK-djelotvornosti nisu bile provedene za kliničke mjere ishoda. Logistička regresija utvrdila je statistički značajnu povezanost između izloženosti nintedanibu i odgovora DCE-MRI.

Populacijska farmakokinetička analiza u posebnim skupinama

Farmakokinetička svojstva nintedaniba bila su slična u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s rakom i bolesnika ciljne populacije. Na izloženost nintedanibu nije utjecao spol (korigiran na tjelesnu težinu), blago i umjereno oštećenje bubrega (procijenjeno prema klirensu kreatinina), metastaze u jetri, opće stanje bolesnika bodovano prema ECOG-u, konzumacija alkohola i genotip P-gp-a.

Populacijske PK analize pokazale su umjerene učinke na izloženost nintedanibu, ovisno o dobi, tjelesnoj težini i rasi (vidjeti u nastavku). Na temelju visoke interindividualne varijabilnosti u izloženosti, koja je opažena u kliničkom ispitivanju LUME-Lung-1, ovi učinci se ne smatraju klinički značajnima. Međutim, preporučuje se povećan nadzor u bolesnika s nekoliko ovih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).

Dob

Izloženost nintedanibu linearno se povećala s dobi. $AUC_{\tau,ss}$ se smanjio za 16 % u 45-godišnjeg bolesnika (5. percentila), a povećao za 13 % u 76-godišnjeg bolesnika (95. percentila) u odnosu na bolesnika s medijanom dobi od 62 godine. Raspon dobi pokriven ovom analizom iznosio je 29 do 85 godina; približno 5 % populacije bilo je starije od 75 godina.

Tjelesna težina

Uočena je obrnuta povezanost između tjelesne težine i izloženosti nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ se povećao za 25 % u bolesnika s 50 kg (5. percentil), a smanjio za 19 % u bolesnika sa 100 kg (95. percentil) u odnosu na bolesnike s medijanom težine od 71,5 kg.

Rasa

Populacijska srednja vrijednost izloženosti nintedanibu bila je 33 - 50 % veća u kineskih, tajvanskih i indijskih bolesnika i 16 % viša u japanskih bolesnika, dok je 16 - 22 % niža bila u korejskih u usporedbi s bolesnicima bijele rase (korigirano prema tjelesnoj težini). Na temelju visoke

interindividualne varijabilnosti u izloženosti, ovi učinci ne smatraju se klinički značajnima. Podaci o bolesnicima crne rase bili su vrlo ograničeni, ali u istom rasponu kao i podaci o bijelcima.

Oštećenje jetre

U ciljanom ispitivanju faze I jednokratne doze te u usporedbi sa zdravim osobama, izloženost nintedanibu na temelju C_{\max} i AUC bila je 2,2 puta veća u dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 za C_{\max} odnosno 1,2 – 3,8 za AUC). U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), izloženost je bila 7,6 puta veća na temelju C_{\max} (90% CI 4,4 – 13,2) odnosno 8,7 puta veća (90% CI 5,7 – 13,1) na temelju AUC u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Izloženost u osoba s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh C) nije ispitana.

Istodobno liječenje oralnim hormonskim kontraceptivima

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju, bolesnice s intersticijskom bolešću pluća u sistemskoj sklerozi primile su jednokratnu dozu kombinacije 30 μ g etinilestradiola i 150 μ g levonorgestrela prije i poslije primjene 150 mg nintedaniba dvaput dnevno tijekom najmanje 10 dana. Omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90%-tni intervali pouzdanosti (CI)) iznosili su 117% (108% – 127%; C_{\max}) odnosno 101% (93% – 111%; AUC_{0-tz}) za etinilestradiol i 101% (90% – 113%; C_{\max}) odnosno 96% (91% – 102%; AUC_{0-tz}) za levonorgestrel (n=15), ukazujući da istodobna primjena nintedaniba nema značajan učinak na izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze u štakora i miševa ukazale su na nizak akutni toksični potencijal nintedaniba. Štetni učinci (npr. zadebljanje epifiznih ploča, lezije sjekutića) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora većinom su bili povezani s mehanizmom djelovanja nintedaniba (tj. inhibicijom VEGFR-2). Ove promjene poznate su kod drugih inhibitora receptora VEGFR-2 i mogu se smatrati učincima skupine lijeka.

Proljev i povraćanje praćeni smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine uočeni su u ispitivanjima toksičnosti u neglodavaca.

Nije bilo dokaza o povećanju vrijednosti jetrenih enzima u štakora, pasa i *Cynomolgus* majmuna. Blaga povećanja vrijednosti jetrenih enzima, koja nisu bila povezana s ozbiljnim štetnim učincima poput proljeva, opažena su samo u *Rhesus* majmuna.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanje muške plodnosti i ranog embrionalnog razvoja do implantacije zametka u štakora nije otkrilo učinke na muški reproduktivni sustav i mušku plodnost.

U štakora su zamijećena embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri izloženosti nižoj od izloženosti u ljudi, pri maksimalnoj preporučenoj ljudskoj dozi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 200 mg dvaput dnevno. Pri subterapijskim razinama izloženosti primijećeni su učinci na razvoj aksijalnog skeleta i na razvoj velikih arterija.

U kunića je zamijećena embriofetalna smrtnost pri izloženosti približno 8 puta većoj od izloženosti pri MRHD-u. Teratogeni učinci na aortne lukove, srce i urogenitalni sustav primijećeni su pri izloženosti 4 puta većoj od izloženosti pri MRHD-u te na embriofetalni razvoj aksijalnog skeleta pri izloženosti 3 puta većoj od one pri MRHD-u.

U štakora, male količine radiooznačenog nintedaniba i/ili njegovih metabolita izlučile su se u mlijeko ($\leq 0,5\%$ primijenjene doze).

Ispitivanja genotoksičnosti nisu ukazala na mutageni potencijal nintedaniba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Trigliceridi srednje duljine lanca
Tvrda mast
Soja lecitin (E322)

Ovojnica kapsule

Želatina
Glicerol (85 %)
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri od kojih svaki sadrži 10 kapsula.

Vargatef 100 mg meke kapsule

Veličina pakiranja: 60 ili 120 kapsula, ili višestruko pakiranje od 120 (2 x 60) kapsula (2 kutije po 60 kapsula, omotane plastičnom folijom).

Vargatef 150 mg meke kapsule

Veličina pakiranja: 60 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U slučaju dodira sa sadržajem kapsule, ruke je potrebno odmah oprati obilnom količinom vode (vidjeti dio 4.2).
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vargatef 100 mg meke kapsule

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg meke kapsule

EU/1/14/954/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. studenoga 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. kolovoza 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (100 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Vargatef 100 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži soju. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 meka kapsula
120 x 1 meka kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vargatef 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (100 mg - 60 kapsula za višestruko pakiranje - bez plavog okvira)

1. NAZIV LIJEKA

Vargatef 100 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži soju. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 meka kapsula. Dio višestrukog pakiranja, ne može se odvojeno prodavati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/954/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vargatef 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (100 mg - višestruko pakiranje sa 120 kapsula - sadrži plavi okvir)

1. NAZIV LIJEKA

Vargatef 100 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 120 (2 pakiranja po 60 x 1) mekih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/954/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vargatef 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (150 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Vargatef 150 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži soju. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 meka kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/954/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vargatef 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (100 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Vargatef 100 mg kapsule
nintedanib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije upotrebe.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (150 MG)

1. NAZIV LIJEKA

Vargatef 150 mg kapsule
nintedanib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije upotrebe.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vargatef 100 mg meke kapsule nintedanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vargatef i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vargatef
3. Kako uzimati Vargatef
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vargatef
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vargatef i za što se koristi

Vargatef kapsule sadrže djelatnu tvar nintedanib. Nintedanib blokira aktivnost skupine proteina koji su uključeni u razvoj novih krvnih žila koje su potrebne stanicama raka kako bi ih opskrbljivale hranom i kisikom. Blokiranjem aktivnosti tih proteina, nintedanib može pomoći u zaustavljanju rasta i širenja raka.

Ovaj lijek se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom protiv raka (docetakselom) u liječenju raka pluća nemalih stanica. To je lijek za odrasle bolesnike s određenim tipom raka pluća nemalih stanica („adenokarcinomom“) i u kojih je već ranije provedeno liječenje drugim lijekom protiv tog raka, ali čiji tumor je ponovno počeo rasti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vargatef

Nemojte uzimati Vargatef

- ako ste alergični na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek

- ako imate ili ste imali probleme s jetrom, ako imate ili ste imali probleme s krvarenjem, naročito nedavno krvarenje u plućima
- ako imate ili ste imali probleme s bubrezima ili ako je u Vašoj mokraći otkrivena povećana količina proteina
- ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi (poput varfarina, fenprokumona, heparina ili acetilsalicilatne kiseline) radi sprečavanja zgrušavanja krvi. Liječenje Vargatefom može povećati rizik od krvarenja
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat ili planirate imati kirurški zahvat. Nintedanib može utjecati na način cijeljenja Vaših rana. Stoga će se liječenje Vargatefom u pravilu privremeno prekinuti ako idete na operaciju. Vaš liječnik će odlučiti kada nastaviti Vaše liječenje ovim lijekom

- ako imate rak koji se proširio na mozak
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile

Na temelju ovih informacija Vaš liječnik može provesti krvne pretrage, primjerice da provjeri funkciju jetre i utvrdi koliko se brzo Vaša krv može zgrušati. Vaš liječnik će s Vama raspraviti rezultate ovih pretraga i odlučiti može li Vam se dati Vargatef.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika

- ako dobijete proljev. Liječenje proljeva pri pojavi prvih znakova je važno (vidjeti dio 4)
- ako povraćate ili osjećate mučninu
- ako imate neobjašnjene simptome poput poprimanja žute boje kože ili bjeloočnica (žutica), tamne ili smeđe (boje čaja) mokraće, boli na gornjoj desnoj strani u području trbuha (abdomena), lakše krvarenje ili stvaranje modrica od uobičajenog ili se osjećate umorno. To mogu biti simptomi ozbiljnih problema s jetrom.
- ako razvijete vrućicu, zimicu, ubrzano disanje ili ubrzane otkucaje srca. To mogu biti znakovi infekcije ili infekcije krvi (sepsa) (vidjeti dio 4)
- ako osjetite jaku bol u području trbuha, dobijete vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, krutost ili nadutost trbuha, jer bi to mogli biti simptomi pucanja stijenke crijeva (‘gastrointestinalna perforacija’)
- ako osjetite kombinaciju nekih ili svih sljedećih simptoma: nagla jaka bol ili grčevi u trbuhu, crvena krv u stolici, proljev ili zatvor, mučnina i povraćanje, jer to mogu biti simptomi upale crijeva zbog smanjene opskrbe krvlju (‘ishemijski kolitis’)
- ako osjetite bol u udovima ili razvijete oticanje, crvenilo i toplinu udova ili ako osjetite bol u prsnom košu i otežano dišete, jer bi to mogli biti simptomi nastanka krvnog ugruška u Vašim venama
- ako imate veliko krvarenje bilo koje vrste
- ako osjetite pritisak ili bol u prsima, tipično na lijevoj strani tijela, bol u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci, brze otkucaje srca, nedostatak zraka, mučninu i povraćanje, jer bi to mogli biti simptomi srčanog udara
- ako bilo koja od nuspojava koju možete dobiti (vidjeti dio 4) postane ozbiljna

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije ispitan u djece i adolescenata radi liječenja raka pluća (NSCLC) te ga stoga djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati.

Drugi lijekovi i Vargatef

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Ovaj lijek može imati interakcije s nekim drugim lijekovima. Navedeni lijekovi mogu povećati razinu nintedaniba u krvi, djelatne tvari Vargatefa te stoga mogu povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4):

- Ketokonazol (koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija)
- Eritromicin (koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)

Navedeni lijekovi mogu smanjiti razinu nintedaniba u krvi te stoga mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti Vargatefa:

- Rifampicin (antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze)
- Karbamazepin, fenitoin (koji se koriste za liječenje napadaja)
- Gospina trava (biljni lijek za liječenje depresije)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ne uzimajte ovaj lijek tijekom trudnoće, jer može naštetiti Vašem nerođenom djetetu i prouzročiti urođene defekte.

Kontracepcija

- Na početku uzimanja Vargatefa, tijekom uzimanja Vargatefa te najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja žene koje mogu zatrudnjati moraju primjenjivati visokoučinkovitu metodu kontracepcije kako bi spriječile trudnoću.
- Potrebno je raspraviti s Vašim liječnikom koje su metode kontracepcije za Vas najprikladnije.
- Povraćanje i/ili proljev ili druga probavna stanja mogu utjecati na apsorpciju oralnih hormonskih kontraceptiva, kao što su kontracepcijske tablete, i smanjiti njihovu učinkovitost. Stoga, ako imate ovakve tegobe, obratite se liječniku kako biste raspravili drugu, prikladniju metodu kontracepcije.
- Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja Vargatefom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko i može li štetiti dojenoj djeci. Stoga žene ne smiju dojiti tijekom liječenja Vargatefom.

Plodnost

Učinak ovog lijeka na ljudsku plodnost nije istražen.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vargatef može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne smijete upravljati vozilima i strojevima ako Vam je mučno.

Vargatef sadrži soju

Kapsule sadrže sojin lecitin. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lijek.

3. Kako uzimati Vargatef

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ne uzimajte Vargatef istog dana kada primete kemoterapijsko liječenje docetakselom.

Progutajte kapsule cijele s vodom i nemojte ih žvakati. Preporučeno je uzeti kapsule s hranom, tj. tijekom ili neposredno prije ili nakon obroka.

Nemojte otvarati ili drobiti kapsulu (pogledajte dio 5).

Preporučena doza su četiri kapsule na dan (to čini ukupno 400 mg nintedaniba dnevno). Nemojte uzimati više od ove doze.

Ova dnevna doza se mora podijeliti na dvije doze od dvije kapsule u razmaku od približno 12 sati primjerice dvije kapsule ujutro i dvije kapsule navečer. Ove dvije doze potrebno je uzimati svakog dana u približno isto vrijeme. Uzimanje lijeka na ovaj način osigurava održavanje stalne količine nintedaniba u tijelu.

Smanjenje doze

Ako ne podnosite preporučenu dozu od 400 mg dnevno zbog nuspojava (vidjeti dio 4), Vaš liječnik može smanjiti dnevnu dozu Vargatefa. Ne smanjujte dozu i ne prekidajte liječenje sami bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Liječnik Vam može smanjiti preporučenu dozu na 300 mg dnevno (dvije kapsule od 150 mg). U tom slučaju liječnik će propisati Vargatef 150 mg meke kapsule za Vaše liječenje.

Ako je potrebno, liječnik može dodatno smanjiti Vašu dnevnu dozu na 200 mg dnevno (dvije kapsule od 100 mg). Ako se to dogodi, liječnik će Vam propisati odgovarajuću jačinu kapsula.

U oba slučaja, morate uzeti po jednu kapsulu odgovarajuće jačine dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati s hranom u otprilike isto vrijeme u danu, (primjerice ujutro i navečer).

U slučaju da Vam je liječnik prekinuo kemoterapiju docetakselom, morate nastaviti uzimati Vargatef dvaput dnevno.

Ako uzmete više Vargatefa nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Vargatef

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu Vargatefa kao što je planirano u sljedeće predviđeno vrijeme i u dozi koju je preporučio Vaš liječnik ili ljekarnik.

Ako prestanete uzimati Vargatef

Nemojte prestati uzimati Vargatef bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana sve dok ga Vam Vaš liječnik propisuje. Ako ne uzmete ovaj lijek kao što Vam je propisao Vaš liječnik, ovo liječenje protiv raka možda neće ispravno djelovati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate obratiti posebnu pažnju ako dobijete sljedeće nuspojave tijekom liječenja Vargatefom:

- ***Proljev*** (*vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

Proljev može dovesti do gubitka tekućine i važnih soli (elektrolita, poput natrija ili kalija) u Vašem tijelu. Pri prvim znakovima proljeva, pijte puno tekućine i odmah se obratite svom liječniku. Započnite odgovarajuće liječenje protiv proljeva, npr. loperamidom, što je prije moguće nakon što ste se obratili svom liječniku.

- ***Febrilna neutropenija i sepsa*** (*često, može se javiti u do 1 na 10 osoba*)

Liječenje Vargatefom može dovesti do smanjenog broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (*neutropenija*), koje su važne za reakciju tijela protiv bakterijskih i gljivičnih infekcija. Kao posljedica neutropenije mogu se javiti vrućica (*febrilna neutropenija*) i infekcija krvi (*sepsa*). Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete vrućicu, zimicu, ubrzano disanje ili ubrzane otkucaje srca. Tijekom liječenja Vargatefom liječnik će redovito provjeravati Vašu kompletnu krvnu sliku te Vas pregledavati radi znakova infekcije, poput upale, vrućice ili umora.

Uočene su sljedeće nuspojave tijekom liječenja ovim lijekom:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Proljev - molimo pogledati prethodni tekst
- Bol, utruće i/ili trnci u prstima na rukama i nogama (*periferna neuropatija*)
- Mučnina
- Povraćanje
- Bol u trbuhu (abdomenu)
- Krvarenje
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)

- Upala sluznica koje oblažu probavni trakt uključujući ranice i ulkuse u ustima (*mukozitis, uključujući stomatitis*)
- Osip
- Smanjeni apetit
- Poremećaj ravnoteže elektrolita
- Porast vrijednosti jetrenih enzima (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze) u krvi vidljiv iz krvnih pretraga.
- Gubitak kose (alopecija)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Trovanje krvi (*sepsa*) - molimo pogledati prethodni tekst
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica praćeno vrućicom (*febrilna neutropenija*)
- Krvni ugrušci u venama (*venska tromboembolija*), osobito u nogama (simptomi uključuju bol, crvenilo, oticanje i toplinu udova), koji se mogu kretati krvnim žilama do pluća i uzrokovati bol u prsnoj koži i otežano disanje (ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, odmah potražite liječničku pomoć)
- Visoki krvni tlak (*hipertenzija*)
- Gubitak tekućine (*dehidracija*)
- Lokalizirane gnojne upale (*apscesi*)
- Nizak broj krvnih pločica (*trombocitopenija*)
- Žutica (*hiperbilirubinemija*)
- Porast vrijednosti jetrenih enzima (gama-glutamilttransferaze) u krvi kao što se vidi iz krvnih pretraga
- Gubitak tjelesne težine
- Svrbež
- Glavobolja
- Povećana količina proteina u mokraći (*proteinurija*)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Pucanje stijenke crijeva (*gastrointestinalna perforacija*)
- Ozbiljne tegobe s jetrom
- Upala gušterače (*pankreatitis*)
- Srčani udar
- Zatajenje bubrega

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Upala debelog crijeva
- Proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vargatef

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, omotu i blisterima iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister, koji sadrži kapsule, otvoren ili je kapsula slomljena.

Ako ste došli u dodir sa sadržajem kapsule, odmah operite ruke obilnom količinom vode (pogledajte dio 3).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vargatef sadrži

Djelatna tvar je nintedanib. Jedna meka kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Pomoćne tvari su:

Sadržaj kapsule: trigliceridi srednje duljine lanca, kruta mast, soja lecitin (E322)
Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85%), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)

Kako Vargatef izgleda i sadržaj pakiranja

Vargatef 100 mg meke kapsule (kapsule) su boje breskve, neprozirne, duguljaste kapsule (pribl. 16 x 6 mm) koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „100“.

Dostupne su tri veličine pakiranja Vargatef 100 mg mekih kapsula:

- Jedna kutija koja sadrži 60 kapsula (6 aluminijskih blistera od kojih svaki sadrži 10 kapsula).
- Jedna kutija koja sadrži 120 kapsula (12 aluminijskih blistera od kojih svaki sadrži 10 kapsula).
- Višestruko pakiranje koje sadrži 120 kapsula (2 kutije od kojih svaka sadrži 60 kapsula, omotanih zajedno s folijom).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja Vargatef 100 mg mekih kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vargatef 150 mg meke kapsule nintedanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vargatef i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vargatef
3. Kako uzimati Vargatef
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vargatef
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vargatef i za što se koristi

Vargatef kapsule sadrže djelatnu tvar nintedanib. Nintedanib blokira aktivnost skupine proteina uključenih u razvoj novih krvnih žila koje su stanicama raka potrebne za opskrbu hranom i kisikom. Blokiranjem aktivnosti tih proteina, nintedanib može pomoći u zaustavljanju rasta i širenja raka.

Ovaj lijek se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom protiv raka (docetaksel) u liječenju raka pluća nemalih stanica. To je lijek za odrasle bolesnike s određenim tipom raka pluća nemalih stanica („adenokarcinomom“) i u kojih je već ranije provedeno liječenje drugim lijekom protiv tog raka, ali čiji tumor je ponovno počeo rasti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vargatef

Nemojte uzimati Vargatef

- ako ste alergični na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek

- ako imate ili ste imali probleme s jetrom, ako imate ili ste imali probleme s krvarenjem, naročito nedavno krvarenje u plućima;
- ako imate ili ste imali probleme s bubrezima ili ako je u Vašoj mokraći otkrivena povećana količina proteina;
- ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi (poput varfarina, fenprokumona, heparina ili acetilsalicilatne kiseline) radi sprečavanja zgrušavanja krvi. Liječenje Vargatefom može povećati rizik od krvarenja;
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat ili planirate imati kirurški zahvat. Nintedanib može utjecati na način cijeljenja Vaših rana. Stoga će se liječenje Vargatefom u pravilu privremeno prekinuti ako idete na operaciju. Vaš liječnik će odlučiti kada nastaviti Vaše liječenje ovim lijekom

- ako imate rak koji se proširio na mozak
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile

Na temelju ovih informacija Vaš liječnik može provesti krvne pretrage, primjerice da provjeri funkciju jetre i utvrdi koliko se brzo Vaša krv može zgrušati. Vaš liječnik će s Vama raspraviti rezultate ovih pretraga i odlučiti može li Vam se dati Vargatef.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika

- ako dobite proljev. Liječenje proljeva pri pojavi prvih znakova je važno (vidjeti dio 4)
- ako povraćate ili osjećate mučninu
- ako imate neobjašnjene simptome poput poprimanja žute boje kože ili bjeloočnica (žutica), tamne ili smeđe (boje čaja) mokraće, boli na gornjoj desnoj strani u području trbuha (abdomena), lakše krvarenje ili stvaranje modrica od uobičajenog ili se osjećate umorno. To mogu biti simptomi ozbiljnih problema s jetrom.
- ako razvijete vrućicu, zimicu, ubrzano disanje ili ubrzane otkucaje srca. To mogu biti znakovi infekcije ili infekcije krvi (sepsa) (vidjeti dio 4)
- ako osjetite jaku bol u području trbuha, dobijete vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, krutost ili nadutost trbuha, jer bi to mogli biti simptomi pucanja stijenke crijeva (‘gastrointestinalna perforacija’)
- ako osjetite kombinaciju nekih ili svih sljedećih simptoma: nagla jaka bol ili grčevi u trbuhu, crvena krv u stolici, proljev ili zatvor, mučnina i povraćanje, jer to mogu biti simptomi upale crijeva zbog smanjene opskrbe krvlju (‘ishemijski kolitis’)
- ako osjetite bol u udovima ili razvijete oticanje, crvenilo i toplinu udova ili ako osjetite bol u prsnom košu i otežano dišete, jer bi to mogli biti simptomi nastanka krvnog ugruška u Vašim venama
- ako imate veliko krvarenje bilo koje vrste
- ako osjetite pritisak ili bol u prsima, tipično na lijevoj strani tijela, bol u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci, brze otkucaje srca, nedostatak zraka, mučninu i povraćanje, jer bi to mogli biti simptomi srčanog udara
- ako bilo koja od nuspojava koju možete dobiti (vidjeti dio 4) postane ozbiljna

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije ispitan u djece i adolescenata radi liječenja raka pluća (NSCLC) te ga stoga djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati.

Drugi lijekovi i Vargatef

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Ovaj lijek može imati interakcije s nekim drugim lijekovima. Navedeni lijekovi mogu povećati razinu nintedaniba u krvi, djelatne tvari Vargatefa te stoga mogu povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4):

- Ketokonazol (koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija)
- Eritromicin (koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)

Navedeni lijekovi mogu smanjiti razinu nintedaniba u krvi i stoga mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti Vargatefa:

- Rifampicin (antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze)
- Karbamazepin, fenitoin (koji se koriste za liječenje napadaja)
- Gospina trava (biljni lijek za liječenje depresije)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ne uzimajte ovaj lijek tijekom trudnoće, jer može naštetiti Vašem nerođenom djetetu i prouzročiti urođene defekte.

Kontracepcija

- Na početku uzimanja Vargatefa, tijekom uzimanja Vargatefa te najmanje 3 mjeseca nakon prestanka liječenja žene koje mogu zatrudnjati moraju primjenjivati visokoučinkovitu metodu kontracepcije kako bi spriječile trudnoću.
- Potrebno je raspraviti s Vašim liječnikom koje su metode kontracepcije za Vas najprikladnije.
- Povraćanje i/ili proljev ili druga probavna stanja mogu utjecati na apsorpciju oralnih hormonskih kontraceptiva, kao što su kontracepcijske tablete, i smanjiti njihovu učinkovitost. Stoga, ako imate ovakve tegobe, obratite se liječniku kako biste raspravili drugu, prikladniju metodu kontracepcije.
- Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja Vargatefom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko i može li štetiti dojenoj djeci. Stoga žene ne bi trebale dojiti tijekom liječenja Vargatefom.

Plodnost

Učinak ovog lijeka na ljudsku plodnost nije istražen.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vargatef može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne smijete upravljati vozilima i strojevima ako Vam je mučno.

Vargatef sadrži soju

Kapsule sadrže sojin lecitin. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lijek.

3. Kako uzimati Vargatef

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ne uzimajte Vargatef istog dana kada primete kemoterapijsko liječenje docetakselom.

Progutajte kapsule cijele s vodom i nemojte ih žvakati. Preporučeno je uzeti kapsule s hranom, tj. tijekom ili neposredno prije ili nakon obroka.

Nemojte otvarati ili drobiti kapsulu (pogledajte dio 5).

Preporučena doza su dvije kapsule na dan (to čini ukupno 300 mg nintedaniba dnevno). Nemojte uzimati više od ove doze.

Ova dnevna doza se mora podijeliti na dvije doze od po jednu kapsulu u razmaku od približno 12 sati u primjerice jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer. Ove dvije doze potrebno je uzimati svakog dana u približno isto vrijeme. Uzimanje lijeka na ovaj način osigurava održavanje stalne količine nintedaniba u tijelu.

Smanjenje doze

Ako ne podnosite preporučenu dozu od 300 mg dnevno zbog nuspojava (vidjeti dio 4), Vaš liječnik može smanjiti Vašu preporučenu dnevnu dozu Vargatefa na 200 mg dnevno (dvije kapsule od 100 mg). U tom slučaju liječnik će Vam propisati liječenje Vargatef 100 mg mekim kapsulama. Uzmite po jednu kapsulu ove jačine dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati (primjerice jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer) i odvojeno od obroka.

Ne smanjujte dozu i ne prekidajte liječenje sami bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju da Vam je liječnik prekinuo kemoterapiju docetakselom, morate nastaviti uzimati Vargatef dvaput dnevno.

Ako uzmete više Vargatefa nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Vargatef

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu Vargatefa kao što je planirano u sljedeće predviđeno vrijeme i u dozi koju je preporučio Vaš liječnik ili ljekarnik.

Ako prestanete uzimati Vargatef

Nemojte prestati uzimati Vargatef bez prethodne konzultacije sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana sve dok ga Vam Vaš liječnik propisuje. Ako ne uzmete ovaj lijek kao što Vam je propisao Vaš liječnik, ovo liječenje raka možda neće ispravno djelovati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate obratiti posebnu pažnju ako dobijete sljedeće nuspojave tijekom liječenja Vargatefom:

- ***Proljev*** (*vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

Proljev može dovesti do gubitka tekućine i važnih soli (elektrolita, poput natrija ili kalija) u Vašem tijelu. Pri prvim znakovima proljeva, pijte puno tekućine i odmah se obratite svom liječniku. Započnite odgovarajuće liječenje protiv proljeva, npr. loperamidom, što je prije moguće nakon što ste se obratili svom liječniku.

- ***Febrilna neutropenija i sepsa*** (*često, može se javiti u do 1 na 10 osoba*)

Liječenje Vargatefom može dovesti do smanjenog broja bijelih krvnih stanica (*neutropenija*) što je važno za reakciju tijela protiv bakterijskih ili gljivičnih infekcija. Kao posljedica neutropenije mogu se javiti vrućica (*febrilna neutropenija*) i infekcija krvi (*sepsa*). Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete vrućicu, zimicu, ubrzano disanje ili ubrzane otkucaje srca. Tijekom liječenja Vargatefom Vaš liječnik će redovito provjeravati Vašu kompletnu krvnu sliku i pregledavati Vas radi znakova infekcije, poput upale, vrućice ili umora.

Uočene su sljedeće nuspojave tijekom liječenja ovim lijekom:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Proljev - molimo pogledati prethodni tekst
- Bol, utruće i/ili trnci u prstima na rukama i nogama (*periferna neuropatija*)
- Mučnina
- Povraćanje
- Bol u trbuhu (abdomenu)
- Krvarenje
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)
- Upala sluznica koje oblažu probavni trakt uključujući ranice u ustima i rast ulkusa (*mukozitis, uključujući i stomatitis*)
- Osip
- Smanjeni apetit
- Poremećaj ravnoteže elektrolita

- Porast vrijednosti jetrenih enzima (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze) u krvi vidljiv iz krvnih pretraga.
- Gubitak kose (alopecija)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Trovanje krvi (*sepsa*) - molimo pogledati tekst gore
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica praćeno vrućicom (*febrilna neutropenija*)
- Krvni ugrušci u venama (*venska tromboembolija*), osobito u nogama (simptomi uključuju bol, crvenilo, oticanje i toplinu udova), koji se mogu kretati krvnim žilama do pluća i uzrokovati bol u prsnom košu i otežano disanje (ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, odmah potražite liječničku pomoć)
- Visoki krvni tlak (*hipertenzija*)
- Gubitak tekućine (*dehidracija*)
- Lokalizirane gnojne upale (*apscesi*)
- Nizak broj krvnih pločica (*trombocitopenija*)
- Žutica (*hiperbilirubinemija*)
- Porast vrijednosti jetrenih enzima (gama-glutamilttransferaze) u krvi kao što se vidi iz krvnih pretraga
- Gubitak tjelesne težine
- Svrbež
- Glavobolja
- Povećana količina proteina u mokraći (*proteinurija*)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Pucanje stijenke crijeva (*gastrointestinalna perforacija*)
- Ozbiljne tegobe s jetrom
- Upala gušterače (*pankreatitis*)
- Srčani udar
- Zatajenje bubrega

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- Upala debelog crijeva
- Proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vargatef

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisterima iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister, koji sadrži kapsule, otvoren ili je kapsula slomljena.

Ako ste došli u dodir sa sadržajem kapsule, odmah operite ruke obilnom količinom vode (pogledajte dio 3).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vargatef sadrži

Djelatna tvar je nintedanib. Jedna meka kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Pomoćne tvari su:

Sadržaj kapsule: trigliceridi srednje duljine lanca, kruta mast, soja lecitin (E322)
Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85 %), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)

Kako Vargatef izgleda i sadržaj pakiranja

Vargatef 150 mg meke kapsule (kapsule) su smeđe boje, neprozirne, duguljaste kapsule (pribl. 18 x 7 mm) koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „150“.

Jedna kutija sadrži 60 kapsula (6 aluminijskih blistera od kojih svaki sadrži 10 kapsula).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.