

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas moles

Vargatef 150 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vargatef 100 mg cápsulas moles

Cada cápsula mole contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém 1,2 mg de lecitina de soja.

Vargatef 150 mg cápsulas moles

Cada cápsula mole contém 150 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém 1,8 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole (cápsula).

Vargatef 100 mg cápsulas moles

Cápsulas (aprox. 16 mm x 6 mm) de gelatina mole, de cor de pêssego, opacas, oblongas, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “100” num dos lados.

Vargatef 150 mg cápsulas moles

Cápsulas (aprox. 18 mm x 7 mm) de gelatina mole, de cor castanha, opacas, oblongas, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “150” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vargatef é indicado em associação com docetaxel para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou localmente recorrente, com histologia tumoral de adenocarcinoma, após quimioterapia de primeira linha.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Vargatef deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêutica antitumoral.

Posologia

A dose recomendada de nintedanib é de 200 mg duas vezes por dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos dias 2 a 21 de um ciclo padrão de 21 dias de tratamento com docetaxel.

Vargatef não pode ser tomado no mesmo dia da administração de quimioterapia com docetaxel (= dia 1).

Caso seja omitida uma dose de nintedanib, a administração deve ser retomada na próxima toma marcada, com a dose recomendada. As doses individuais diárias de nintedanib não devem ser

aumentadas, para além da dose recomendada, para compensar doses que não foram tomadas. Não deve ser excedida a dose diária máxima recomendada de 400 mg.

Os doentes podem continuar a terapêutica com nintedanib após a interrupção de docetaxel enquanto se observar um benefício clínico, ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Para se informar sobre posologia, modos de administração e modificações da dose de docetaxel, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento correspondente.

Ajustes de dose

Como medida inicial para o controlo das reações adversas (ver Tabelas 1 e 2), o tratamento com nintedanib deve ser temporariamente interrompido até que a reação adversa específica se tenha resolvido até níveis que permitam a continuação da terapêutica (até grau 1 ou valor basal).

O tratamento com nintedanib pode ser retomado com uma dose reduzida. São recomendados ajustes de dose de 100 mg por dia (ou seja, uma redução de 50 mg por dosagem) com base na segurança e tolerância individuais, tal como descrito na Tabela 1 e na Tabela 2.

Em caso de persistência adicional da(s) reação(ões) adversa(s), ou seja, se um doente não tolerar 100 mg duas vezes por dia, o tratamento com Vargatef deverá ser permanentemente interrompido. Em caso de aumentos específicos dos valores da aspartato aminotransferase (AST) / alanina aminotransferase (ALT) para $> 3 \times$ o limite superior do normal (LSN) conjuntamente com um aumento da bilirrubina total para $\geq 2 \times$ LSN e da fosfatase alcalina (FA) para $< 2 \times$ LSN; (ver Tabela 2), o tratamento com Vargatef deve ser interrompido. A menos que tenha sido estabelecida uma causa alternativa, Vargatef deverá ser permanentemente descontinuado (ver também a secção 4.4).

Tabela 1: Ajustes de dose recomendados para Vargatef (nintedanib) em caso de diarreia, vômitos e outras reações adversas não hematológicas ou hematológicas

Reação Adversa CTCAE*	Ajuste de dose
Diarreia \geq grau 2 durante mais de 7 dias consecutivos apesar de tratamento com antidiarreicos OU Diarreia \geq grau 3 apesar de tratamento com antidiarreicos	Após a interrupção do tratamento e recuperação até grau 1 ou valor basal, redução de dose de 200 mg duas vezes por dia para 150 mg duas vezes por dia e - caso se considere necessária uma 2. ^a redução de dose - de 150 mg duas vezes por dia para 100 mg duas vezes por dia.
Vômitos \geq grau 2 E/OU Náuseas \geq grau 3 apesar de tratamento antiemético	
Outras reações adversas não-hematológicas ou hematológicas \geq grau 3	

* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Critérios Comuns de Terminologia para Acontecimentos Adversos)

Tabela 2: Ajustes de dose recomendados para Vargatef (nintedanib) em caso de aumentos da AST e/ou ALT e da bilirrubina.

Aumentos da AST/ALT e bilirrubina	Ajuste de dose
<p>Aumento dos valores da AST e/ou ALT para > 2,5 x LSN conjuntamente com um aumento da bilirrubina total para $\geq 1,5$ x LSN</p> <p>OU</p> <p>Aumento dos valores da AST e/ou ALT para > 5 x LSN</p>	<p>Após a interrupção do tratamento e recuperação de valores das transaminases até $\leq 2,5$ x LSN em conjunto com bilirrubina normal, redução de dose de 200 mg duas vezes por dia para 150 mg duas vezes por dia e - caso seja considerada necessária uma 2.^a redução de dose - de 150 mg duas vezes por dia para 100 mg duas vezes por dia.</p>
<p>Aumento dos valores da AST e/ou ALT para > 3 x LSN conjuntamente com um aumento da bilirrubina total ≥ 2 x LSN e FA < 2 x LSN</p>	<p>A menos que tenha sido estabelecida uma causa alternativa, Vargatef deverá ser permanentemente descontinuado.</p>

AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase;
FA: Fosfatase alcalina; LSN: Limite superior do normal.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vargatef em crianças com idade entre 0 e 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não foram observadas diferenças gerais de segurança e eficácia em doentes idosos.

No ensaio principal 1199.13, 85 doentes (12,9% dos doentes com histologia de adenocarcinoma) tinham idade ≥ 70 anos (idade mediana: 72 anos, intervalo: 70-80 anos) (ver secção 5.1).

Não é necessário qualquer ajuste da dose inicial em doentes idosos (ver secção 5.2).

Raça e peso corporal

Com base em análises de farmacocinética (FC) da população, não são necessários, *a priori*, ajustes da dose de Vargatef (ver secção 5.2). Os dados de segurança para doentes negros e afroamericanos são limitados.

Compromisso renal

Menos de 1% de uma dose única de nintedanib é excretada através dos rins (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A segurança, eficácia e farmacocinética de nintedanib não foram estudadas em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Nintedanib é predominantemente eliminado por excreção biliar/fecal (> 90%). A exposição é superior em doentes com compromisso hepático (Child Pugh A, Child Pugh B; ver secção 5.2). Com base em dados clínicos, não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A). Os dados de segurança limitados disponíveis sobre 9 doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) são insuficientes para caracterizar esta população. A segurança, eficácia e farmacocinética de nintedanib não foram investigadas em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C). Não é recomendado o tratamento com Vargatef em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) e grave (Child Pugh C) (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

As cápsulas de Vargatef têm de ser tomadas por via oral, de preferência com alimentos, engolidas inteiras com água, e não podem ser mastigadas. A cápsula não deve ser aberta nem esmagada (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doenças gastrointestinais

A diarreia foi a reação adversa gastrointestinal mais frequentemente notificada e surgiu em estreita relação temporal com a administração de docetaxel (ver secção 4.8). No ensaio clínico LUME-Lung 1 (ver secção 5.1), a maioria dos doentes teve diarreia ligeira a moderada.

No período pós-comercialização foram notificados casos graves de diarreia com nintedanib que resultaram em desidratação e perturbações eletrolíticas. A diarreia deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, por exemplo loperamida, e pode requerer a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapêutica com Vargatef (ver secção 4.2).

Náuseas e vômitos, essencialmente de gravidade ligeira a moderada, foram reações adversas frequentemente notificadas (ver secção 4.8). Além de tratamento de suporte adequado, pode ser necessária a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapêutica com Vargatef (ver secção 4.2). O tratamento de suporte para as náuseas e vômitos pode incluir medicamentos com propriedades antieméticas, p. ex. glucocorticoides, anti-histamínicos ou antagonistas do recetor 5-HT₃ e hidratação adequada.

Em caso de desidratação, é necessária a administração de líquidos e eletrólitos. Os níveis plasmáticos de eletrólitos devem ser monitorizados caso ocorram acontecimentos adversos gastrointestinais relevantes. Pode ser necessária a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapêutica com Vargatef (ver secção 4.2).

Neutropenia e sepsis

Foi observada uma maior frequência de neutropenia \geq grau 3 CTCAE em doentes tratados com Vargatef em associação com docetaxel comparativamente aos doentes tratados apenas com docetaxel. Foram observadas complicações subsequentes, tais como sepsis ou neutropenia febril (incluindo casos fatais).

O hemograma deve ser monitorizado durante a terapêutica, em especial durante o tratamento em associação com docetaxel. A monitorização frequente do hemograma completo deve ser efetuada no início de cada ciclo de tratamento e perto do nadir para os doentes a receberem tratamento com nintedanib em associação com docetaxel, e por indicação clínica após a administração do último ciclo de associação.

Função hepática

Com base no aumento da exposição, o risco de ocorrência de acontecimentos adversos pode ser mais elevado em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A; ver secções 4.2 e 5.2). Existem dados limitados de segurança relativamente a 9 doentes com carcinoma hepatocelular e compromisso hepático moderado com a classificação Child Pugh B. Embora não tenham sido notificadas observações de segurança inesperadas nestes doentes, os dados são insuficientes para confirmar a recomendação de tratar os doentes com compromisso hepático moderado. A eficácia de nintedanib não foi ainda investigada em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B). A segurança, eficácia e farmacocinética de nintedanib não foram estudadas em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C). O tratamento com Vargatef não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.2).

Foram observados casos de lesão hepática induzida por fármacos com o tratamento com nintedanib, incluindo lesão hepática grave com um desfecho fatal. Os aumentos das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gama-glutamilttransferase (GGT)) e da bilirrubina foram reversíveis com a redução ou interrupção da dose, na maioria dos casos.

Os níveis de transaminases, FA e bilirrubina devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento de associação com Vargatef e docetaxel. Os valores devem ser monitorizados quando clinicamente indicado ou de forma periódica durante o tratamento; ou seja, na fase de associação com docetaxel no início de cada ciclo de tratamento e mensalmente caso o Vargatef seja continuado em monoterapia após a interrupção do docetaxel.

Se forem verificados aumentos relevantes das enzimas hepáticas, pode ser necessária a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapêutica com Vargatef (ver secção 4.2). Devem ser investigadas causas alternativas para o aumento das enzimas hepáticas e devem ser tomadas as medidas adequadas, conforme necessário. Em caso de alterações específicas nos valores hepáticos (AST/ALT > 3 x LSN; bilirrubina total \geq 2 x LSN e FA < 2 x LSN), o tratamento com Vargatef deve ser interrompido. A menos que tenha sido estabelecida uma causa alternativa, Vargatef deverá ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

Os doentes com baixo peso corporal (< 65 kg), asiáticos e do sexo feminino apresentam um maior risco de elevação das enzimas hepáticas. A exposição ao nintedanib aumentou linearmente com a idade do doente, o que pode resultar também num risco acrescido de desenvolver aumentos das enzimas hepáticas (ver secção 5.2). É recomendada a monitorização rigorosa dos doentes com estes fatores de risco.

Função renal

Foram notificados casos de compromisso/insuficiência renal, alguns com desfecho fatal, com a utilização de nintedanib (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados durante a terapêutica com nintedanib, prestando especial atenção aos doentes que apresentam fatores de risco para compromisso/insuficiência renal. No caso de compromisso/insuficiência renal, deve considerar-se o ajuste da terapêutica (ver secção 4.2 Ajustes de dose).

Hemorragia

A inibição da VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. No ensaio clínico (LUME-Lung 1; ver secção 5.1) com Vargatef, a frequência de hemorragias em ambos os grupos de tratamento foi semelhante (ver secção 4.8). A epistaxe ligeira a moderada representou o acontecimento hemorrágico mais frequente. A maioria dos acontecimentos hemorrágicos fatais esteve associada a tumores. Não se verificaram desequilíbrios nas hemorragias respiratórias ou fatais, nem foram notificadas hemorragias intracerebrais.

Doentes com hemorragias pulmonares recentes (> 2,5 ml de sangue vermelho), bem como doentes com tumores localizados centralmente com evidências radiográficas de invasão local de vasos sanguíneos major ou evidências radiográficas de tumores necróticos ou cavitários, foram excluídos dos ensaios clínicos. Assim, não é recomendado tratar estes doentes com Vargatef.

Foram notificados casos de hemorragia grave e não grave, alguns dos quais fatais, no período pós-comercialização, incluindo doentes com ou sem terapêutica anticoagulante ou outros medicamentos que pudessem causar hemorragia (para consultar os dados dos ensaios clínicos, ver também “Terapêutica anticoagulante” abaixo). Em caso de hemorragia, deve considerar-se o ajuste, interrupção ou descontinuação da dose com base na avaliação clínica (ver secção 4.2). Os casos de hemorragia relatados no período pós-comercialização incluem, entre outros, os sistemas gastrointestinal, respiratório e sistema nervoso central, sendo o mais frequentemente relatado o respiratório.

Terapêutica anticoagulante

Não existem dados disponíveis de ensaios clínicos para doentes com predisposição hereditária para hemorragias ou para doentes a receber uma dose completa de tratamento anticoagulante antes de iniciarem o tratamento com Vargatef (para consultar a experiência pós-comercialização, ver “Hemorragia” acima). Nos doentes em terapêutica crónica de baixa dosagem com heparinas de baixo peso molecular ou ácido acetilsalicílico, não foi observado qualquer aumento da frequência de hemorragia. Os doentes que tiveram acontecimentos tromboembólicos durante o tratamento e que

necessitaram de tratamento anticoagulante puderam continuar o Vargatef, não tendo demonstrado uma frequência aumentada de acontecimentos hemorrágicos. Os doentes que tomam medicamentos anticoagulantes concomitantes, tais como varfarina ou fenprocumon devem ser monitorizados regularmente para detetar alterações no tempo de protrombina, Razão Normalizada Internacional (INR) e episódios clínicos de hemorragia.

Metástases cerebrais

Metástases cerebrais estáveis

Não se observou qualquer aumento da frequência de hemorragia cerebral, em doentes com metástases cerebrais previamente tratadas de forma adequada e estáveis por ≥ 4 semanas antes do início do tratamento com Vargatef. Contudo, estes doentes devem ser rigorosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemorragia cerebral.

Metástases cerebrais ativas

Os doentes com metástases cerebrais ativas foram excluídos dos ensaios clínicos e não são recomendados para tratamento com Vargatef.

Tromboembolismo venoso

Os doentes tratados com Vargatef têm um risco aumentado de tromboembolismo venoso, incluindo embolismo pulmonar e trombose venosa profunda. Os doentes devem ser rigorosamente monitorizados quanto a acontecimentos de tromboembolismo. Recomenda-se especial precaução em doentes com fatores de risco adicionais para acontecimentos tromboembólicos. Vargatef deve ser descontinuado em doentes com reações tromboembólicas venosas com risco para a vida.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

A frequência de acontecimentos tromboembólicos arteriais foi comparável entre os dois braços de tratamento no ensaio, de fase 3, 1199.13 (LUME-Lung 1). Os doentes com um historial recente de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram excluídos deste ensaio. Contudo, foi observada uma frequência aumentada de acontecimentos tromboembólicos arteriais em doentes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) quando tratados com nintedanib em monoterapia. Deve ser tida precaução no tratamento de doentes com um risco cardiovascular aumentado, incluindo doença coronária conhecida. Deverá ser considerada a interrupção do tratamento nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia aguda do miocárdio.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Vargatef.

Perfurações gastrointestinais e colite isquémica

A frequência de perfuração gastrointestinal foi comparável entre os dois braços de tratamento no ensaio clínico. Contudo, com base no mecanismo de ação, os doentes tratados com Vargatef podem ter um risco aumentado de perfurações gastrointestinais. Foram notificados casos de perfurações gastrointestinais e colite isquémica, alguns com desfecho fatal, no período pós-comercialização de nintedanib. Deve ser tida especial precaução no tratamento de doentes com cirurgias abdominais anteriores ou com historial recente de perfuração de órgãos ocos. Assim, Vargatef deve apenas ser iniciado, pelo menos, 4 semanas após cirurgias major. A terapêutica com Vargatef deve ser descontinuada permanentemente nos doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal. Nos doentes que desenvolvem colite isquémica, Vargatef deve ser descontinuado e, excecionalmente, Vargatef pode ser reintroduzido após a resolução completa da colite isquémica e uma avaliação cuidadosa do estado do doente e de outros fatores de risco.

Proteinúria no intervalo nefrótico

Foram comunicados muito poucos casos de proteinúria no intervalo nefrótico na pós-comercialização. Os resultados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular, com ou sem trombos renais. Foi observada reversão dos sintomas após a descontinuação de Vargatef.

Deverá ser considerada a interrupção do tratamento nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de síndrome nefrótica.

Complicações com a cicatrização de feridas

Com base no mecanismo de ação, o nintedanib pode comprometer a cicatrização de feridas. Não foi observada qualquer frequência aumentada na cicatrização de feridas comprometida no ensaio clínico LUME-Lung 1. Não foram realizados ensaios dedicados a investigar o efeito de nintedanib sobre a cicatrização de feridas. Assim, o tratamento com Vargatef deverá apenas ser iniciado ou - em caso de interrupção perioperatória - retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

Efeito sobre o intervalo QT

Não foi observado qualquer prolongamento do intervalo QT com o nintedanib no programa de ensaios clínicos (ver secção 5.1).

Uma vez que se sabe que vários outros inibidores da tirosina cinase exercem um efeito sobre o intervalo QT, devem ser tomadas precauções quando nintedanib for administrado a doentes que possam desenvolver prolongamento do intervalo QTc.

Reação alérgica

Sabe-se que os produtos alimentares à base de soja podem causar reações alérgicas, incluindo anafilaxia grave em pessoas com alergia à soja. Os doentes com alergia conhecida à proteína de amendoim têm um risco acrescido de sofrer reações graves com preparados de soja.

Populações especiais

No ensaio 1199.13 (LUME-Lung 1), ocorreu uma maior frequência de acontecimentos adversos graves (AAGs) nos doentes tratados com nintedanib e docetaxel com peso corporal inferior a 50 kg quando comparados com doentes com um peso ≥ 50 kg; contudo, o número de doentes com um peso corporal inferior a 50 kg foi reduzido. Assim, recomenda-se uma monitorização atenta nos doentes com peso < 50 kg.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Glicoproteína-P (P-gp)

Nintedanib é um substrato da gp-P (ver secção 5.2). A administração concomitante com o potente inibidor da gp-P, cetoconazol, aumentou a exposição ao nintedanib em 1,61 vezes, com base na AUC, e em 1,83 vezes com base na C_{max} , num estudo dedicado de interação medicamentosa. Num estudo de interação medicamentosa com o potente indutor da gp-P, rifampicina, a exposição ao nintedanib diminuiu para 50,3%, com base na AUC, e para 60,3%, com base na C_{max} , após administração concomitante com rifampicina, quando comparada com a administração de nintedanib isoladamente. Se administrados concomitantemente com nintedanib, os inibidores potentes da gp-P (p. ex., cetoconazol ou eritromicina) podem aumentar a exposição ao nintedanib. Nestes casos, os doentes devem ser rigorosamente monitorizados para verificar a tolerabilidade ao nintedanib. O controlo de reações adversas pode requerer a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapêutica com Vargatef (ver secção 4.2).

Os indutores potentes da gp-P (p. ex. rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João (hipericão)) podem diminuir a exposição ao nintedanib. A administração concomitante com nintedanib deve ser cuidadosamente ponderada.

Enzimas do Citocromo (CYP)

Apenas uma pequena parte da biotransformação do nintedanib é feita pelas vias do CYP. Nintedanib e os seus metabolitos, a fração ácido livre BIBF 1202 e o seu glucoronido BIBF 1202-glucoronido, não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos (ver secção 5.2). Assim, a probabilidade de interações medicamentosas com nintedanib com base no metabolismo do CYP é considerada baixa.

Administração concomitante com outros medicamentos

A administração concomitante de nintedanib com docetaxel (75 mg/m²) não alterou a farmacocinética de qualquer dos medicamentos numa extensão relevante.

A administração concomitante de nintedanib com contraceptivos hormonais orais não alterou de forma relevante a farmacocinética dos contraceptivos hormonais orais (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção

Nintedanib pode causar danos fetais no ser humano (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com Vargatef e a utilizarem métodos contraceptivos altamente eficazes no início, durante o tratamento e pelo menos 3 meses depois da última dose de Vargatef. Nintedanib não afeta de forma relevante a exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel (ver secção 5.2). A eficácia dos contraceptivos hormonais orais pode ser comprometida por vômitos e/ou diarreia ou outras situações que possam afetar a absorção. As mulheres que estejam a tomar contraceptivos hormonais orais e que apresentem estas condições devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo alternativo que seja altamente eficaz.

Gravidez

Não existem informações acerca da utilização de Vargatef em mulheres grávidas, embora estudos pré-clínicos em animais tenham demonstrado toxicidade reprodutiva para esta substância ativa (ver secção 5.3). Uma vez que nintedanib também poderá causar danos fetais no ser humano, não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica requiera o tratamento. Devem ser feitos testes de gravidez, pelo menos, antes do tratamento com Vargatef.

As doentes devem ser aconselhadas a notificar o seu médico ou farmacêutico caso engravidem durante o tratamento com Vargatef.

Caso a doente engravide enquanto estiver a receber Vargatef, deve ser informada do potencial perigo para o feto. Deve ser ponderada a cessação do tratamento com Vargatef.

Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de nintedanib e dos seus metabolitos no leite humano. Estudos pré-clínicos demonstraram que pequenas quantidades de nintedanib e dos seus metabolitos ($\leq 0,5\%$ da dose administrada) foram secretadas para o leite de ratos-fêmea lactantes. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança amamentada. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Vargatef.

Fertilidade

Com base nas investigações pré-clínicas, não existem evidências de compromisso para a fertilidade masculina (ver secção 5.3). Não existem dados em humanos ou animais disponíveis acerca dos efeitos potenciais de nintedanib sobre a fertilidade feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vargatef sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a serem cautelosos quando conduzirem veículos ou utilizarem máquinas durante o tratamento com Vargatef.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança fornecidos nas secções abaixo são baseados no ensaio clínico principal, 1119.13, de fase 3, global, com dupla ocultação, aleatorizado, (LUME-Lung 1), que comparou o tratamento com nintedanib e docetaxel contra placebo e docetaxel em doentes com CPNPC localmente

avanzado, metastático ou recorrente, após quimioterapia de primeira linha e com base nos dados observados durante o período de pós-comercialização. As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentemente notificadas especificamente para nintedanib foram diarreia, valores aumentados de enzimas hepáticas (ALT e AST) e vômitos. A Tabela 3 fornece um resumo das reações adversas por Classe de Sistemas de Órgãos (CSO). Para saber como controlar determinadas reações adversas, ver seção 4.4. A informação acerca de determinadas reações adversas observadas no ensaio clínico LUME-Lung 1 está descrita abaixo.

Tabela de reações adversas

A Tabela 3 resume as frequências das reações adversas medicamentosas que foram notificadas no ensaio principal LUME-Lung 1, em doentes com CPNPC com histologia tumoral de adenocarcinoma (n=320) ou no período de pós-comercialização. São utilizados os seguintes termos para categorizar as RAMs de acordo com a sua frequência: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) ou desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela3: Resumo das RAMs por categoria de frequência

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequente (≥ 1/10)	Frequente (≥ 1/100 < 1/10)	Pouco frequente (≥ 1/1.000 < 1/100)	Desconhecido
Infeções e Infestações		Neutropenia febril, Abscessos, Sepsis		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia (inclui neutropenia febril)	Trombocitopenia		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído, Desequilíbrio eletrolítico	Desidratação Diminuição de peso		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica:	Cefaleia ¹⁾		
Cardiopatias			Enfarte do miocárdio (ver secção 4.4)	
Vasculopatias	Hemorragia ¹⁾ (ver secção 4.4)	Tromboembolismo venoso ³⁾ , Hipertensão		Aneurismas e dissecções das artérias
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Vômito, Náuseas, Dor abdominal		Perfuração ¹⁾ Pancreatite ²⁾	Colite
Afeções hepatobiliares	Alanina aminotransferas e (ALT) aumentada, Aspartato aminotransferas e (AST) aumentada, Fosfatase alcalina (FA) no sangue aumentada	Hiperbilirrubinemia, Gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada	Lesão hepática induzida por fármacos	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Mucosite (incluindo estomatite), Erupção cutânea, Alopecia ¹⁾	Prurido		
Doenças renais e urinárias		Proteinúria ¹⁾	Insuficiência renal (ver secção 4.4)	

¹⁾ Nos ensaios clínicos a frequência não esteve aumentada em doentes tratados com nintedanib e docetaxel quando comparada com placebo e docetaxel.

²⁾ Foram comunicados acontecimentos de pancreatite em doentes a tomar nintedanib para o tratamento da FPI e do CPNPC. A maioria destes acontecimentos foram notificados em doentes na indicação da FPI.

3) Foram comunicados casos de embolismo pulmonar

Descrição de determinadas reações adversas

Diarreia

Ocorreu diarreia em 43,4% (\geq grau 3: 6,3%) dos doentes com adenocarcinoma no braço de nintedanib. A maioria das reações adversas surgiu em estreita relação temporal com a administração de docetaxel. A maioria dos doentes recuperou da diarreia após interrupção do tratamento, terapêutica antidiarreica e redução da dose de nintedanib.

Para saber as medidas recomendadas e ajustes posológicos em caso de diarreia, ver as secções 4.4 e 4.2, respetivamente.

Aumento das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia

Ocorreram reações adversas relacionadas com o fígado em 42,8% dos doentes tratados com nintedanib. Aproximadamente um terço desses doentes teve reações adversas relacionadas com o fígado de gravidade \geq grau 3. Nos doentes com parâmetros hepáticos aumentados, a utilização do esquema estabelecido de redução gradual da dose foi a medida apropriada e a interrupção do tratamento apenas foi necessária em 2,2% dos doentes. Na maioria dos doentes, os aumentos dos parâmetros hepáticos foram reversíveis.

Para obter informação acerca de populações especiais, medidas recomendadas e ajustes posológicos em caso de aumento das enzimas hepáticas e da bilirrubina, ver as secções 4.4 e 4.2, respetivamente.

Neutropenia, neutropenia febril e sepsis

A sepsis e a neutropenia febril foram notificadas como complicações subseqüentes de neutropenia. As frequências de sepsis (1,3%) e neutropenia febril (7,5%) estiveram aumentadas no tratamento com nintedanib quando comparadas com o braço placebo. É importante que o hemograma dos doentes seja monitorizado durante a terapêutica, em especial durante o tratamento em associação com docetaxel (ver secção 4.4).

Hemorragia

Foram notificados casos de hemorragia grave e não grave, alguns dos quais fatais, no período pós-comercialização, incluindo doentes com ou sem terapêutica anticoagulante ou outros medicamentos que pudessem causar hemorragia. Os casos de hemorragia relatados no período pós-comercialização incluem, entre outros, os sistemas gastrointestinal, respiratório e sistema nervoso central, sendo o mais frequentemente relatado o respiratório (ver também secção 4.4).

Perfuração

Tal como esperado, devido ao seu mecanismo de ação, pode ocorrer perfuração em doentes tratados com nintedanib. Contudo, a frequência de doentes com perfuração gastrointestinal foi baixa.

Neuropatia periférica

Sabe-se também que a neuropatia periférica ocorre com o tratamento com docetaxel. A neuropatia periférica foi notificada em 16,5% dos doentes no braço placebo e em 19,1% dos doentes no braço nintedanib.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto específico ou tratamento para a sobredosagem com nintedanib. A dose única mais elevada administrada nos estudos de fase I foi de 450 mg uma vez por dia. Para além disso, 2 doentes

tiveram uma sobredosagem máxima de 600 mg duas vezes por dia (b.i.d.), até oito dias. Os acontecimentos adversos observados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de nintedanib, ou seja, enzimas hepáticas aumentadas e sintomas gastrointestinais. Ambos os doentes recuperaram destas reações adversas. Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser interrompido e devem ser iniciadas medidas gerais de suporte, conforme for apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores das proteínas cinase, código ATC: L01EX09.

Mecanismo de ação

Nintedanib é um inibidor triplo da angiocinase que bloqueia a atividade da cinase nos recetores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR 1-3), nos recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α e β) e nos recetores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR 1-3). Nintedanib liga-se competitivamente ao local de ligação da adenosina trifosfato (ATP) nestes recetores e bloqueia o envio de sinais intracelulares, que é crucial para a proliferação e sobrevivência de células endoteliais e perivasculares (pericitos e células de músculo liso vascular). Para além da proteína tirosina cinase semelhante à Fms (Flt)-3, a proteína tirosina cinase específica dos linfócitos (Lck) e a proteína tirosina cinase proto-oncogene Src (Src) são também inibidas.

Efeitos farmacodinâmicos

A angiogénese tumoral é uma característica essencial que contribui para o crescimento tumoral, progressão e formação de metástases, sendo predominantemente desencadeada pela libertação de fatores pró-angiogénicos secretados pelas células tumorais (ou seja, VEGF e bFGF), para atrair células endoteliais e perivasculares do hospedeiro, facilitando o aporte de oxigénio e de nutrientes através do seu sistema vascular. Em modelos pré-clínicos de doença, o nintedanib, como agente único, interferiu de forma eficaz com a formação e manutenção do sistema vascular do tumor, resultando na inibição do crescimento do tumor e estase tumoral. Em especial, o tratamento de xenotransplantes tumorais com nintedanib levou a uma redução rápida da densidade microvascular do tumor, da cobertura de vasos sanguíneos por pericitos e da perfusão tumoral.

Medições por ressonância magnética com contraste dinâmico (DCE-MRI) demonstraram um efeito antiangiogénico do nintedanib no ser humano. Não foi claramente dependente da dose, embora a maioria das respostas tenha sido observada a doses ≥ 200 mg. A regressão logística revelou uma associação estatisticamente significativa do efeito antiangiogénico à exposição a nintedanib. Foram observados efeitos na DCE-MRI 24 a 48 h após a primeira toma do medicamento e estes mantiveram-se ou aumentaram após tratamento contínuo ao longo de várias semanas. Não foi encontrada qualquer correlação entre a resposta na DCE-MRI e a subsequente redução clinicamente significativa no tamanho da lesão-alvo, embora a resposta na DCE-MRI estivesse associada à estabilização da doença.

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia no ensaio clínico principal de fase 3 LUME-Lung 1

A eficácia e segurança de Vargatef foram investigadas em 1.314 doentes adultos com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente, após quimioterapia de primeira linha. “Localmente recorrente” foi definido como uma recorrência local do tumor sem metástases aquando da inclusão no ensaio. O ensaio clínico incluiu 658 doentes (50,1%) com adenocarcinoma, 555 doentes (42,2%) com carcinoma das células escamosas e 101 doentes (7,7%) com outras histologias tumorais.

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber nintedanib 200 mg por via oral, duas vezes por dia, em associação com 75 mg/m² de docetaxel intravenoso a cada 21 dias (n = 655) ou placebo por via oral, duas vezes por dia, em associação com 75 mg/m² de docetaxel a cada 21 dias (n = 659). A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

(0 versus 1), pré-tratamento com bevacizumab (sim versus não), metástases cerebrais (sim versus não) e histologia tumoral (histologia tumoral escamosa versus não escamosa).

As características dos doentes foram equilibradas entre os grupos de tratamento na população global e nos subgrupos de acordo com a histologia. Na população global, 72,7% dos doentes eram do sexo masculino. A maioria dos doentes era não-asiática (81,6%), a idade mediana era de 60,0 anos, o valor basal do estado de desempenho ECOG era de 0 (28,6%) ou 1 (71,3%); um doente tinha um valor basal do estado de desempenho ECOG de 2. Cinco vírgula oito por cento (5,8%) dos doentes tinham metástases cerebrais estáveis aquando da inclusão no ensaio e 3,8% tinham tido tratamento prévio com bevacizumab.

O estadió da doença foi determinado no momento do diagnóstico, utilizando a Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) Edição 6 ou Edição 7. Na população global, 16,0% dos doentes tinham estadió de doença < IIIB/IV, 22,4% tinham estadió de doença IIIB e 61,6% apresentavam um estadió da doença IV. 9,2% dos doentes entraram no ensaio com estadió de doença localmente recorrente tal como avaliado no valor basal. Nos doentes com tumores com histologia de adenocarcinoma, 15,8% apresentavam um estadió da doença < IIIB/IV, 15,2% apresentavam um estadió da doença IIIB e 69,0% apresentavam um estadió da doença IV. 5,8% dos doentes com adenocarcinoma entraram no ensaio com estadió de doença localmente recorrente tal como avaliado no valor basal.

O parâmetro primário de avaliação foi a sobrevida livre de progressão (PFS) tal como avaliada por uma comissão de revisão independente (IRC) baseada na população com intenção de tratar (ITT) e testada por histologia. A sobrevida global (OS) foi o parâmetro secundário mais importante. Outras medidas da eficácia incluíram a resposta objetiva, o controlo da doença, alterações nas dimensões do tumor e qualidade de vida relacionada com a saúde.

A adição de nintedanib a docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 21% para a população global (razão de risco (HR) 0,79; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,68 - 0,92; $p = 0,0019$) tal como determinado pela Comissão de Revisão Independente. Este resultado foi confirmado na análise de seguimento da PFS (HR 0,85; IC 95%: 0,75-0,96; $p = 0,0070$), que incluiu todos os acontecimentos recolhidos à data da análise final da OS. A análise à sobrevivência global na população global não atingiu significância estatística (HR 0,94; IC 95%: 0,83-1,05).

É de notar que as análises pré-planeadas de acordo com a situação histológica demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na SG entre os grupos de tratamento apenas na população com adenocarcinoma (Tabela 4).

Conforme é demonstrado na Tabela 4, a adição de nintedanib a docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 23% para a população com adenocarcinoma (HR 0,77; IC 95%: 0,62-0,96). Em linha com estas observações, os parâmetros de avaliação do ensaio relacionados, tais como controlo da doença e alterações nas dimensões do tumor, mostraram melhorias significativas.

Tabela 4: Resultados de eficácia no ensaio LUME-Lung 1 para doentes com histologia tumoral de adenocarcinoma

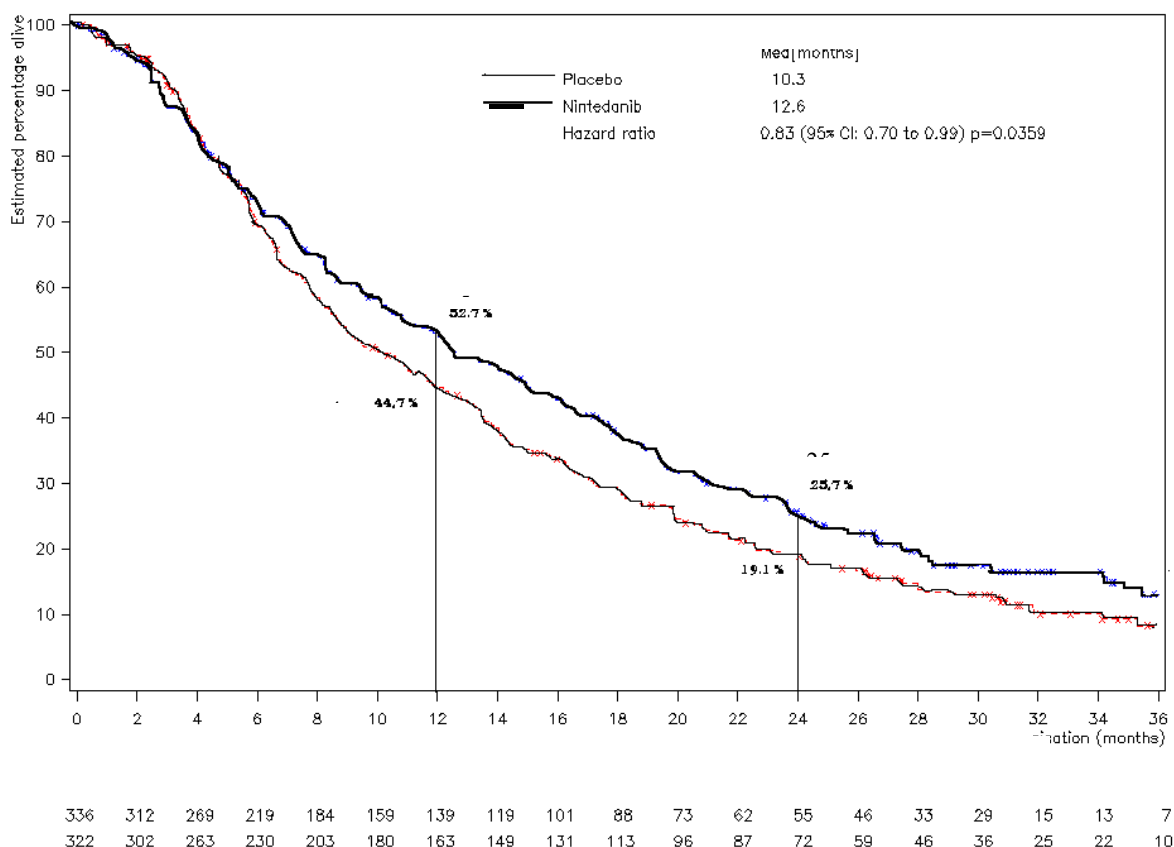
	Vargatef + Docetaxel	Placebo + Docetaxel
Sobrevida livre de progressão (SLP)* - análise primária		
Doentes, n	277	285
Número de óbitos ou de progressões, n(%)	152 (54,9)	180 (63,2)
SLP mediana [meses]	4,0	2,8
HR (IC 95%)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor de p do teste Log-Rank estratificado**	0,0193	
Sobrevida livre de progressão (SLP) *** - análise de seguimento		
Doentes, n	322	336
Número de óbitos ou de progressões, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
PFS Mediana [meses]	4,2	2,8
HR (IC 95%)	0,84 (0,71; 1,00)	
Valor de p do teste Log-Rank estratificado**	0,0485	
Controlo da doença [%]	60,2	44,0
Odds ratio (IC 95%) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
valor de p ⁺	< 0,0001	
Resposta objetiva [%]	4,7	3,6
Odds ratio (IC 95%) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
valor de p ⁺	0,4770	
Redução do tumor [%]*	-7,76	-0,97
valor de p ^o	0,0002	
Sobrevida Global (SG) ***		
Doentes, n	322	336
Número de óbitos, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
SG Mediana [meses]	12,6	10,3
HR (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,99)	
Valor de p do teste Log-Rank estratificado*	0,0359	

HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança

- * Análise de SLP levada a cabo quando 713 acontecimentos de SLP tinham sido observados com base na avaliação do CRI na população global de IDT (332 acontecimentos em doentes com adenocarcinoma).
- ** Estratificado pelo ED ECOG basal (0 versus 1), metástases cerebrais no valor basal (sim versus não) e tratamento prévio com bevacizumab (sim versus não).
- *** Análise da SG e análise de acompanhamento à SLP levada a cabo quando foram observados 1.121 casos de óbito na população global de IDT (535 acontecimentos em doentes com adenocarcinoma).
- + O Odds ratio e valor de p foram obtidos a partir de um modelo de regressão logística ajustado em função do valor basal da Escala de Desempenho ECOG (0 versus 1).
- o Média ajustada da melhor % de alteração face ao valor basal e valor de p gerada a partir de um modelo de ANOVA ajustado em função do valor basal da ED ECOG (0 versus 1), metástases cerebrais no valor basal (sim versus não) e tratamento prévio com bevacizumab (sim versus não).

Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa da SG favorecendo o tratamento com nintedanib e docetaxel em doentes com adenocarcinoma, com uma redução de 17% no risco de morte (HR 0,83, p = 0,0359) e uma melhoria mediana na SG de 2,3 meses (10,3 versus 12,6 meses, Figura 1).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida global de doentes com histologia tumoral de adenocarcinoma por grupo de tratamento no ensaio LUME-Lung 1



Foi realizada uma avaliação pré-especificada na população de doentes com adenocarcinoma, que se considerava terem sido incluídos no ensaio com um prognóstico de tratamento particularmente fraco, nomeadamente, doentes que progrediram durante ou pouco tempo após a terapêutica de primeira linha antes da inclusão no ensaio. Esta população incluiu os doentes com adenocarcinoma identificado no valor basal como tendo progredido e que foram incluídos no ensaio a menos de 9 meses desde o início da sua terapêutica de primeira linha. O tratamento destes doentes com nintedanib em associação com docetaxel reduziu o risco de morte em 25%, quando comparado com placebo e docetaxel (HR 0,75; IC 95% : 0,60 - 0,92; p = 0,0073). A OS mediana melhorou em 3 meses (nintedanib: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses). Numa análise post-hoc em doentes com adenocarcinoma que progrediram e que foram incluídos no ensaio ≥ 9 meses desde o início da sua terapêutica de primeira linha, a diferença não atingiu significância estatística (HR para a SG: 0,89, IC 95% 0,66-1,19).

A proporção de doentes com adenocarcinoma com estado < IIB/IV aquando do diagnóstico foi reduzida e equilibrada entre os grupos de tratamento (placebo: 54 doentes (16,1%); nintedanib: 50 doentes (15,5%)). O HR para estes doentes quanto à SLP e SG foi de 1,24 (IC 95%: 0,68, 2,28) e 1,09 (IC 95%: 0,70, 1,70), respetivamente. Contudo, o tamanho da amostra foi reduzido, não existiu interação significativa e o IC foi amplo e incluía o HR para a SG da população global com adenocarcinoma.

Qualidade de Vida

O tratamento com nintedanib não modificou de forma significativa o tempo decorrido até ao agravamento dos sintomas pré-especificados tosse, dispneia e dor, mas resultou num agravamento significativo na escala de sintomas de diarreia. Contudo, o benefício global do tratamento com nintedanib foi observado sem afetar negativamente a qualidade de vida autorrelatada.

Efeito sobre o intervalo QT

Foram registadas e analisadas as medições do QT/QTc de um ensaio dedicado que comparou a monoterapia com nintedanib face a monoterapia com sunitinib em doentes com carcinoma das células

renais. Neste ensaio, doses orais únicas de 200 mg de nintedanib, bem como doses orais múltiplas de 200 mg de nintedanib administradas duas vezes por dia, durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF. Contudo, não foi realizado qualquer estudo exaustivo do QT para nintedanib administrado em associação com docetaxel.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vargatef em todos os subgrupos da população pediátrica com cancro do pulmão de não-pequenas células (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Nintedanib atingiu as concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 2 a 4 horas após a administração oral, sob a forma de cápsula de gelatina mole, com alimentos (intervalo 0,5 - 8 horas). A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg foi de 4,69% (IC 90%: 3,615 - 6,078) em voluntários saudáveis. A absorção e a biodisponibilidade são diminuídas por efeitos de transportador e por um metabolismo de primeira passagem substancial. A exposição ao nintedanib aumentou de forma proporcional à dose no intervalo de doses de 50 mg – 450 mg uma vez por dia e de 150 mg – 300 mg duas vezes por dia. As concentrações plasmáticas no estado estacionário foram atingidas, no prazo máximo, de uma semana após administração da dose.

Após a ingestão de alimentos, a exposição ao nintedanib aumentou em aproximadamente 20% quando comparada com a administração em jejum (IC: 95,3 - 152,3%) e a absorção prolongou-se (t_{max} mediana em jejum: 2,00 horas; com alimentos: 3,98 h).

Num estudo *in vitro*, a mistura de uma pequena quantidade de puré de maçã ou de pudim de chocolate com as cápsulas de nintedanib durante 15 minutos não teve qualquer impacto na qualidade farmacêutica. Observou-se inchaço e deformação das cápsulas devido à absorção de água do invólucro da cápsula de gelatina resultante da exposição prolongada a alimentos moles. Por conseguinte, não se prevê que a ingestão das cápsulas com alimentos moles altere o efeito clínico quando tomadas imediatamente.

Distribuição

Nintedanib segue pelo menos uma cinética bifásica de disposição. Após perfusão intravenosa, foi observado um elevado volume de distribuição (V_{ss} : 1.050 L, 45,0% gCV).

A ligação de nintedanib a proteínas no plasma humano, *in vitro*, foi elevada, com uma fração ligada de 97,8%. A albumina sérica é considerada a principal proteína de ligação. Nintedanib é distribuído preferencialmente no plasma, com uma razão sangue/plasma de 0,869.

Biotransformação

A reação metabólica prevalente para o nintedanib é a clivagem hidrolítica por esterases, resultando na fração ácida livre BIBF 1202. A fração BIBF 1202 é subsequentemente glucoronizada em BIBF 1202 gluconorido pelas enzimas UGT, nomeadamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10. Apenas uma parte menor da biotransformação de nintedanib é composta pelas vias das CYP, sendo a CYP 3A4 a enzima predominantemente envolvida. Não se conseguiu detetar o principal metabolito dependente do CYP no plasma, no estudo ADME em seres humanos. *In vitro*, o metabolismo dependente do CYP totalizou cerca de 5% quando comparado com cerca de 25% por clivagem de ésteres.

Em experiências pré-clínicas *in vivo*, o BIBF 1202 não demonstrou eficácia, apesar da sua atividade nos recetores alvo da substância.

Eliminação

A depuração plasmática total após perfusão intravenosa foi elevada (CL: 1.390 ml/min, 28,8% gCV). A excreção urinária da substância ativa inalterada no prazo de 48 h foi cerca de 0,05% da dose (31,5% gCV) após administração oral e cerca de 1,4% da dose (24,2% gCV) após administração intravenosa; a depuração renal foi de 20 ml/min (32,6% gCV). A principal via de eliminação de radioatividade

relacionada com o fármaco após administração oral de [14C] nintedanib foi a via fecal/excreção biliar (93,4% da dose; 2,61% gCV).

A contribuição da excreção renal para a depuração total foi baixa (0,649% da dose; 26,3% gCV).

A recuperação global foi considerada completa (acima de 90%) no prazo de 4 dias após a dosagem. A semivida terminal de nintedanib variou entre 10 a 15 h (%gCV de aproximadamente 50%).

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética de nintedanib pode ser considerada linear no que diz respeito ao tempo (p. ex., dados de doses únicas podem ser extrapolados para dados de doses múltiplas). A acumulação após administrações múltiplas foi 1,04 vezes maior para a C_{max} e 1,38 vezes maior para a AUC_{τ} . As concentrações mínimas de nintedanib permaneceram estáveis durante mais de um ano.

Outras informações acerca de interações medicamentosas

Metabolismo

Não são esperadas interações medicamentosas entre o nintedanib e substratos do CYP, inibidores do CYP ou indutores do CYP, uma vez que o nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202-glucoronido não inibiram ou induziram enzimas do CYP em estudos pré-clínicos, nem o nintedanib foi metabolizado por enzimas CYP a um nível relevante.

Transporte

Nintedanib é um substrato da gp-P. Para o potencial de interação de nintedanib com este transportador, ver secção 4.5. Foi demonstrado que o nintedanib não é um substrato ou um inibidor da OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, ou MRP-2, *in vitro*. Nintedanib também não foi um substrato da BCRP. Apenas foi observado, *in vitro*, um fraco potencial inibitório da OCT-1, BCRP e gp-P, que se considera ser de reduzida relevância clínica. Aplica-se o mesmo quanto ao nintedanib ser um substrato da OCT-1.

Relação(ões) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)

Em análises farmacocinéticas exploratórias de acontecimentos adversos, uma maior exposição a nintedanib tendeu a estar associada a aumentos das enzimas hepáticas, mas não com acontecimentos adversos gastrointestinais.

Não foram realizadas análises de eficácia PK para os parâmetros de avaliação clínicos. A regressão logística revelou uma associação estatisticamente significativa entre a exposição a nintedanib e a resposta na DCE-MRI.

Análise farmacocinética populacional em populações especiais

As propriedades farmacocinéticas de nintedanib foram similares em voluntários saudáveis, doentes com cancro e doentes da população-alvo. A exposição ao nintedanib não foi influenciada pelo sexo (peso corporal corrigido), compromisso renal ligeiro e moderado (estimado pela depuração da creatinina), metástases hepáticas, escala de desempenho ECOG, consumo de álcool e genótipo da gp-P.

As análises PK da população indicaram efeitos moderados na exposição a nintedanib, que variam consoante a idade, o peso corporal e a etnia (ver abaixo). Com base na elevada variabilidade interindividual de exposição, observada no ensaio clínico LUME-Lung 1, estes efeitos não são considerados clinicamente relevantes. Contudo, é recomendada a monitorização rigorosa dos doentes com vários destes fatores de risco (ver secção 4.4).

Idade

A exposição ao nintedanib aumentou linearmente com a idade. A $AUC_{\tau,ss}$ diminuiu cerca de 16% num doente de 45 anos de idade (percentil 5) e aumentou cerca de 13% num doente de 76 anos (percentil 95), relativamente a um doente com a idade mediana de 62 anos. O intervalo de idades abrangido pela análise foi de 29 a 85 anos; aproximadamente 5% da população tinha mais de 75 anos de idade.

Peso corporal

Foi observada uma correlação inversa entre o peso corporal e a exposição a nintedanib. $AUC_{\tau,ss}$ aumentou cerca de 25% num doente com 50 kg (percentil 5) e diminuiu cerca de 19% num doente com 100 kg (percentil 95) relativamente a um doente com um peso mediano de 71,5 kg.

Raça

A média da exposição da população a nintedanib foi 33 - 50% superior em doentes chineses, de Taiwan e indianos e 16% superior em doentes japoneses, enquanto foi 16 - 22% inferior em doentes coreanos, quando comparados a caucasianos (peso corporal corrigido). Com base na elevada variabilidade interindividual de exposição, estes efeitos não são considerados clinicamente relevantes. Os dados de indivíduos negros foram muito limitados, mas no mesmo intervalo de valores que os dos caucasianos.

Compromisso hepático

Num ensaio dedicado de dose única, fase I, em comparação com indivíduos saudáveis, a exposição a nintedanib baseada na C_{max} e na AUC foi 2,2 vezes mais elevada nos voluntários com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A; IC 90% 1,3-3,7 para a C_{max} e 1,2-3,8 para a AUC, respetivamente). Em comparação com voluntários saudáveis, nos voluntários com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) a exposição foi 7,6 vezes mais elevada com base na C_{max} (IC 90% 4,4-13,2) e 8,7 vezes mais elevada (IC 90% 5,7-13,1) com base na AUC. Não foram estudados indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C).

Tratamento concomitante com contraceptivos hormonais orais

Num estudo dedicado à farmacocinética, as doentes do sexo feminino com DPI-ES (Doença Pulmonar Intersticial associada à Esclerose Sistémica) receberam uma dose única de uma combinação de 30 μ g de etinilestradiol e 150 μ g de levonorgestrel antes e depois de uma dose de 150 mg de nintedanib duas vezes por dia durante, pelo menos, 10 dias. As razões das médias geométricas ajustadas (intervalo de confiança (IC) 90%) foram de 117% (108% - 127%; C_{max}) e 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol e de 101% (90% - 113%; C_{max}) e 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respetivamente (n=15), o que sugere que a administração concomitante de nintedanib não tem um efeito relevante na exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Os estudos de toxicidade de dose única em ratos e murganhos indicaram um baixo potencial de toxicidade aguda para o nintedanib. Nos estudos de toxicologia de dose repetida em ratos, os efeitos adversos (p. ex., espessamento das placas epifisárias, lesões nos incisivos) estavam sobretudo relacionados com o mecanismo de ação (ou seja, inibição do VEGFR-2) do nintedanib. Estas alterações são conhecidas de outros inibidores do VEGFR-2 e podem ser consideradas efeitos da classe.

Observou-se diarreia e vômitos acompanhados por consumo reduzido de alimentos e perda de peso corporal nos estudos de toxicidade em não-roedores.

Não houve evidência de aumento das enzimas hepáticas em ratos, cães e macacos *Cynomolgus*. Foram apenas observados ligeiros aumentos das enzimas hepáticas em macacos Rhesus, que não se deveram a efeitos adversos graves, tais como diarreia.

Toxicidade reprodutiva

Um estudo da fertilidade masculina e desenvolvimento embrionário precoce até à implantação, em ratos, não relevou efeitos no aparelho reprodutor masculino e na fertilidade masculina.

Foi observada letalidade embriofetal e efeitos teratogénicos em ratos, a níveis de exposição inferiores à exposição no ser humano e à dose máxima recomendada no homem (DMRH) de 200 mg duas vezes por dia (b.i.d.). Foram ainda notados efeitos no desenvolvimento do esqueleto axial e no desenvolvimento das grandes artérias a níveis de exposição subterapêuticos.

Em coelhos, foi observada letalidade embrionária a uma exposição aproximadamente 8 vezes superior à DMRH. Foram observados efeitos teratogénicos nos arcos aórticos em associação com o coração e com o sistema urogenital a uma exposição 4 vezes superior à DMRH e no desenvolvimento embrionário do esqueleto axial a uma exposição 3 vezes superior à DMRH.

Em ratos, pequenas quantidades de nintedanib marcado radioativamente e/ou seus metabolitos foram excretadas para o leite ($\leq 0,5\%$ da dose administrada).

Os estudos de genotoxicidade não indicaram qualquer potencial mutagénico para nintedanib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Triglicéridos, de cadeia média

Massa estearínica

Lecitina de soja (E322)

Invólucro da cápsula

Gelatina

Glicerol (85%)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio contendo 10 cápsulas cada.

Vargatef 100 mg cápsulas moles

Apresentações: 60 ou 120 cápsulas , ou embalagem múltipla de 120 (2 x 60) cápsulas
(2 embalagens de 60 cápsulas cada, embrulhadas em película plástica) .

Vargatef 150 mg cápsulas moles

Apresentação: 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

No caso de entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, as mãos devem ser lavadas imediatamente com água abundante (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vargatef 100 mg cápsulas moles

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg cápsulas moles

EU/1/14/954/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de novembro de 2014

Data da última renovação: 26 de agosto de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (100 MG)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vargatef 100 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém soja. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 x 1 cápsula mole
120 x 1 cápsula mole

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM (100 MG - 60 CÁPSULAS PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA - SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém soja. Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 x 1 cápsula mole. Parte de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/954/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

REVESTIMENTO EXTERIOR (100 MG - EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 120 CÁPSULAS - CONTÉM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 120 (2 embalagens de 60 x 1) cápsulas moles.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/954/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vargatef 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (150 MG)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vargatef 150 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém soja. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 x 1 cápsula mole

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/954/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vargatef 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (100 MG)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas
nintedanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (150 MG)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vargatef 150 mg cápsulas
nintedanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vargatef 100 mg cápsulas moles nintedanib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vargatef e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vargatef
3. Como tomar Vargatef
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vargatef
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vargatef e para que é utilizado

Vargatef cápsulas contém a substância ativa nintedanib. Nintedanib bloqueia a atividade de um grupo de proteínas que está envolvido no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos de que as células cancerígenas necessitam para se abastecerem de nutrientes e oxigénio. Ao bloquear a atividade dessas proteínas, nintedanib pode ajudar a parar o crescimento e a disseminação do cancro.

Este medicamento é utilizado em associação com outro medicamento para o cancro (docetaxel) para tratar um cancro do pulmão denominado cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Destina-se a doentes adultos cujo CPNPC seja de um determinado tipo (“*adenocarcinoma*”) e que já tenham recebido um tratamento com outro medicamento para tratar este cancro, mas cujo tumor começou a crescer de novo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vargatef

Não tome Vargatef

- se tem alergia a nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento,

- se tem ou tiver tido problemas de fígado, se tem ou tiver tido problemas de hemorragia, especialmente hemorragia recente no pulmão
- se tem ou tiver tido problemas nos rins ou se tiver sido detetado um aumento da quantidade de proteína na sua urina
- se está a tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluido (tais como varfarina, fenprocumon, heparina ou ácido acetilsalicílico) para impedir a coagulação sanguínea. O tratamento com Vargatef pode levar a um maior risco de hemorragia
- caso tenha sido submetido recentemente a uma cirurgia ou planeie vir a ser operado. Nintedanib pode afetar a forma como as suas feridas cicatrizam. Assim, o tratamento com Vargatef será normalmente interrompido se tiver uma cirurgia. O seu médico irá decidir quando retomar o seu tratamento com este medicamento

- se tem cancro que se tenha espalhado para o cérebro
- se sofrer de hipertensão
- se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo

Com base nesta informação, o seu médico pode levar a cabo algumas análises ao sangue, por exemplo para verificar a sua função hepática e para determinar a velocidade de coagulação do seu sangue. O seu médico irá discutir os resultados dessas análises consigo e decidir se lhe pode ser administrado Vargatef.

Enquanto tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente,

- se tiver diarreia. O tratamento da diarreia aos primeiros sinais é importante (ver secção 4)
- se tiver vômitos ou se se sentir indisposto (náuseas)
- se tiver sintomas inexplicáveis tais como amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), urina escura ou castanha (cor de chá), dor na zona superior lateral direita do estômago (abdómen), sangramento ou formação de nódos negros com mais facilidade do que o normal, ou sensação de cansaço. Estes podem ser sintomas de problemas de fígado graves
- se tiver febre, arrepios, respiração acelerada ou batimento cardíaco acelerado. Estes poderão ser sinais de infeção ou infeção no sangue (sepsis) (ver secção 4)
- se sentir dor grave na área do estômago, febre, arrepios, mal-estar, vômitos ou rigidez ou inchaço abdominal, uma vez que estes podem ser sintomas de um furo na parede do estômago ou dos intestinos (“perfuração gastrointestinal”)
- se tiver uma combinação de alguns ou todos os seguintes sintomas: dor ou cólicas abdominais súbitas e intensas, sangue vermelho nas fezes, diarreia ou prisão de ventre, náuseas e vômitos, uma vez que estes podem ser sintomas de uma inflamação intestinal causada pela redução do fluxo sanguíneo (“colite isquémica”)
- se sentir dor, inchaço, vermelhidão, sensação de calor num membro ou se sentir dor no peito e dificuldade em respirar, uma vez que estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos numa veia
- se tiver qualquer hemorragia importante
- se sentir pressão ou dor no peito, tipicamente no lado esquerdo do corpo, dor no pescoço, mandíbula, ombro ou braço, batimento cardíaco acelerado, falta de ar, náuseas ou vômitos, uma vez que podem ser sintomas de um ataque cardíaco
- se quaisquer efeitos indesejáveis (ver secção 4) que tenha se tornarem graves

Crianças e adolescentes

Este medicamento não foi estudado em crianças ou adolescentes para tratar cancro do pulmão (CPNPC) e dessa forma não se destina a ser tomado por crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Vargatef

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos de ervanária e medicamento obtidos sem receita médica.

Este medicamento pode interagir com determinados medicamentos. Os seguintes medicamentos podem aumentar os níveis sanguíneos de nintedanib, a substância ativa de Vargatef, aumentando assim o risco de efeitos indesejáveis (ver secção 4):

- Cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas)
- Eritromicina (utilizado para tratar infeções bacterianas)

Os seguintes medicamentos podem diminuir os níveis sanguíneos de nintedanib e podem assim levar a uma redução da eficácia de Vargatef:

- Rifampicina (um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose)
- Carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsões)
- Erva de S. João (hipericão) (um medicamento de ervanária para tratar a depressão)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não tome este medicamento durante a gravidez, uma vez que pode ser prejudicial ao seu bebé e causar defeitos congénitos (de nascença).

Contraceção

- As mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz para evitar uma gravidez quando começam a tomar Vargatef, enquanto estiverem a tomar Vargatef e pelo menos durante 3 meses após parar o tratamento.
- Deverá discutir com o seu médico os métodos de contraceção mais adequados para si.
- Vómitos e/ou diarreia ou outras perturbações gastrointestinais podem afetar a absorção dos contraceptivos hormonais orais, tais como a pílula, e podem reduzir a sua eficácia. Se isso acontecer, fale com o seu médico sobre um método contraceptivo alternativo mais apropriado.
- Consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente se engravidar ou se pensa que está grávida durante o tratamento com Vargatef.

Amamentação

Desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno e se pode ser prejudicial a crianças amamentadas. Assim, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Vargatef.

Fertilidade

O efeito deste medicamento sobre a fertilidade humana não foi investigado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Vargatef poderá ter uma influencia reduzida sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas caso se sinta indisposto.

Vargatef contém soja

As cápsulas contêm lecitina de soja. Não utilize este medicamento se tem alergia ao amendoim ou à soja.

3. Como tomar Vargatef

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não tome Vargatef no mesmo dia em que receber o seu tratamento de quimioterapia com docetaxel.

Engula as cápsulas inteiras com água e não as mastigue. É recomendado que tome as cápsulas com alimentos, ou seja, durante ou imediatamente antes ou depois de uma refeição.

Não abra nem esmague a cápsula (ver secção 5).

A dose recomendada é de quatro cápsulas por dia (num total de 400 mg de nintedanib por dia). Não tome mais do que esta dose.

Esta dose diária deve ser dividida em duas doses de duas cápsulas, com aproximadamente 12 horas de intervalo, por exemplo, duas cápsulas de manhã e duas cápsulas à noite. Estas duas doses devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora todos os dias. Tomar o medicamento desta forma assegura a manutenção de uma quantidade constante de nintedanib no organismo.

Redução de dose

Caso não consiga tolerar a dose recomendada de 400 mg por dia devido aos efeitos indesejáveis (ver secção 4), o seu médico poderá reduzir a dose diária de Vargatef. Não reduza a dose nem pare o tratamento por sua iniciativa sem contactar o seu médico primeiro .

O médico poderá reduzir a sua dose recomendada para 300 mg por dia (duas cápsulas de 150 mg). Neste caso, o médico irá prescrever Vargatef 150 mg cápsulas moles para o seu tratamento.

Se necessário, o seu médico poderá reduzir ainda mais a sua dose diária para 200 mg por dia (duas cápsulas de 100 mg). Caso tal aconteça, o seu médico receitar-lhe-á a dose adequada das cápsulas.

Em ambos os casos, deverá tomar uma cápsula da dose apropriada duas vezes por dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo, com alimentos (por exemplo de manhã e à noite) à mesma hora do dia.

Caso o seu médico tenha interrompido a sua quimioterapia com docetaxel, deverá continuar a tomar Vargatef duas vezes por dia.

Se tomar mais Vargatef do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Vargatef

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua próxima dose de Vargatef, tal como planeado, na próxima toma programada, e à dose recomendada pelo seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Vargatef

Não pare de tomar Vargatef sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias, enquanto o seu médico lho estiver a receitar. Caso não tome este medicamento tal como receitado pelo seu médico, este tratamento para o cancro poderá não funcionar devidamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Terá de prestar especial atenção caso sinta os seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com Vargatef:

- **Diarreia** (*muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

A diarreia pode levar a uma perda de líquidos e sais importantes (electrólitos, tais como sódio e potássio) do seu corpo. Aos primeiros sinais de diarreia, beba muitos líquidos e contacte imediatamente o seu médico. Inicie um tratamento antidiarreico apropriado, p. ex. com loperamida, tão rapidamente quanto possível após ter contactado o seu médico.

- **Neutropenia febril e sepsis** (*frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas*)

O tratamento com Vargatef pode levar à diminuição do número de um determinado tipo dos seus glóbulos brancos (*neutropenia*), que são importantes para a reação do corpo contra infeções bacterianas ou fúngicas. Como consequência da neutropenia, podem ocorrer febre (*neutropenia febril*) e infeção no sangue (*sepsis*). Informe imediatamente o seu médico se tiver febre, arrepios, respiração acelerada ou batimento cardíaco acelerado.

Durante o tratamento com Vargatef, o seu médico irá monitorizar regularmente as células do seu sangue e examiná-lo para detetar sinais de infeção, tais como inflamação, febre ou cansaço.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante o tratamento com este medicamento:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia - por favor ver acima
- Sensação de dor, dormência e/ou formigueiro nos dedos das mãos e dos pés (*neuropatia periférica*)
- Mal-estar (*náuseas*)
- Vomitar (*vómito*)
- Dor no estômago (abdómen)
- Hemorragia
- Diminuição no número de glóbulos brancos (*neutropenia*)
- Inflamação das membranas mucosas que revestem o aparelho digestivo, incluindo feridas e úlceras na boca (*mucosite, incluindo estomatite*)
- Erupção na pele
- Apetite diminuído
- Desequilíbrio eletrolítico
- Aumento dos valores das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina no sangue) no sangue, detetado por análises ao sangue
- Perda de cabelo (alopecia)

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infeção no sangue (*sepsis*) - por favor ver acima
- Diminuição do número de glóbulos brancos acompanhada de febre (*neutropenia febril*)
- Coágulos sanguíneos nas veias (*tromboembolismo venoso*), especialmente nas pernas (os sintomas incluem dor, vermelhidão, inchaço e sensação de calor num membro), que podem circular pelos vasos sanguíneos até aos pulmões, causando dor no peito e dificuldade em respirar (se notar algum destes sintomas, procure imediatamente um médico)
- Tensão arterial elevada (*hipertensão arterial*)
- Perda de fluidos (*desidratação*)
- Abscessos
- Baixa contagem de plaquetas (*trombocitopenia*)
- Icterícia (*hiperbilirrubinemia*)
- Aumento dos valores das enzimas do fígado (gama-glutamilttransferase) no sangue, detetado nas análises clínicas
- Perda de peso
- Comichão
- Dor de cabeça
- Aumento da quantidade de proteína na urina (*proteinúria*)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Ocorrência de furos na parede do estômago ou intestinos (*perfuração gastrointestinal*)
- Problemas de fígado graves
- Inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- Enfarte do miocárdio
- Insuficiência renal

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação no intestino grosso
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vargatef

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, invólucro ou blisters. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se notar que o blister que contém as cápsulas estiver aberto ou uma cápsula estiver partida.

Se entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, lave as mãos imediatamente com água abundante (ver secção 3).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vargatef

A substância ativa é nintedanib. Cada cápsula mole contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

Os excipientes são:

Conteúdo das cápsulas: Triglicéridos de cadeia média, massa estearínica, lecitina de soja (E322)

Invólucro das cápsulas: Gelatina, glicerol (85%), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Vargatef e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles (cápsulas) de Vargatef 100 mg são cápsulas (aprox. 16 mm x 6 mm) de cor de pêssego, opacas, oblongas, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “100” num dos lados.

Estão disponíveis três apresentações de Vargatef 100 mg cápsulas moles:

- Uma caixa contendo 60 cápsulas (6 blisters de alumínio de 10 cápsulas cada).
- Uma caixa contendo 120 cápsulas (12 blisters de alumínio de 10 cápsulas cada).
- Uma embalagem múltipla contendo 120 cápsulas (2 caixas de Vargatef com 60 cápsulas cada, envolvidas em conjunto por uma película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações de Vargatef 100 mg cápsulas moles.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Alemanha

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV Pharma 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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Vargatef 150 mg cápsulas moles nintedanib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vargatef e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vargatef
3. Como tomar Vargatef
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vargatef
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vargatef e para que é utilizado

Vargatef cápsulas contém a substância ativa nintedanib. Nintedanib bloqueia a atividade de um grupo de proteínas que está envolvido no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos de que as células cancerígenas necessitam para se abastecerem de nutrientes e oxigénio. Ao bloquear a atividade dessas proteínas, nintedanib pode ajudar a parar o crescimento e disseminação do cancro.

Este medicamento é utilizado em associação com outro medicamento para o cancro (docetaxel) para tratar um cancro do pulmão denominado cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Destina-se a doentes adultos cujo CPNPC seja de um determinado tipo (“*adenocarcinoma*”) e que já tenham recebido um tratamento com outro medicamento para tratar este cancro, mas cujo tumor começou a crescer de novo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vargatef

Não tome Vargatef

- se tem alergia a nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer outro dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento,

- se tem ou tiver tido problemas de fígado, se tem ou tiver tido problemas de hemorragia, especialmente hemorragia recente no pulmão
- se tem ou tiver tido problemas nos rins ou se tiver sido detetado um aumento da quantidade de proteína na sua urina
- se está a tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluido (tais como varfarina, fenprocumon, heparina ou ácido acetilsalicílico) para impedir a coagulação sanguínea. O tratamento com Vargatef pode levar a um maior risco de hemorragia
- caso tenha sido submetido recentemente a uma cirurgia ou planeie vir a ser operado. Nintedanib pode afetar a forma como as suas feridas cicatrizam. Assim, o tratamento com Vargatef será

normalmente interrompido se tiver uma cirurgia. O seu médico irá decidir quando retomar o seu tratamento com este medicamento

- se tem cancro que se tenha espalhado para o cérebro
- se sofrer de hipertensão
- se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo

Com base nesta informação, o seu médico pode levar a cabo algumas análises ao sangue, por exemplo para verificar a sua função hepática e para determinar a velocidade de coagulação do seu sangue. O seu médico irá discutir os resultados dessas análises consigo e decidir se lhe pode ser administrado Vargatef.

Enquanto tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente,

- se tiver diarreia. O tratamento da diarreia aos primeiros sinais é importante (ver secção 4)
- se tiver vômitos ou se se sentir indisposto (náuseas)
- se tiver sintomas inexplicáveis tais como amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), urina escura ou castanha (cor de chá), dor na zona superior lateral direita do estômago (abdómen), sangramento ou formação de nódos negros com mais facilidade do que o normal, ou sensação de cansaço. Estes podem ser sintomas de problemas de fígado graves
- se tiver febre, arrepios, respiração acelerada ou batimento cardíaco acelerado. Estes poderão ser sinais de infeção ou infeção no sangue (sepsis) (ver secção 4)
- se sentir dor grave na área do estômago, febre, arrepios, mal-estar, vômitos ou rigidez ou inchaço abdominal, uma vez que estes podem ser sintomas de um furo na parede do estômago ou dos intestinos (“perfuração gastrointestinal”)
- se tiver uma combinação de alguns ou todos os seguintes sintomas: dor ou cólicas abdominais súbitas e intensas, sangue vermelho nas fezes, diarreia ou prisão de ventre, náuseas e vômitos, uma vez que estes podem ser sintomas de uma inflamação intestinal causada pela redução do fluxo sanguíneo (“colite isquémica”)
- se sentir dor, inchaço, vermelhidão, sensação de calor num membro ou se sentir dor no peito e dificuldade em respirar, uma vez que estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos numa veia
- se tiver qualquer hemorragia importante
- se sentir pressão ou dor no peito, tipicamente no lado esquerdo do corpo, dor no pescoço, mandíbula, ombro ou braço, batimento cardíaco acelerado, falta de ar, náuseas ou vômitos, uma vez que podem ser sintomas de um ataque cardíaco
- se quaisquer efeitos indesejáveis (ver secção 4) que tenha se tornarem graves

Crianças e adolescentes

Este medicamento não foi estudado em crianças ou adolescentes para tratar cancro do pulmão (CPNPC) e dessa forma não se destina a ser tomado por crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Vargatef

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos de ervanária e medicamento obtidos sem receita médica.

Este medicamento pode interagir com determinados medicamentos. Os seguintes medicamentos podem aumentar os níveis sanguíneos de nintedanib, a substância ativa de Vargatef, aumentando assim o risco de efeitos indesejáveis (ver secção 4):

- Cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas)
- Eritromicina (utilizado para tratar infeções bacterianas)

Os seguintes medicamentos podem diminuir os níveis sanguíneos de nintedanib e podem assim levar a uma redução da eficácia de Vargatef:

- Rifampicina (um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose)
- Carbamazepina, fenitoína (utilizados para tratar convulsões)

- Erva de S. João (hipericão) (um medicamento de ervanária para tratar a depressão)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não tome este medicamento durante a gravidez, uma vez que pode ser prejudicial ao seu bebé e causar defeitos congénitos (de nascença).

Contraceção

- As mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz para evitar uma gravidez quando começam a tomar Vargatef, enquanto estiverem a tomar Vargatef e pelo menos durante 3 meses após parar o tratamento.
- Deverá discutir com o seu médico os métodos de contraceção mais adequados para si.
- Vómitos e/ou diarreia ou outras perturbações gastrointestinais podem afetar a absorção dos contraceptivos hormonais orais, tais como a pílula, e podem reduzir a sua eficácia. Se isso acontecer, fale com o seu médico sobre um método contraceptivo alternativo mais apropriado.
- Consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente se engravidar ou se pensa que está grávida durante o tratamento com Vargatef.

Amamentação

Desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno e se pode ser prejudicial a crianças amamentadas. Assim, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Vargatef.

Fertilidade

O efeito deste medicamento sobre a fertilidade humana não foi investigado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Vargatef poderá ter uma influência reduzida sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas caso se sinta indisposto.

Vargatef contém soja

As cápsulas contêm lecitina de soja. Não utilize este medicamento se tem alergia ao amendoim ou à soja.

3. Como tomar Vargatef

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não tome Vargatef no mesmo dia em que receber o seu tratamento de quimioterapia com docetaxel.

Engula as cápsulas inteiras com água e não as mastigue. É recomendado que tome a cápsula com alimentos, ou seja, durante ou imediatamente antes ou depois de uma refeição.

Não abra nem esmague a cápsula (ver secção 5).

A dose recomendada é de duas cápsulas por dia (num total de 300 mg de nintedanib por dia). Não tome mais do que esta dose.

Esta dose diária deve ser dividida em duas doses de uma cápsula, com aproximadamente 12 horas de intervalo, por exemplo, uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite. As duas doses devem ser tomadas aproximadamente à mesma hora todos os dias. Tomar o medicamento desta forma assegura a manutenção de uma quantidade constante de nintedanib no organismo.

Redução de dose

Caso não consiga tolerar a dose recomendada de 300 mg por dia devido aos efeitos indesejáveis (ver secção 4), o seu médico poderá reduzir a sua dose diária de Vargatef para 200 mg por dia (duas cápsulas de 100 mg). Neste caso, o seu médico irá prescrever Vargatef 100 mg cápsulas moles para o seu tratamento.

Deverá tomar uma cápsula desta dosagem duas vezes por dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo, com alimentos (por exemplo de manhã e à noite) à mesma hora do dia.

Não reduza a dose nem pare o tratamento por sua iniciativa sem contactar o seu médico primeiro.

Caso o seu médico tenha interrompido a sua quimioterapia com docetaxel, deverá continuar a tomar Vargatef duas vezes por dia.

Se tomar mais Vargatef do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Vargatef

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a sua próxima dose de Vargatef, tal como planeado, na próxima toma programada, e à dose recomendada pelo seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Vargatef

Não pare de tomar Vargatef sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias, enquanto o seu médico lho estiver a receitar. Caso não tome este medicamento tal como receitado pelo seu médico, este tratamento para o cancro poderá não funcionar devidamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Terá de prestar especial atenção caso sinta os seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com Vargatef:

- ***Diarreia*** (*muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

A diarreia pode levar a uma perda de líquidos e de sais importantes (electrólitos, tais como sódio e potássio) do seu corpo. Aos primeiros sinais de diarreia, beba muitos líquidos e contacte imediatamente o seu médico. Inicie um tratamento antidiarreico apropriado, p. ex. com loperamida, tão rapidamente quanto possível após ter contactado o seu médico.

- ***Neutropenia febril e sepsis*** (*frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas*)

O tratamento com Vargatef pode levar à diminuição do número de um determinado tipo dos seus glóbulos brancos (*neutropenia*), que são importantes para a reação do corpo contra infeções bacterianas ou fúngicas. Como consequência da neutropenia, podem ocorrer febre (*neutropenia febril*) e infeção no sangue (*sepsis*). Informe imediatamente o seu médico se tiver febre, arrepios, respiração acelerada ou batimento cardíaco acelerado.

Durante o tratamento com Vargatef, o seu médico irá monitorizar regularmente as células do seu sangue e examiná-lo para detetar sinais de infeção, tais como inflamação, febre ou cansaço.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante o tratamento com este medicamento:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia - por favor ver acima
- Sensação de dor, dormência e/ou formigamento nos dedos das mãos e dos pés (*neuropatia periférica*)
- Mal-estar (*náuseas*)
- Vomitar (*vômito*)
- Dor no estômago (abdômen)
- Hemorragia
- Diminuição no número de glóbulos brancos (*neutropenia*)
- Inflamação das membranas mucosas que revestem o aparelho digestivo, incluindo feridas e úlceras na boca (*mucosite, incluindo estomatite*)
- Erupção na pele
- Apetite diminuído
- Desequilíbrio eletrolítico
- Aumento dos valores das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina no sangue) no sangue, detectado por análises ao sangue
- Perda de cabelo (alopecia)

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infecção no sangue (*sepsis*) - por favor ver acima
- Diminuição do número de glóbulos brancos acompanhada de febre (*neutropenia febril*)
- Coágulos sanguíneos nas veias (*tromboembolismo venoso*), especialmente nas pernas (os sintomas incluem dor, vermelhidão, inchaço e sensação de calor num membro), que podem circular pelos vasos sanguíneos até aos pulmões, causando dor no peito e dificuldade em respirar (se notar algum destes sintomas, procure imediatamente um médico)
- Tensão arterial elevada (*hipertensão arterial*)
- Perda de fluidos (*desidratação*)
- Abscessos
- Baixa contagem de plaquetas (*trombocitopenia*)
- Icterícia (*hiperbilirrubinemia*)
- Aumento dos valores das enzimas do fígado (gama-glutamilttransferase) no sangue, detectado nas análises clínicas
- Perda de peso
- Comichão
- Dor de cabeça
- Aumento da quantidade de proteína na urina (*proteinúria*)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Ocorrência de furos na parede do estômago ou intestinos (*perfuração gastrointestinal*)
- Problemas de fígado graves
- Inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- Enfarte do miocárdio
- Insuficiência renal

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação no intestino grosso
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vargatef

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blisters. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se notar que o blister que contém as cápsulas estiver aberto ou uma cápsula estiver partida.

Se entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, lave as mãos imediatamente com água abundante (ver secção 3).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vargatef

A substância ativa é nintedanib. Cada cápsula mole contém 150 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

Os excipientes são:

Conteúdo das cápsulas: Triglicéridos de cadeia média, massa estearínica, lecitina de soja (E322)

Invólucro das cápsulas: Gelatina, glicerol (85%), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Vargatef e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles (cápsulas) de Vargatef 150 mg são cápsulas (aprox. 18 mm x 7 mm) de cor castanha, opacas, oblongas, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “150” num dos lados.

Uma caixa contém 60 cápsulas (6 blisters de alumínio de 10 cápsulas cada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Alemanha

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Alemanha

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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
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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.