

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 1,2 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула.

Непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули с цвят на праскова, с отпечатани с черен цвят от едната страна символа на фирма Boehringer Ingelheim и „100“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

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

Ако бъде пропусната една доза нинтеданиб, приложението му трябва да продължи от следващия планов прием при препоръчителната доза. Индивидуалните дневни дози нинтеданиб не трябва да бъдат повишавани над препоръчителната доза за компенсиране на пропуснати дози. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 400 mg.

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

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

Корекции на дозата

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Специални популации

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

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

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

Не се налага корекция на началната доза на база възрастта на пациента (вж. точка 5.2).

Раса и телесно тегло

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

Бъбречно увреждане

По-малко от 1 % от еднократната доза нинтеданиб се екскретира чрез бъбреците (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на нинтеданиб не са проучени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min).

Чернодробно увреждане

Нинтеданиб се елиминира основно чрез екскреция с жлъчката/фецеса (> 90 %; вж. точка 5.2). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане на база клиничните данни (Child Pugh A; вж. точка 4.4). Не са проучвани безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на нинтеданиб при пациенти с чернодробно увреждане клас Child Pugh B и C. По тази причина не се препоръчва лечение с Vargatef при пациентите с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане.

Начин на приложение

Капсулите Vargatef трябва да се приемат перорално, за предпочитане с храна, да се поглъщат цели с вода и да не се дъвчат или разтрошават.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нарушения

Най-често съобщаваната нежелана реакция от страна на стомашно-чревния тракт е диария, която се проявява времево тясно свързана с приложението на доцетаксел (вж. точка 4.8). При клиничното изпитване LUME-Lung 1 (вж. точка 5.1), болшинството пациенти са имали умерена диария. Лечението на диарията трябва да започва при първите ѝ признаци с адекватно хидратиране и противодиарийни лекарствени продукти, напр. лоперамид, и може да наложи прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Vargatef (вж. точка 4.2).

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

В случай на дехидратация се налага приложение на електролити и течности. Ако се развият съответни нежелани събития от страна на стомашно-чревния тракт, трябва да се проследяват плазмените нива на електролитите.

Неутропения и сепсис

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

Наблюдавани са последващи усложнения като сепсис или фебрилна неутропения.

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

Чернодробна функция

Не са проучени безопасността и ефикасността на нинтеданиб при пациенти с умерено (Child Pugh B) или тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с Vargatef при такива пациенти (вж. точки 5.2).

Приложението на нинтеданиб е било свързано с повишение на чернодробните ензими (ALT, AST, ALKP) или на билирубина, с потенциално по-висок риск за пациентите-жени. В повечето случаи тези повишения са били обратими.

Нивата на трансаминазите, ALKP и билирубина трябва да бъдат изследвани преди започването на комбинираното лечение с Vargatef плюс доцетаксел. Стойностите трябва да бъдат проследявани според клиничните показания или периодично по време на лечението, т.е. във фазата на комбинираното лечение с доцетаксел в началото на всеки цикъл на лечение и

ежемесечно, ако лечението с Vargatef продължи като монотерапия след преустановяване на приложението на доцетаксел.

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

Кръвоизлив

Инхибирането на VEGFR може да е свързано с повишен риск от кървене. При клиничното изпитване (LUME-Lung 1; вж. точка 5.1) с Vargatef, честотата на кървене в двете терапевтични рамена е сравнима (вж. раздел 4.8).

Най-честата проява на кървене е бил лек до умерен епистаксис. Болшинството фатални събития с кървене са били свързани с тумора. Не е установен дисбаланс на случаите на кървене от дихателната система или фаталните кръвоизливи няма съобщения за интрацеребрално кървене.

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

Терапевтична антикоагулация

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

Мозъчни метастази

Стабилни мозъчни метастази

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

Активни мозъчни метастази

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

Венозна тромбоемболия

Пациентите, лекувани с Vargatef, имат повишен риск за венозна тромбоемболия, включително дълбока венозна тромбоза. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за тромбоемболични събития. Употребата на Vargatef трябва да бъде преустановена при пациенти с животозастрашаващи венозни тромбоемболични реакции.

Артериални тромбоемболични събития

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

Стомашно-чревни перфорации

Честотата на стомашно-чревни перфорации е сравнима между рамената на лечение при клиничното проучване. На база на механизма на действие, обаче, пациентите, лекувани с Vargatef, могат да имат повишен риск от стомашно-чревни перфорации. Необходимо е особено внимание при лечение на пациенти с предходна абдоминална оперативна интервенция или анамнеза за скорошна анамнеза за перфорация на кух орган. По тази причина лечение с Vargatef трябва да се започва само най-малко 4 седмици след голяма операция. Лечението с Vargatef трябва да се преустанови окончателно при пациенти, при които се развие стомашно-чревна перфорация.

Усложнения при зарастване на рани

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

Ефект върху QT интервала

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

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

Алергична реакция

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

Специални популации

Експозицията на нинтеданиб се повишава линейно с възрастта на пациента, има обратнопропорционална връзка с телесното тегло, и обикновено е по-висока при пациенти от азиатски произход. Това може да доведе до по-висок риск за развитие на повишаване на нивата на чернодробните ензими. Препоръчва се внимателно проследяване при пациенти с няколко от тези рискови фактори.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Р-глицопротеин (Р-gr)

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

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

Цитохром (CYP)-изоензими

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на нинтеданиб с доцетаксел (75 mg/m^2) не е променило фармакокинетиката на нито едно от двете лекарства в значителна степен. Не е проучена вероятността за взаимодействия на нинтеданиб с хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция

Нинтеданиб може да доведе до увреждания на плода при хора (вж. точка 5.3). Жените с детероден потенциал, които са на лечение с Vargatef, трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават това лечение, и да използват адекватна контрацепция по време на и поне 3 месеца след последната доза Vargatef. Понеже ефектът на нинтеданиб върху метаболизма и ефикасността на контрацептивите не е проучван, трябва да се използват бариерни методи като втора форма на контрацепция с цел избягване на бременност.

Бременност

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

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

Кърмене

Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Предклиничните проучвания показват, че малко количество нинтеданиб и метаболитите му ($\leq 0,5 \%$ от приложената доза) се екскретират в млякото при кърмещи плъхове. Не може да се

изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Vargatef.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Таблица 3 обобщава честотите на нежеланите реакции, за които се съобщава при основното проучване LUME-Lung 1 при пациенти с NSCLC с аденокарциномна хистология (n=320). Следните термини са използвани за подреждане на НЛР по честотата им: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Таблица 3: Обобщение на НЛР според честотата им

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100 < 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000 < 1/100$)
Инфекции и инфестации		Фебрилна неутропения, Абсцеси, Сепсис	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (вкл. фебрилна неутропения)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит, Нарушения на електролитния баланс	Дехидратация	
Нарушения на нервната система	Периферната невропатия		
Съдови нарушения	Кървене ¹⁾	Венозна тромбоемболия, Хипертония	
Стомашно-чревни нарушения	Диария, Повръщане, Гадене, Абдоминална болка		Перфорация ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза, Повишена аспартат аминотрансфераза, Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Хипербилирубинемия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Мукозит (включително стоматит), Обрив		

¹⁾ Честота не е била повишена при пациенти, лекувани с нинтеданиб плюс доцетаксел в сравнение с плацебо плюс доцетаксел.

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

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

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

Повишаване на нивата на чернодробните ензими и хипербилирубинемия

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

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

Неутропения, фебрилна неутропения и сепсис

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

Кървене

Въпреки че кървенето е очаквана нежелана лекарствена реакция за нинтеданиб, поради механизма му на действие, честотата на кървене е била сравнима между двете групи с различно лечение (плацебо: 11,1 %, нинтеданиб: 10,9 %) при пациенти с аденокарцином.

Перфорация

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

Периферната невропатия

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: **все още не е определен**.

Механизъм на действие

Нинтеданиб е троен ангиокиназен инхибитор, блокиращ киназната активност на рецепторите за съдовия ендотелиален растежен фактор (vascular endothelial growth factor receptors - VEGFR 1-3), рецепторите за тромбоцитния растежен фактор (platelet-derived growth factor receptors - PDGFR α и β) и рецепторите за фибробластния растежен фактор (fibroblast growth factor receptors - FGFR 1-3). Нинтеданиб се свързва конкуретно към свързващия аденозин трифосфат (АТФ) джоб на тези рецептори и блокира вътреклетъчното предаване на сигнали, което е ключово за пролиферацията и оцеляването на ендотелните, както и на периваскуларните клетки

(перицити и съдови гладкомускулни клетки). В допълнение се инхибират Fms-подобната тирозинкиназа (Flt)-3, специфичната лимфоцитна тирозинкиназа (Lck) и протоонкогенната тирозинкиназа Src (Src).

Фармакодинамични ефекти

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при основното проучване фаза 3 LUME-Lung 1

Ефикасността и безопасността на Vargatef са били проучени при 1314 възрастни пациенти с локално авансирал, метастатичен или рецидивиращ NSCLC след една предходна линия на химиотерапия. „Локално рецидивиращ“ се дефинира като локален рецидив на тумора без наличие на метастази при включване в проучването. Проучването включва 658 пациенти (50,1 %) с аденокарцином, 555 пациенти (42,2 %) с плоскоклетъчен карцином и 101 пациенти (7,7 %) с други хистологични типове тумор.

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

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

с аденокарциномна хистология, 15,8 % от пациентите са имали стадий на заболяването < IIIb/IV, 15,2 % са имали стадий на заболяването IIIb, а 69,0 % са имали стадий на заболяването IV.

5,8 % от пациентите с аденокарцином са влезли в проучването в стадий на локално рецидивиращо заболяване, съгласно определеното в изходния момент.

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

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

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

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

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

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

КР: коефициент на риска; ДИ: доверителен интервал

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

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

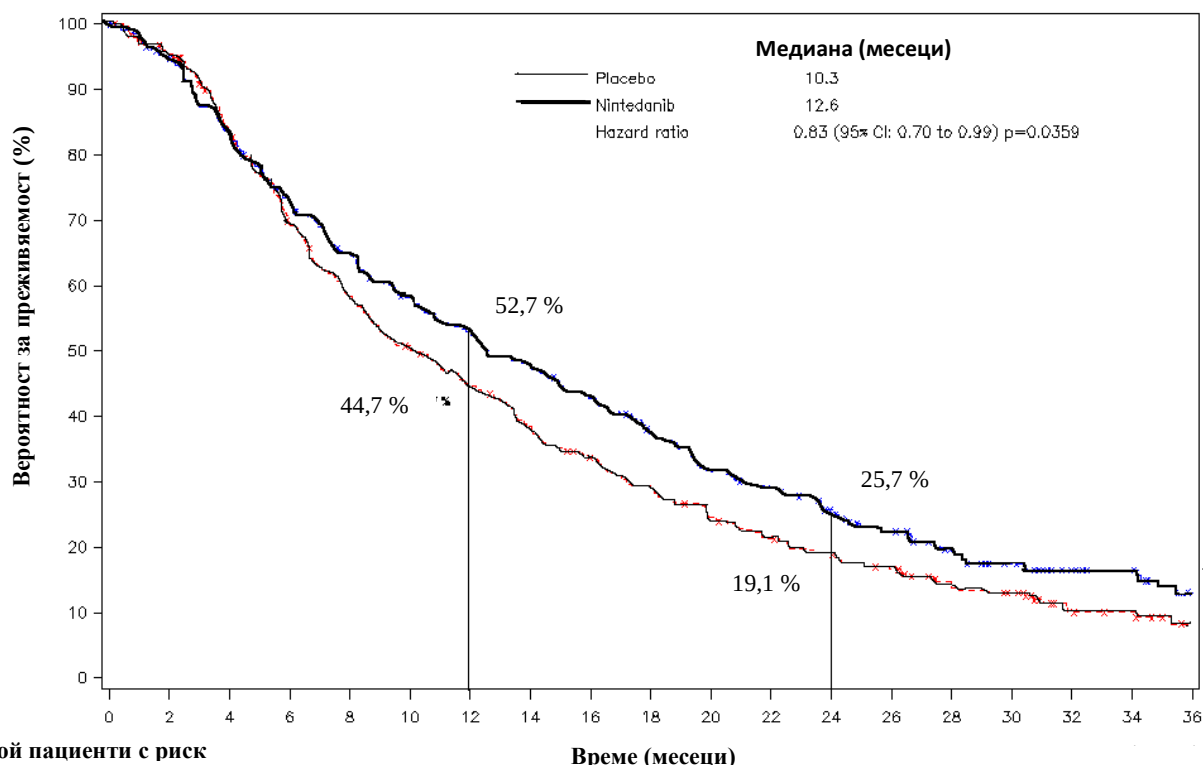
*** Анализ на ОП и проследяващ анализ на ПБП, извършени когато са наблюдавани 1121 смъртни случая въз основа на оценка на ННК в общата ИТТ популация (535 събития при пациенти с аденокарцином).

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

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

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

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



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

Предварително определена оценка е направена в популацията на пациентите с аденокарцином, за които се приема, че са влезли в проучването с особено лоша прогноза по отношение на лечението, по-точно, пациенти, които са били с прогресия по време на или скоро след първа линия на лечение преди включването в проучването. Тази популация включва онези пациенти с аденокарцином, които към изходния момент са преценени като имащи прогресия и са влезли в проучването по-малко от 9 месеца след започването на първа линия химиотерапия. Лечението на тези пациенти с нинтеданиб в комбинация с доцетаксел е намалило риска от смърт с 25 % в сравнение с плацебо плюс доцетаксел (СО 0,75; 95 % ДИ: 0,60-0,92; $p = 0.0073$). Медианата на ОП се е подобрила с 3 месеца (нинтеданиб: 10,9 месеца; плацебо: 7,9 месеца). В последващ анализ при пациенти с аденокарцином с прогресия и влезли в проучването ≥ 9 месеца от началото на своята първа линия на лечение, разликата не достига статистическа значимост (КР за ОП: 0,89, 95 % ДИ 0,66-1,19).

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

Качество на живот

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

Ефект върху QT интервала

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Разпределение

Нинтеданиб следва поне двуфазна кинетика на разпределение. След интравенозна инфузия се наблюдава висок обем на разпределение (V_{ss} : 1050 L, 45,0 % gCV).

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

Биотрансформация

Основната метаболитна реакция за нинтеданиб е хидролитично разцепване чрез естерази, водещо до свободна киселинна група BIBF 1202. В следствие BIBF 1202 се глюкуронира от UGT ензими, по-точно UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10 до BIBF 1202 глюкуронид. Само малка част от биотрансформацията на нинтеданиб се осъществява чрез CYP метаболитни пътища, като основният участващ ензим е CYP 3A4. Основният CYP-зависим метаболит не е могъл да бъде открит в плазмата при хора при проучването ADME. *In vitro* на CYP-зависимия метаболизъм се падат около 5 % в сравнение с 25 % естерно отцепване.

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

Елиминиране

Общият плазмен клирънс след интравенозна инфузия е бил висок (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). Уринарната екскреция на непромененото активно вещество за 48 часа е била около 0,05 % от дозата (31,5 % gCV) след перорално и около 1,4 % от дозата (24,2 % gCV) след интравенозно приложение; бъбречният клирънс е бил 20 ml/min (32,6 % gCV). Основният път

на елиминиране на свързаната с лекарството радиоактивност след перорално приложение на [^{14}C] нинтеданиб е чрез екскреция с фецеса/жлъчката (93,4 % от дозата, 2,61 % gCV). Делът на бъбречната екскреция в общия клирънс е бил нисък (0,649 % от дозата, 26,3 % gCV). Приема се, че цялостното елиминиране завършва (над 90 %) в рамките на 4 дни след приложение. Терминалният полуживот на нинтеданиб е бил между 10 и 15 часа (gCV % приблизително 50 %).

Линейност/нелинейност

Може да се приеме, че фармакокинетиката на нинтеданиб е линейна по отношение на времето (т.е. данните от единична доза могат да бъдат екстраполирани за множествена доза).

Кумулирането при многократно приложение е било 1,04 пъти за C_{max} и 1,38 пъти за AUC_{τ} . Най-ниските концентрации на нинтеданиб остават стабилни за повече от една година.

Друга информация относно взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Метаболизъм

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

Транспорт

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

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

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

Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации

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

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

Възраст

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

Не са провеждани проучвания в педиатричната популация.

Телесно тегло

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

Раса

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

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните данни за нинтеданиб са събирани при пациенти с отклонения в чернодробните функционални показатели, дефинирани чрез повишения на AST, ALT и билирубина. Наблюдавана е тенденция за повишена експозиция при пациенти със стойности на AST и ALT (до 10 x ГГН) и повишени нива на билирубина (до 1,5 x ГГН) към изходно ниво в сравнение с пациенти с нормални нива на AST, ALT и билирубин. Данните при пациенти с ALT или AST > 10 x ГГН и билирубин > 1,5 x ГГН са били прекалено ограничени за достигане до някакви заключения.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

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

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

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

Репродуктивна токсичност

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

При плъхове са наблюдавани ембрио-фетален леталитет и тератогенни ефекти при експозиции с нива по-ниски от максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ) 250 mg b.i.d. Ефекти върху развитието на аксиалния скелет и върху развитието на големите артерии също са наблюдавани при субтерапевтични нива на експозиция.

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

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

Проучванията за генотоксичност не показват мутагенен потенциал на нинтеданиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

средноверижни триглицериди
твърди мазнини
лецитин (соя) (E322)

Състав на капсулата

желатин
глицерол (85 %)
титанов диоксид (E171)
железен оксид, червен (E172)
железен оксид, жълт (E172)

Печатно мастило

шеллак
железен оксид, черен (E172)
пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий/алуминий, съдържащи 10 капсули.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 150 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка капсула съдържа 1,8 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула.

Кафява, непрозрачна, продълговата мека желатинова капсула, с отпечатани с черен цвят от едната страна символа на фирма Boehringer Ingelheim и „150“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

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

Ако бъде пропусната една доза нинтеданиб, приложението му трябва да продължи от следващия планов прием при препоръчителната доза. Индивидуалните дневни дози нинтеданиб не трябва да бъдат повишавани над препоръчителната доза за компенсиране на пропуснати дози. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 400 mg.

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

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

Корекции на дозата

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Специални популации

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

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

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

Не се налага корекция на началната доза на база възрастта на пациента (вж. точка 5.2).

Раса и телесно тегло

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

Бъбречно увреждане

По-малко от 1 % от еднократната доза нинтеданиб се екскретира чрез бъбреците (вж. точка 5.2). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на нинтеданиб не са проучени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min).

Чернодробно увреждане

Нинтеданиб се елиминира основно чрез екскреция с жлъчката/фецеса (> 90 %; вж. точка 5.2). Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко чернодробно увреждане на база клиничните данни (Child Pugh A; вж. точка 4.4). Не са проучвани безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на нинтеданиб при пациенти с чернодробно увреждане клас Child Pugh B и C. По тази причина не се препоръчва лечение с Vargatef при пациентите с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане.

Начин на приложение

Капсулите Vargatef трябва да се приемат перорално, за предпочитане с храна, да се поглъщат цели с вода и да не се дъвчат или разтрошават.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нарушения

Най-често съобщаваната нежелана реакция от страна на стомашно-чревния тракт е диария, която се проявява времево тясно свързана с приложението на доцетаксел (вж. точка 4.8). При клиничното изпитване LUME-Lung 1 (вж. точка 5.1), болшинството пациенти са имали умерена диария. Лечението на диарията трябва да започва при първите ѝ признаци с адекватно хидратиране и противодиарийни лекарствени продукти, напр. лоперамид, и може да наложи прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Vargatef (вж. точка 4.2).

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

В случай на дехидратация се налага приложение на електролити и течности. Ако се развият съответни нежелани събития от страна на стомашно-чревния тракт, трябва да се проследяват плазмените нива на електролитите.

Неутропения и сепсис

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

Наблюдавани са последващи усложнения като сепсис или фебрилна неутропения.

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

Чернодробна функция

Не са проучени безопасността и ефикасността на нинтеданиб при пациенти с умерено (Child Pugh B) или тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с Vargatef при такива пациенти (вж. точки 5.2).

Приложението на нинтеданиб е било свързано с повишение на чернодробните ензими (ALT, AST, ALKP) или на билирубина, с потенциално по-висок риск за пациентите-жени. В повечето случаи тези повишения са били обратими.

Нивата на трансаминазите, ALKP и билирубина трябва да бъдат изследвани преди започването на комбинираното лечение с Vargatef плюс доцетаксел. Стойностите трябва да бъдат проследявани според клиничните показания или периодично по време на лечението, т.е. във фазата на комбинираното лечение с доцетаксел в началото на всеки цикъл на лечение и

ежемесечно, ако лечението с Vargatef продължи като монотерапия след преустановяване на приложението на доцетаксел.

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

Кръвоизлив

Инхибирането на VEGFR може да е свързано с повишен риск от кървене. При клиничното изпитване (LUME-Lung 1; вж. точка 5.1) с Vargatef, честотата на кървене в двете терапевтични рамена е сравнима (вж. раздел 4.8).

Най-честата проява на кървене е бил лек до умерен епистаксис. Болшинството фатални събития с кървене са били свързани с тумора. Не е установен дисбаланс на случаите на кървене от дихателната система или фаталните кръвоизливи няма съобщения за интрацеребрално кървене.

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

Терапевтична антикоагулация

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

Мозъчни метастази

Стабилни мозъчни метастази

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

Активни мозъчни метастази

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

Венозна тромбоемболия

Пациентите, лекувани с Vargatef, имат повишен риск за венозна тромбоемболия, включително дълбока венозна тромбоза. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за тромбоемболични събития. Употребата на Vargatef трябва да бъде преустановена при пациенти с животозастрашаващи венозни тромбоемболични реакции.

Артериални тромбоемболични събития

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

Стомашно-чревни перфорации

Честотата на стомашно-чревни перфорации е сравнима между рамената на лечение при клиничното проучване. На база на механизма на действие, обаче, пациентите, лекувани с Vargatef, могат да имат повишен риск от стомашно-чревни перфорации. Необходимо е особено внимание при лечение на пациенти с предходна абдоминална оперативна интервенция или анамнеза за скорошна анамнеза за перфорация на кух орган. По тази причина лечение с Vargatef трябва да се започва само най-малко 4 седмици след голяма операция. Лечението с Vargatef трябва да се преустанови окончателно при пациенти, при които се развие стомашно-чревна перфорация.

Усложнения при зарастване на рани

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

Ефект върху QT интервала

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

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

Алергична реакция

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

Специални популации

Експозицията на нинтеданиб се повишава линейно с възрастта на пациента, има обратнопропорционална връзка с телесното тегло, и обикновено е по-висока при пациенти от азиатски произход. Това може да доведе до по-висок риск за развитие на повишаване на нивата на чернодробните ензими. Препоръчва се внимателно проследяване при пациенти с няколко от тези рискови фактори.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Р-глицопротеин (Р-gr)

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

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

Цитохром (CYP)-изоензими

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на нинтеданиб с доцетаксел (75 mg/m^2) не е променило фармакокинетиката на нито едно от двете лекарства в значителна степен. Не е проучена вероятността за взаимодействия на нинтеданиб с хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция

Нинтеданиб може да доведе до увреждания на плода при хора (вж. точка 5.3). Жените с детероден потенциал, които са на лечение с Vargatef, трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават това лечение, и да използват адекватна контрацепция по време на и поне 3 месеца след последната доза Vargatef. Понеже ефектът на нинтеданиб върху метаболизма и ефикасността на контрацептивите не е проучван, трябва да се използват бариерни методи като втора форма на контрацепция с цел избягване на бременност.

Бременност

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

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

Кърмене

Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Предклиничните проучвания показват, че малко количество нинтеданиб и метаболитите му ($\leq 0,5 \%$ от приложената доза) се екскретират в млякото при кърмещи плъхове. Не може да се

изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Vargatef.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Таблица 3 обобщава честотите на нежеланите реакции, за които се съобщава при основното проучване LUME-Lung 1 при пациенти с NSCLC с аденокарциномна хистология (n=320). Следните термини са използвани за подреждане на НЛР по честотата им: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Таблица 3: Обобщение на НЛР според честотата им

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100 < 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000 < 1/100$)
Инфекции и инфестации		Фебрилна неутропения, Абсцеси, Сепсис	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения (вкл. фебрилна неутропения)		
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит, Нарушения на електролитния баланс	Дехидратация	
Нарушения на нервната система	Периферната невропатия		
Съдови нарушения	Кървене ¹⁾	Венозна тромбоемболия, Хипертония	
Стомашно-чревни нарушения	Диария, Повръщане, Гадене, Абдоминална болка		Перфорация ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза, Повишена аспартат аминотрансфераза, Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Хипербилирубинемия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Мукозит (включително стоматит), Обрив		

¹⁾ Честота не е била повишена при пациенти, лекувани с нинтеданиб плюс доцетаксел в сравнение с плацебо плюс доцетаксел.

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

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

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

Повишаване на нивата на чернодробните ензими и хипербилирубинемия

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

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

Неутропения, фебрилна неутропения и сепсис

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

Кървене

Въпреки че кървенето е очаквана нежелана лекарствена реакция за нинтеданиб, поради механизма му на действие, честотата на кървене е била сравнима между двете групи с различно лечение (плацебо: 11,1 %, нинтеданиб: 10,9 %) при пациенти с аденокарцином.

Перфорация

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

Периферната невропатия

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: **все още не е определен**.

Механизъм на действие

Нинтеданиб е троен ангиокиназен инхибитор, блокиращ киназната активност на рецепторите за съдовия ендотелиален растежен фактор (vascular endothelial growth factor receptors - VEGFR 1-3), рецепторите за тромбоцитния растежен фактор (platelet-derived growth factor receptors - PDGFR α и β) и рецепторите за фибробластния растежен фактор (fibroblast growth factor receptors - FGFR 1-3). Нинтеданиб се свързва конкуретно към свързващия аденозин трифосфат (АТФ) джоб на тези рецептори и блокира вътреклетъчното предаване на сигнали, което е ключово за пролиферацията и оцеляването на ендотелните, както и на периваскуларните клетки

(перицити и съдови гладкомускулни клетки). В допълнение се инхибират Fms-подобната тирозинкиназа (Flt)-3, специфичната лимфоцитна тирозинкиназа (Lck) и протоонкогенната тирозинкиназа Src (Src).

Фармакодинамични ефекти

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при основното проучване фаза 3 LUME-Lung 1

Ефикасността и безопасността на Vargatef са били проучени при 1314 възрастни пациенти с локално авансирал, метастатичен или рецидивиращ NSCLC след една предходна линия на химиотерапия. „Локално рецидивиращ“ се дефинира като локален рецидив на тумора без наличие на метастази при включване в проучването. Проучването включва 658 пациенти (50,1 %) с аденокарцином, 555 пациенти (42,2 %) с плоскоклетъчен карцином и 101 пациенти (7,7 %) с други хистологични типове тумор.

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

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

с аденокарциномна хистология, 15,8 % от пациентите са имали стадий на заболяването < ПІВ/IV, 15,2 % са имали стадий на заболяването ПІВ, а 69,0 % са имали стадий на заболяването IV.

5,8 % от пациентите с аденокарцином са влезли в проучването в стадий на локално рецидивиращо заболяване, съгласно определеното в изходния момент.

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

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

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

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

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

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

КР: коефициент на риска; ДИ: доверителен интервал

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

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

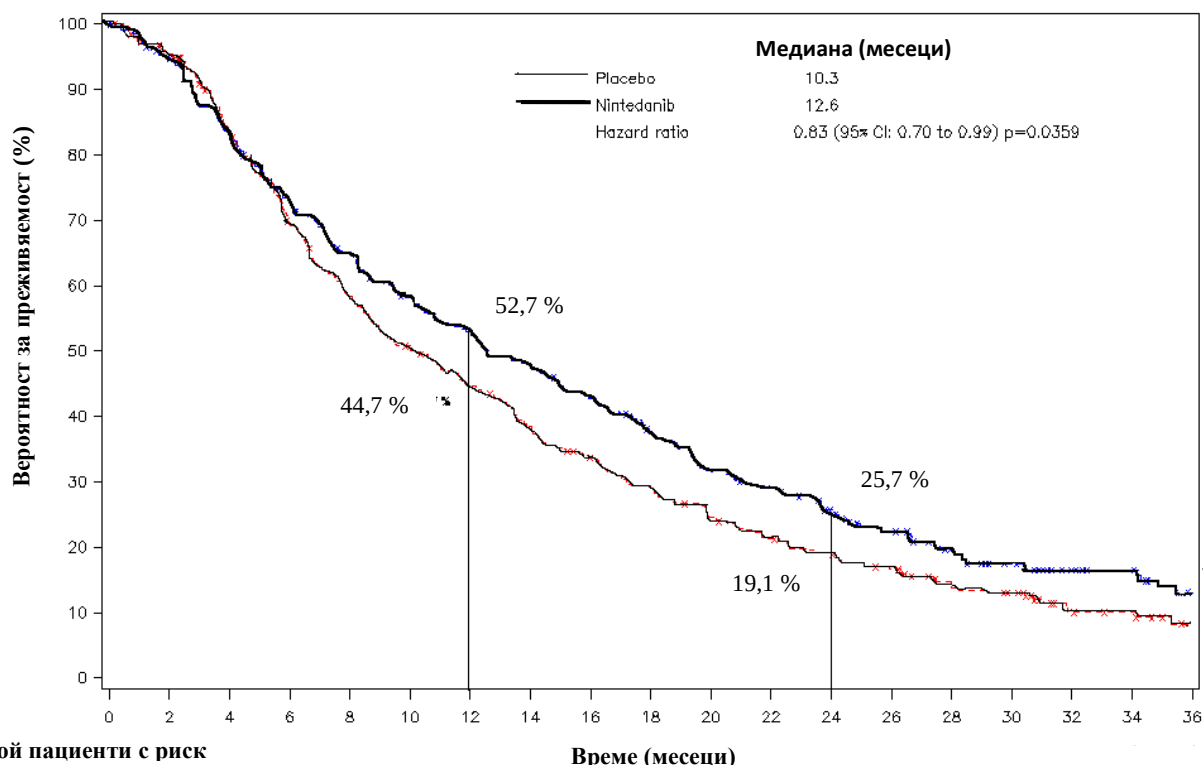
*** Анализ на ОП и проследяващ анализ на ПБП, извършени когато са наблюдавани 1121 смъртни случая въз основа на оценка на ННК в общата ИТТ популация (535 събития при пациенти с аденокарцином).

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

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

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

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



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

Предварително определена оценка е направена в популацията на пациентите с аденокарцином, за които се приема, че са влезли в проучването с особено лоша прогноза по отношение на лечението, по-точно, пациенти, които са били с прогресия по време на или скоро след първа линия на лечение преди включването в проучването. Тази популация включва онези пациенти с аденокарцином, които към изходния момент са преценени като имащи прогресия и са влезли в проучването по-малко от 9 месеца след започването на първа линия химиотерапия. Лечението на тези пациенти с нинтеданиб в комбинация с доцетаксел е намалило риска от смърт с 25 % в сравнение с плацебо плюс доцетаксел (СО 0,75; 95 % ДИ: 0,60-0,92; $p = 0.0073$). Медианата на ОП се е подобрила с 3 месеца (нинтеданиб: 10,9 месеца; плацебо: 7,9 месеца). В последващ анализ при пациенти с аденокарцином с прогресия и влезли в проучването ≥ 9 месеца от началото на своята първа линия на лечение, разликата не достига статистическа значимост (КР за ОП: 0,89, 95 % ДИ 0,66-1,19).

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

Качество на живот

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

Ефект върху QT интервала

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

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Разпределение

Нинтеданиб следва поне двуфазна кинетика на разпределение. След интравенозна инфузия се наблюдава висок обем на разпределение (V_{ss} : 1050 L, 45,0 % gCV).

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

Биотрансформация

Основната метаболитна реакция за нинтеданиб е хидролитично разцепване чрез естерази, водещо до свободна киселинна група BIBF 1202. В следствие BIBF 1202 се глюкуронира от UGT ензими, по-точно UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10 до BIBF 1202 глюкуронид. Само малка част от биотрансформацията на нинтеданиб се осъществява чрез CYP метаболитни пътища, като основният участващ ензим е CYP 3A4. Основният CYP-зависим метаболит не е могъл да бъде открит в плазмата при хора при проучването ADME. *In vitro* на CYP-зависимия метаболизъм се падат около 5 % в сравнение с 25 % естерно отцепване.

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

Елиминиране

Общият плазмен клирънс след интравенозна инфузия е бил висок (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). Уринарната екскреция на непромененото активно вещество за 48 часа е била около 0,05 % от дозата (31,5 % gCV) след перорално и около 1,4 % от дозата (24,2 % gCV) след интравенозно приложение; бъбречният клирънс е бил 20 ml/min (32,6 % gCV). Основният път

на елиминиране на свързаната с лекарството радиоактивност след перорално приложение на [^{14}C] нинтеданиб е чрез екскреция с фецеса/жлъчката (93,4 % от дозата, 2,61 % gCV). Делът на бъбречната екскреция в общия клирънс е бил нисък (0,649 % от дозата, 26,3 % gCV). Приема се, че цялостното елиминиране завършва (над 90 %) в рамките на 4 дни след приложение. Терминалният полуживот на нинтеданиб е бил между 10 и 15 часа (gCV % приблизително 50 %).

Линейност/нелинейност

Може да се приеме, че фармакокинетиката на нинтеданиб е линейна по отношение на времето (т.е. данните от единична доза могат да бъдат екстраполирани за множествена доза).

Кумулирането при многократно приложение е било 1,04 пъти за C_{max} и 1,38 пъти за AUC_{τ} . Най-ниските концентрации на нинтеданиб остават стабилни за повече от една година.

Друга информация относно взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Метаболизъм

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

Транспорт

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

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

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

Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации

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

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

Възраст

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

Не са провеждани проучвания в педиатричната популация.

Телесно тегло

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

Раса

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

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните данни за нинтеданиб са събирани при пациенти с отклонения в чернодробните функционални показатели, дефинирани чрез повишения на AST, ALT и билирубина. Наблюдавана е тенденция за повишена експозиция при пациенти със стойности на AST и ALT (до 10 x ГГН) и повишени нива на билирубина (до 1,5 x ГГН) към изходно ниво в сравнение с пациенти с нормални нива на AST, ALT и билирубин. Данните при пациенти с ALT или AST > 10 x ГГН и билирубин > 1,5 x ГГН са били прекалено ограничени за достигане до някакви заключения.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

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

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

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

Репродуктивна токсичност

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

При плъхове са наблюдавани ембрио-фетален леталитет и тератогенни ефекти при експозиции с нива по-ниски от максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ) 250 mg b.i.d. Ефекти върху развитието на аксиалния скелет и върху развитието на големите артерии също са наблюдавани при субтерапевтични нива на експозиция.

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

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

Проучванията за генотоксичност не показват мутагенен потенциал на нинтеданиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

средноверижни триглицериди
твърди мазнини
лецитин (соя) (E322)

Състав на капсулата

желатин
глицерол (85 %)
титанов диоксид (E171)
железен оксид, червен (E172)
железен оксид, жълт (E172)

Печатно мастило

шеллак
железен оксид, черен (E172)
пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки: 60 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/004

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ(ИТЕ), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ(ИТЕ), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

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

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

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел да се проучат подходящи био/туморни маркери (включително VEGF), за да се позволи идентифициране и избиране на една по-таргетирана популация от пациенти, с по-голяма вероятност за полза от лечението с нинтеданиб, заявителят ще проведе и представи резултати от изследователска програма за биомаркери, включваща: 1. Събраните кръвни проби от проучванията LUME-Lung 1 и LUME-Lung 2 ще бъдат оценени за генетично разнообразие в ангиогенните фактори на зародишна линия, включително VEGF или неговите низходящи рецептори. 2. Проучване с едно рамо за изследване дали генетични/геномни маркери (самостоятелно или в съчетание с клинични ковариати) могат да се използват за предвиждане на общата преживяемост (ОП) при пациенти с NSCLC, подходящи за лечение с нинтеданиб. 3. Данни за био/туморни маркери от всички клинични проучвания в клиничната програма за нинтеданиб. Заявителят ще извърши събиране на материал за биомаркерно проучване и анализи на биомаркерни данни в протокола от проучването на всички нови онкологични проучвания, планирани за нинтеданиб в бъдеще, където е клинично уместно.	Резултатите ще бъдат предоставяни на годишна база. Представяне на крайния доклад от проучването с едно рамо: трето тримесечие на 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (100 MG)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули
нинтеданиб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соя. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 мека капсула
120 x 1 мека капсула

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А)НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 100 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули
нинтеданиб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соя. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 100 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg меки капсули
нинтеданиб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соя. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 100 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (150 MG)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 150 mg меки капсули
нинтеданиб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соя. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 мека капсула

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/954/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Vargatef 150 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР – (100 MG)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 100 mg капсули
Нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР – (150 MG)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vargatef 150 mg капсули
Нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vargatef 100 mg меки капсули Нинтеданиб (Nintedanib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Vargatef и за какво се използва

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

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

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Vargatef

Не приемайте Vargatef

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми, ако имате или сте имали проблеми с кръвене, особено наскорошно кръвене в белия дроб;

- ако приемате лекарства за разреждане на кръвта (като варфарин, фенпрокумон, хепарин или ацетилсалицилова киселина) за предотвратяване на кръвосъсирването. Лечението с Vargatef може да доведе до по-висок риск от кървене.
- ако наскоро сте претърпели операция или планирате операция. Нинтеданиб може да повлияе на начина на заздравяване на раните Ви. По тази причина лечението с Vargatef обикновено ще бъде прекъснато, ако Ви предстои операция. Вашият лекар ще реши кога да поднови лечението Ви с това лекарство
- ако имате рак, който се е разпространил в мозъка

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

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство,

- ако получите диария. Важно е да се започне лечение на диарията още при първите признаци (вижте точка 4)
- ако развиете висока температура, понеже това може да бъде симптом на фебрилна неутропения или сепсис (вижте точка 4)
- ако усетите силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, понеже това могат да бъдат симптоми на пробив на стената на червата Ви („стомашно-чревна перфорация“)
- ако усетите болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник, понеже е възможно това да са симптоми на кръвен съсирек в някоя от вените Ви
- ако имате някакъв голям кръвоизлив
- ако усетите стягане или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болки в шията, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като това може да са симптоми на сърдечен удар
- ако някоя от нежеланите реакции (вижте точка 4) стане тежка

Деца и юноши

Това лекарство не е проучвано при деца или юноши и по тази причина не трябва да се приема от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Vargatef

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

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

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

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

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

Бременност

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

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да навреди на плода и да причини вродени дефекти. Пациентките, които могат да забременеят трябва да използват

ефективни методи за контрол на раждаемостта, включително бариерен като втора форма на контрацепция, докато приемат Vargatef и в продължение на поне 3 месеца след спиране на лечението. Трябва да обсъдите с Вашия лекар най-подходящите за Вас методи за контрацепция. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението с Vargatef.

Кърмене

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

Фертилитет

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

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате зле.

Vargatef съдържа соя

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

3. Как да приемате Vargatef

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

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

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

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

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

Намаление на дозата

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

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

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

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

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Vargatef

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Vargatef

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

Ако сте спрели приема на Vargatef

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

- **Фебрилна неутропения и сепсис** (*честа, може да засегне от 1 до 10 на 100 пациенти*):
Лечението с Vargatef може да доведе до намален брой бели кръвни клетки (*неутропения*), които са важни за реакцията на организма срещу бактериални или гъбични инфекции. Като следствие от неутропенията могат да се развият повишена температура (*фебрилна неутропения*) и отравяне на кръвта (*сепсис*). Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате висока температура. По време на лечението с Vargatef Вашият лекар редовно ще проследява кръвната Ви картина и ще Ви изследва за признаци на инфекция, като възпаление, повишена температура или умора.

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

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

- Диария - моля, вижте по-горе
- Болки, изтръпване и/или мравучкане по пръстите на ръцете и краката (*периферна невропатия*)
- Гадене
- Повръщане
- Болка в стомаха (корема)
- Кървене
- Спадане на броя на белите кръвни клетки (*неутропения*)
- Възпаление на лигавиците на храносмилателната система, включително афти и язви в устата (*мукозит, включително стоматит*)
- Обрив
- Намален апетит

- Нарушения на електролитния баланс
- Повишаване на стойностите на чернодробните ензими (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза; алкална фосфатаза) в кръвта, установено чрез кръвни изследвания

Чести нежелани реакции (могат да засегнат 1 до 10 пациенти на 100)

- Отравяне на кръвта (*сепсис*) – моля, вижте по-горе
- Фебрилна неутропения (намаляване на броя на белите кръвни клетки, придружено от висока температура)
- Кръвни съсиреци във вените (*венозна тромбоемболия*)
- Високо кръвно налягане (*хипертония*)
- Загуба на течности (*дехидратация*)
- Абсцес
- Жълтеница (*хипербилирубинемия*)

Нечести нежелани реакции (нечести, могат да засегнат 1 до 10 пациенти на 1000)

- Пробив в стената на червата (*стомачно-чревни перфорации*)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Vargatef

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерите, в които е поставено лекарството са отворени или някоя капсула е счупена.

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vargatef

- Активното вещество на Vargatef е нинтеданиб. Всяка мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат).
- Помощните вещества са:

Капсулно съдържимо: Средновежижни триглицериди, твърди мазнини, лецитин (соя) (E322)

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

Печатно мастило: Шеллак, железен оксид, черен (E172), пропиленгликол (E1520)

Как изглежда Vargatef и какво съдържа опаковката

Меките капсули Vargatef 100 mg са с цвят на праскова, непрозрачни, продълговати капсули с отпечатано с черен цвят от едната страна символа на фирма Boehringer Ingelheim и числото “100”.

Предлагат се три вида опаковки Vargatef 100 mg меки капсули:

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

Не всички видове опаковки Vargatef 100 mg меки капсули могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно преразглеждане на листовката <{месец ГГГГ}>.

Листовка: информация за пациента

Vargatef 150 mg меки капсули Нинтеданиб (Nintedanib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Vargatef и за какво се използва

Капсулите Vargatef съдържат активното вещество нинтеданиб. Нинтеданиб блокира активността на група протеини, които са включени в изграждането и растежа на кръвоносни съдове. Чрез блокиране на активността на тези протеини, нинтеданиб може да потисне растежа и разпространението на раковите клетки.

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

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Vargatef

Не приемайте Vargatef

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство

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

- ако наскоро сте претърпели операция или планирате операция. Нинтеданиб може да повлияе на начина на заздравяване на раните Ви. По тази причина лечението с Vargatef обикновено ще бъде прекъснато, ако Ви предстои операция. Вашият лекар ще реши кога да поднови лечението Ви с това лекарство
- ако имате рак, които се е разпространил в мозъка

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

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство,

- ако получите диария. Важно е да се започне лечение на диарията още при първите признаци (вижте точка 4)
- ако развиете висока температура, понеже това може да бъде симптом на фебрилна неутропения или сепсис (вижте точка 4)
- ако усетите силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, понеже това могат да бъдат симптоми на пробив на стената на червата Ви („стомашно-чревна перфорация“)
- ако усетите болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник, понеже е възможно това да са симптоми на кръвен съсирек в някоя от вените Ви
- ако имате някакъв голям кръвоизлив
- ако усетите стягане или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болки в шията, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като това може да са симптоми на сърдечен удар
- ако някоя от нежеланите реакции (вижте точка 4) стане тежка

Деца и юноши

Това лекарство не е проучвано при деца или юноши и по тази причина не трябва да се приема от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Vargatef

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

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

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

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

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

Бременност

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

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да навреди на плода и да причини вродени дефекти. Пациентките, които могат да забременеят трябва да използват ефективни методи за контрол на раждаемостта, включително бариерен като втора форма на контрацепция, докато приемат Vargatef и в продължение на поне 3 месеца след спиране на лечението. Трябва да обсъдите с Вашия лекар най-подходящите за Вас методи за контрацепция. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението с Vargatef.

Кърмене

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

Фертилитет

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

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте машини, ако се чувствате зле.

Vargatef съдържа соя

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

3. Как да приемате Vargatef

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

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

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

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

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

Намаление на дозата

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

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

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

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Vargatef

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Vargatef

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

Ако сте спрели приема на Vargatef

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

- **Фебрилна неутропения и сепсис** (*честа, може да засегне от 1 до 10 на 100 пациенти*):

Лечението с Vargatef може да доведе до намален брой бели кръвни клетки (*неутропения*), които са важни за реакцията на организма срещу бактериални или гъбични инфекции. Като следствие от неутропенията могат да се развият повишена температура (*фебрилна неутропения*) и отравяне на кръвта (*сепсис*). Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате висока температура. По време на лечението с Vargatef Вашият лекар редовно ще проследява кръвната Ви картина и ще Ви изследва за признаци на инфекция, като възпаление, повишена температура или умора.

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

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

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

Чести нежелани реакции (могат да засегнат 1 до 10 пациенти на 100)

- Отравяне на кръвта (*сепсис*) – моля, вижте по-горе
- Фебрилна неутропения (намаляване на броя на белите кръвни клетки, придружено от висока температура)
- Кръвни съсиреци във вените (*венозна тромбоемболия*)
- Високо кръвно налягане (*хипертония*)

- Загуба на течности (*дехидратация*)
- Абсцес
- Жълтеница (хипербилирубинемия)

Нечести нежелани реакции (нечести, могат да засегнат 1 до 10 пациенти на 1000)

- Пробив в стената на червата (*стомачно-чревни перфорации*)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Vargatef

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерите, в които е поставено лекарството са отворени или някоя капсула е счупена.

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vargatef

- Активното вещество на Vargatef е нинтеданиб. Всяка мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (под формата на езилат) .
- Помощните вещества са:

Капсулно съдържимо: Средновежижни триглицериди, твърди мазнини, лецитин (соя) (E322)

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

Печатно мастило: Шеллак, железен оксид, черен (E172), пропиленгликол (E1520)

Как изглежда Vargatef и какво съдържа опаковката

Меките капсули Vargatef 150 mg са кафяви, непрозрачни, продълговати капсули с отпечатано с черен цвят от едната страна символа на фирма Boehringer Ingelheim и числото „150“.

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно преразглеждане на листовката <{месец ГГГГ}>.