

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Vargatef 100 mg mjuka kapslar

Vargatef 150 mg mjuka kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vargatef 100 mg mjuka kapslar

Varje mjuk kapsel innehåller 100 mg nintedanib (som esilat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje kapsel innehåller 1,2 mg sojalecitin.

Vargatef 150 mg mjuka kapslar

Varje mjuk kapsel innehåller 150 mg nintedanib (som esilat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje kapsel innehåller 1,8 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel (kapsel).

Vargatef 100 mg mjuka kapslar

Persikofärgade, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar (cirka 16 x 6 mm) märkta med Boehringer Ingelheims företagsymbol och "100" på ena sidan.

Vargatef 150 mg mjuka kapslar

Bruna, ogenomskinliga, avlånga mjuka gelatinkapslar (cirka 18 x 7 mm) märkta med Boehringer Ingelheims företagsymbol och "150" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vargatef är avsett för användning i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Vargatef ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos av nintedanib är 200 mg två gånger dagligen administrerat med cirka 12 timmars mellanrum, på dag 2 till 21 i en vanlig 21-dagars behandlingscykel med docetaxel.

Vargatef får inte tas samma dag som kemoterapin med docetaxel administreras (= dag 1).

Om man glömmer en dos av nintedanib, ska administreringen återupptas vid nästa schemalagda tidpunkt, i rekommenderad dos. De enskilda dagliga doserna av nintedanib får inte ökas utöver den rekommenderade dosen för att kompensera för glömda doser. Den rekommenderade maximala dagliga dosen på 400 mg ska inte överskridas.

Patienterna kan fortsätta behandlingen med nintedanib efter att docetaxel har satts ut, så länge klinisk nytta ses eller tills oacceptabla toxiska effekter uppkommer.

För dosering, administrerings sätt och dosjustering av docetaxel hänvisas till motsvarande produktinformation för docetaxel.

Dosjusteringar

Som första åtgärd för hantering av biverkningar (se tabell 1 och 2) bör behandlingen med nintedanib tillfälligt avbrytas tills de specifika biverkningarna har klingat av till nivåer som möjliggör fortsatt behandling (till grad 1 eller utgångsläget).

Behandling med nintedanib kan återupptas med reducerad dos. Dosjusteringar i steg om 100 mg per dygn (d.v.s. en reduktion på 50 mg per administreringstillfälle) baserade på individuell säkerhet och tolerabilitet rekommenderas enligt beskrivningen i tabell 1 och tabell 2.

Om biverkningen/biverkningarna fortfarande kvarstår, d.v.s. om patienten inte tolererar 100 mg två gånger dagligen, ska behandlingen med Vargatef sättas ut permanent. I händelse av specifika förhöjda värden av aspartataminotransferas (ASAT)/ alaninaminotransferas (ALAT) till $> 3 \times$ övre normalgränsen (ULN) i

kombination med förhöjning av totalt bilirubin till $\geq 2 \times \text{ULN}$ och alkaliskt fosfatas (ALP) $< 2 \times \text{ULN}$ (se tabell 2) ska behandlingen med Vargatef avbrytas. Om ingen annan orsak kan fastställas, ska behandlingen med Vargatef sättas ut permanent (se även avsnitt 4.4).

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar för Vargatef (nintedanib) i händelse av diarré, kräkningar och andra icke-hematologiska eller hematologiska biverkningar

Biverkning enligt CTCAE*	Dosjustering
Diarré \geq grad 2 under mer än 7 dagar i följd trots antidiarrébehandling ELLER Diarré \geq grad 3 trots antidiarrébehandling	Efter att behandlingen har satts ut och patienten återhämtat sig till grad 1 eller utgångsläget, reduktion av dosen från 200 mg två gånger dagligen till 150 mg två gånger dagligen och - om en andra dosreduktion bedöms nödvändig - från 150 mg två gånger dagligen till 100 mg två gånger dagligen.
Kräkningar \geq grad 2 OCH/ELLER Illamående \geq grad 3 trots antiemetisk behandling	
Annan icke-hematologisk eller hematologisk biverkning av \geq grad 3	

* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar för Vargatef (nintedanib) i händelse av förhöjda värden av ASAT- och/eller ALAT - och bilirubin.

Stegringar av ASAT/ALAT och bilirubin	Dosjustering
<p>Förhöjda värden av ASAT och/eller ALAT till $> 2,5 \times \text{ULN}$ i kombination med förhöjning av totalt bilirubin till $\geq 1,5 \times \text{ULN}$</p> <p>ELLER</p> <p>Förhöjda värden av ASAT och/eller ALAT till $> 5 \times \text{ULN}$</p>	<p>Efter att behandlingen har satts ut och transaminasvärdena har återgått till $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ i kombination med att bilirubin återgått till det normala, reduktion av dosen från 200 mg två gånger dagligen till 150 mg två gånger dagligen och - om en andra dosreduktion bedöms nödvändig - från 150 mg två gånger dagligen till 100 mg två gånger dagligen.</p>
<p>Förhöjda värden av ASAT och/eller ALAT till $> 3 \times \text{ULN}$ i kombination med en förhöjning av totalt bilirubin till $\geq 2 \times \text{ULN}$ och ALP $< 2 \times \text{ULN}$</p>	<p>Om ingen annan orsak kan fastställas, ska behandlingen med Vargatef sättas ut permanent.</p>

ASAT: aspartataminotransferas; ALAT: alaninaminotransferas;
ALP: alkaliskt fosfatas ULN: övre normalgräns (*Upper Limit Normal*)

Särskilda populationer

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Vargatef för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades för äldre patienter.

I den pivotala studien 1199.13 var 85 patienter (12,9 % av patienterna med adenocarcinomhistologi) ≥ 70 år (medianålder: 72 år, intervall: 70-80 år) (se avsnitt 5.1).

Ingen justering av den initiala doseringen krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Etnicitet och kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser krävs inga *a priori*-dosjusteringar av Vargatef (se avsnitt 5.2). Säkerhetsdata för svarta och afroamerikanska patienter är begränsade.

Nedsatt njurfunktion

Mindre än 1 % av en singeldos nintedanib utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2). Det behövs ingen justering av startdosen för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerhet, effekt och farmakokinetik för nintedanib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Nintedanib elimineras främst genom utsöndring med galla/faeces (> 90 %). Ökad exponering för patienter med nedsatt leverfunktion (Child Pugh A, Child Pugh B; se avsnitt 5.2). Det behövs ingen justering av startdosen för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A) baserat på kliniska data. Begränsade säkerhetsdata från 9 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) är otillräckliga för att karakterisera denna population. Säkerhet, effekt och farmakokinetik för nintedanib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C).

Behandling med Vargatef rekommenderas ej för patienter med måttligt (Child Pugh B) eller kraftigt (Child Pugh C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

Vargatef kapslar är avsedda för att tas via munnen, helst med mat, sväljas hela med vatten och får inte tuggas. Kapseln ska inte öppnas eller krossas (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot nintedanib, mot jordnötter eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Magtarmkanalen

Diarré var den vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkning en och visade sig tidsmässigt i nära relation till administreringen av docetaxel (se avsnitt 4.8). I den kliniska studien LUME-Lung 1 (se avsnitt 5.1) fick majoriteten av patienterna lindrig till måttlig diarré. Allvarliga fall av diarré som resulterat i vätskebrist och elektrolytrubbningar har rapporterats med nintedanib efter att produkten introducerats på marknaden. Diarrén bör behandlas vid första tecken, med adekvat hydrering och antidiarréläkemedel, t.ex. loperamid, och kan kräva uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef (se avsnitt 4.2).

Illamående och kräkningar, oftast av lindrig till måttlig svårighetsgrad, var ofta rapporterade gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.8). Uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef (se avsnitt 4.2) kan krävas, trots lämplig understödande vård. Den understödande vården vid

illamående och kräkningar kan omfatta läkemedel med antiemetiska egenskaper, t.ex. glukokortikoider, antihistaminer eller 5-HT₃-receptorantagonister och adekvat hydrering.

I händelse av dehydrering krävs administrering av elektrolyter och vätska. Plasmanivåerna av elektrolyter bör övervakas, om gastrointestinala biverkningar av denna typ uppträder. Uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef kan krävas (se avsnitt 4.2).

Neutropeni och sepsis

En högre frekvens av neutropeni av CTCAE-grad ≥ 3 observerades hos patienter som behandlades med Vargatef i kombination med docetaxel, jämfört med behandling med enbart docetaxel.

Efterföljande komplikationer som sepsis eller febril neutropeni har observerats (inklusive dödsfall).

Blodstatus ska övervakas under behandlingen, i synnerhet vid kombinationsbehandling med docetaxel. Täta kontroller av fullständigt blodstatus ska göras i början av varje behandlingscykel och runt nadir för patienter som får behandling med nintedanib i kombination med docetaxel, samt när detta är kliniskt indicerat efter administrering av den sista kombinationscykeln.

Leverfunktion

På grund av ökad exponering kan risken för biverkningar vara förhöjd hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A; se avsnitt 4.2 och 5.2). Begränsade säkerhetsdata finns från 9 patienter med hepatocellulärt carcinom och måttligt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child Pugh B. Även om inga oväntade fynd om säkerhet rapporterades för dessa patienter finns

det inte tillräckligt med data för att rekommendera att patienter med måttligt nedsatt leverfunktion behandlas. Effekten av nintedanib har inte undersökts hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B). Säkerhet, effekt och farmakokinetik för nintedanib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C). Behandling med Vargatef rekommenderas inte för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Fall av läkemedelsframkallad leverskada har observerats vid behandling med nintedanib, inklusive allvarlig leverskada med dödlig utgång. Stegringar av leverenzymmer (ALAT, ASAT, ALP, gamma-glutamyltransferas [GGT]) och bilirubin var i allmänhet reversibla efter dossänkning eller behandlingsavbrott i huvuddelen av fallen.

Transaminas-, ALP- och bilirubinnivåer ska undersökas innan kombinationsbehandling med Vargatef plus docetaxel påbörjas. Värdena bör övervakas när detta är kliniskt indicerat, eller periodvis under behandlingen, d.v.s. i kombinationsfasen med docetaxel i början av varje behandlingscykel, och en gång i månaden om behandlingen med Vargatef fortsätter som monoterapi efter att docetaxel har satts ut.

Om relevanta stegringar av leverenzymmer uppmäts, kan uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef krävas (se avsnitt 4.2). Alternativa orsaker till leverenzymstegringarna bör undersökas och lämpliga åtgärder vid behov vidtas. I händelse av specifika förändringar av levervärdena (ASAT/ALAT > 3 × ULN;

totalt bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ och ALP $< 2 \times \text{ULN}$) ska behandlingen med Vargatef avbrytas. Om ingen annan orsak kan fastställas, ska behandlingen med Vargatef sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Patienter med låg kroppsvikt ($< 65 \text{ kg}$), asiatiska och kvinnliga patienter har en högre risk för förhöjda värden för leverenzzymer. Exponeringen för nintedanib ökade linjärt med patientålder, vilket också kan leda till en högre risk att utveckla förhöjda värden för leverenzzymer (se avsnitt 5.2). Noggrann monitorering rekommenderas för patienter med dessa riskfaktorer.

Njurfunktion

Fall av nedsatt njurfunktion/njursvikt, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av nintedanib (se avsnitt 4.8).

Patienter ska följas under behandling med nintedanib, med särskild uppmärksamhet på patienter med riskfaktorer för nedsatt njurfunktion/njursvikt. I händelse av nedsatt njurfunktion/njursvikt ska justering av behandling övervägas (se dosjusteringar under avsnitt 4.2).

Blödning

VEGFR-hämning kan vara förenad med en ökad risk för blödning. I den kliniska studien (LUME-Lung 1, se avsnitt 5.1) med Vargatef var frekvensen av blödning jämförbar i de båda behandlingsarmarna (se avsnitt 4.8). Lindrig till måttlig näsblödning var den vanligaste blödningshändelsen. Majoriteten av de dödliga blödningshändelserna var tumörassocierade. Det förelåg inga obalanser för blödningar i luftvägarna eller dödliga blödningar och ingen intracerebral blödning rapporterades.

Patienter som nyligen hade haft lungblödning (> 2,5 ml rött blod) samt patienter med centralt belägna tumörer med radiologiska tecken på lokal invasion av större blodkärl eller radiologiska tecken på kaviterande eller nekrotiska tumörer exkluderades från de kliniska studierna. Därför rekommenderas ej behandling av dessa patienter med Vargatef.

Icke-allvarliga och allvarliga blödningshändelser, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. Bland dessa ingick patienter med eller utan behandling med blodförtunnande medel eller andra läkemedel som kan orsaka blödning (för kliniska studiedata, se även "Terapeutisk antikoagulation" nedan). Vid blödning ska dosjustering, uppehåll eller utsättning övervägas baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 4.2). Blödningshändelser efter marknadsintroduktionen inkluderar, men är inte begränsade till, organsystemen magtarmkanalen, andningsvägarna och centrala nervsystemet, och de flesta drabbade andningsvägarna.

Terapeutisk antikoagulation

Det finns inga tillgängliga data från kliniska studier för patienter med ärftlig benägenhet för blödning eller för patienter som får en full dos av antikoagulativ behandling innan behandlingen med Vargatef påbörjas (för erfarenhet efter att produkten introducerats på marknaden, se "Blödning" ovan). Hos patienter med kontinuerlig lågdosbehandling med lågmolekylära hepariner eller acetylsalicylsyra sågs ingen ökad blödningsfrekvens. Patienter som utvecklade tromboemboliska händelser under behandlingen och som behövde behandling med antikoagulantia tilläts fortsätta med Vargatef och uppvisade inte någon ökad frekvens av blödningshändelser. Patienter som samtidigt tar antikoagulantia,

såsom warfarin eller fenprokumon, måste övervakas regelbundet med avseende på förändringar i protrombintid, international normalized ratio (INR) och kliniska blödningsepisoder.

Hjärnmetastaser

Stabila hjärnmetastaser

Ingen ökad frekvens av cerebral blödning sågs hos patienter med adekvat förbehandlade hjärnmetastaser som hade varit stabila i ≥ 4 veckor innan behandlingen med Vargatef påbörjades. Dock ska dessa patienter observeras noga avseende tecken och symtom på cerebral blödning.

Aktiva hjärnmetastaser

Patienter med aktiva hjärnmetastaser exkluderades från de kliniska studierna och behandling med Vargatef rekommenderas inte till denna patientgrupp.

Venös tromboembolism

Patienter som behandlas med Vargatef har en ökad risk för venös tromboembolism inklusive lungemboli och djup ventrombos. Patienterna ska observeras noga för tromboemboliska händelser. Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med ytterligare riskfaktorer för tromboemboliska händelser. Vargatef ska sättas ut hos patienter med livshotande venösa tromboemboliska reaktioner.

Arteriella tromboemboliska händelser

Frekvensen av arteriella tromboemboliska händelser var jämförbar mellan de båda behandlingsarmarna i fas 3-studien 1199.13 (LUME-Lung 1). Patienter som nyligen hade haft hjärtinfarkt eller stroke exkluderades från denna studie. Dock sågs en ökad frekvens av arteriella tromboemboliska händelser hos patienter med

idiopatisk lungfibros (IPF) när dessa behandlades med nintedanib i monoterapi. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förhöjd kardiovaskulär risk, inklusive känd kranskärlssjukdom. Behandlingsuppehåll bör övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på akut myokardischemi.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan Vargatef sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Gastrointestinala perforationer och ischemisk kolit

Frekvensen av gastrointestinala perforationer var jämförbar mellan behandlingsarmarna i den kliniska studien. Baserat på verkningsmekanismen kan dock patienter som behandlas med Vargatef eventuellt ha en ökad risk för gastrointestinala perforationer. Fall av gastrointestinala perforationer och ischemisk kolit, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att nintedanib introducerats på marknaden. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som har anamnes på tidigare bukkirurgi eller som nyligen fått en perforation av hålorgan. Vargatef ska därför tidigast sättas in minst 4 veckor efter en större operation. Behandlingen med Vargatef ska sättas ut permanent hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation. Hos patienter som utvecklar ischemisk kolit ska Vargatef sättas ut och kan, i undantagsfall, sättas in igen efter att den ischemiska koliten har gått tillbaka helt och efter noggrann bedömning av patientens tillstånd och andra riskfaktorer.

Nefrotisk proteinuri

Mycket få fall av nefrotisk proteinuri har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. I enskilda fall överensstämde histologiska fynd med glomerulär mikroangiopati med eller utan renala trombosor. Reversering av symtom har observerats efter utsättning av Vargatef. Behandlingsuppehåll ska övervägas hos patienter som utvecklar tecken eller symtom på nefrotiskt syndrom.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Några fall av posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden. PRES är en neurologisk sjukdom (bekräftad med magnetisk resonanstomografi) som kan vara dödlig och som kan manifesteras sig i form av huvudvärk, hypertoni, synstörningar, krampanfall, letargi, förvirring och andra visuella och neurologiska rubbningar. PRES har rapporterats med andra VEGF-hämmare. Vid misstanke om PRES måste behandlingen med nintedanib sättas ut. Det finns ingen erfarenhet av återinsättning av behandling med nintedanib hos patienter som tidigare har drabbats av PRES. Det ska därför ske enligt läkarens rekommendation.

Sårläkningskomplikationer

Baserat på verkningsmekanismen kan nintedanib eventuellt försämra sårläkning. Ingen ökad frekvens av försämrad sårläkning observerades i LUME-Lung 1-studien. Inga särskilda studier som undersöker effekten av nintedanib på sårläkning har utförts. Behandling med Vargatef ska därför endast påbörjas eller – i händelse av ett perioperativt uppehåll – återupptas baserat på en klinisk bedömning av adekvat sårläkning

Inverkan på QT-intervallet

Ingen QT-förlängning observerades för nintedanib i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 5.1). Eftersom flera andra tyrosinkinashämmare är kända för att påverka QT, måste försiktighet iakttas när nintedanib administreras till patienter som skulle kunna utveckla QTc-förlängning.

Allergisk reaktion

Dietära sojaprodukter är kända för att orsaka allergiska reaktioner inklusive svår anafylaxi hos personer med sojaallergi. Patienter med känd allergi mot jordnötsprotein löper en förhöjd risk för svåra reaktioner mot sojapreparat.

Särskilda populationer

I studien 1199.13 (LUME-Lung 1) förelåg en högre frekvens av allvarliga biverkningar hos patienter som behandlades med nintedanib plus docetaxel och hade en kroppsvikt under 50 kg jämfört med patienter med en vikt \geq 50 kg; emellertid var antalet patienter med en kroppsvikt under 50 kg litet. Därför rekommenderas noggrann observering av patienter som väger $<$ 50 kg.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib är ett substrat för P-gp (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering med den potenta P-gp-hämmaren ketokonazol ökade exponeringen för nintedanib 1,61 gånger baserat på AUC

och 1,83 gånger baserat på C_{\max} i en särskild studie av interaktioner med andra läkemedel. I en studie av läkemedelsinteraktioner med den potenta P-gp-induceraren rifampicin minskade exponeringen för nintedanib till 50,3 % baserat på AUC och till 60,3 % baserat på C_{\max} vid samtidig administrering med rifampicin jämfört med administrering av enbart nintedanib. Om potenta P-gp-hämmare (t.ex. ketokonazol eller erytromycin) administreras samtidigt med nintedanib kan de öka exponeringen för nintedanib. I sådana fall ska patienterna övervakas noggrant med avseende på tolerabiliteten för nintedanib. Hanteringen av biverkningar kan kräva uppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen med Vargatef (se avsnitt 4.2).

Potenta P-gp-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin och johannesört) kan minska exponeringen för nintedanib. Samtidig administrering med nintedanib ska alltid övervägas noggrant.

Cytokrom (CYP)-enzymer

Endast en mindre del av metaboliseringen av nintedanib utgjordes av CYP-reaktionsvägar. Nintedanib och dess metaboliter, den fria syramolekylen BIBF 1202 och dess glukuronid BIBF 1202-glukuronid, varken hämmade eller inducerade CYP-enzymer i prekliniska studier (se avsnitt 5.2). Sannolikheten för läkemedelsinteraktioner med nintedanib baserade på CYP-metabolisering anses därför vara låg.

Samtidig administrering med andra läkemedel

Samtidig administrering av nintedanib och docetaxel (75 mg/m²) påverkade inte farmakokinetiken för någotdera läkemedlet i någon relevant utsträckning.

Samtidig administrering av nintedanib och orala hormonella preventivmedel påverkade inte farmakokinetiken för orala hormonella preventivmedel i någon relevant utsträckning (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Nintedanib kan orsaka fosterskador hos människa (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor ska rekommenderas att undvika att bli gravida medan behandling med Vargatef pågår och att använda mycket effektiva preventivmedel vid behandlingsstart, under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen av Vargatef.

Nintedanib har inte någon relevant påverkan på plasmaexponeringen av etinylöstradiol och levonorgestrel (se avsnitt 5.2). Effekten av orala hormonella preventivmedel kan minska vid kräkning och/eller diarré eller andra tillstånd då absorptionen kan vara påverkad. Kvinnor som tar orala hormonella preventivmedel och upplever dessa tillstånd ska rådas att använda ett alternativt mycket effektivt preventivmedel.

Graviditet

Det finns ingen information från användningen av Vargatef i gravida kvinnor, men prekliniska djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter för denna aktiva substans (se avsnitt 5.3). Eftersom nintedanib kan orsaka fosterskador även hos människor, ska det användas under graviditet endast då det kliniska tillståndet kräver behandling. Graviditetstest ska utföras åtminstone inför behandlingen med Vargatef.

Kvinnliga patienter ska uppmanas att kontakta läkare eller apotekspersonal om de blir gravida under behandlingen med Vargatef.

Om patienten blir gravid under behandling med Vargatef, ska hon upplysas om den potentiella risken för fostret. Utsättning av Vargatef-behandlingen bör övervägas.

Amning

Det finns ingen information om nintedanib och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Prekliniska studier har visat att små mängder av nintedanib och dess metaboliter ($\leq 0,5$ % av den administrerade dosen) utsöndrades i mjölk hos digivande råttor. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Vargatef.

Fertilitet

Baserat på prekliniska undersökningar finns det inga belägg för någon nedsättning av fertilitet hos hanar (se avsnitt 5.3). Det finns inga tillgängliga data från människor eller djur rörande potentiella effekter av nintedanib på kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vargatef har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska tillrådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner under behandlingen med Vargatef.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsuppgifterna i avsnitten nedan är baserade på den globala, dubbelblinda randomiserade pivotala fas 3-studien 1199.13 (LUME-Lung 1), som jämförde behandling med nintedanib plus docetaxel mot placebo plus docetaxel på patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller recidiverande icke-småcellig lungcancer, efter första linjens kemoterapi och baserade på data observerade efter att produkten introducerats på marknaden. De vanligaste rapporterade biverkningarna som var specifika för nintedanib var diarré, förhöjda leverenzymvärden (ALAT och ASAT) och kräkningar. Tabell 3 ger en sammanfattning av biverkningarna ordnade efter organsystemklass. För hanteringen av utvalda biverkningar, se avsnitt 4.4. Information om utvalda biverkningar som observerades i LUME-Lung 1-studien beskrivs nedan.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Tabell 3 sammanfattar frekvenserna av biverkningar som rapporterades i den pivotala studien LUME-Lung 1 för patienter med NSCLC med en tumörhistologi av typen adenocarcinom (n = 320) eller efter att produkten introducerats på marknaden. Följande termer används för att rangordna biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Sammanfattning av biverkningar ordnade efter frekvenskategori

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Febril neutropeni, Abscesser, Sepsis		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (inklusive febril neutropeni)	Trombocytopeni		
Metabolism och nutrition	Minskad aptit, Elektrolytobalans	Dehydrering, Viktminskning		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati	Huvudvärk ¹⁾		Posterioort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat			Hjärtinfarkt (se avsnitt 4.4)	
Blodkärl	Blödning ¹⁾ (se avsnitt 4.4)	Venös tromboembolism ³⁾ , Hypertoni		Aneurysmer och arteriella dissektioner
Magtarmkanalen	Diarré, Kräkningar, Illamående, Buksmärta		Perforation ¹⁾ , Pankreatit ²⁾	Kolit

Organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), Förhöjt alkaliskt fosfatase i blodet (ALP)	Hyperbilirubinemi, Förhöjt gamma-glutamyltransferas (GGT)	Läkemedelsframkallad leverskada	
Hud och subkutan vävnad	Mukosit (inklusive stomatit), Hudutslag, Alopeci ¹⁾	Klåda		
Njurar och urinvägar		Proteinuri ¹⁾	Njursvikt (se avsnitt 4.4)	

¹⁾ I kliniska studier var frekvensen inte förhöjd hos patienter som behandlades med nintedanib plus docetaxel jämfört med placebo plus docetaxel

²⁾ Pankreatihändelser har rapporterats hos patienter som tog nintedanib för behandling av IPF och NSCLC. Majoriteten av dessa händelser rapporterades för patienter med IPF-indikationen.

³⁾ Fall av lungemboli har rapporterats.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Diarré

Diarré förekom hos 43,4 % (\geq grad 3: 6,3 %) av patienterna med adenocarcinom i nintedanib-armen. Majoriteten av reaktionerna visade sig tidsmässigt i nära relation till administreringen av docetaxel. De flesta patienterna återhämtade sig från diarrén efter behandlingsuppehåll, antidiarrébehandling och dosreduktion av nintedanib.

För rekommenderade åtgärder och dosjusteringar i händelse av diarré, se avsnitt 4.4 respektive 4.2.

Förhöjda leverenzym- och hyperbilirubinemi

Leverrelaterade biverkningar förekom hos 42,8 % av de patienterna behandlade med nintedanib. Cirka en tredjedel av dessa patienter hade leverrelaterade biverkningar med en svårighetsgrad \geq 3. Hos patienter med förhöjda levervärden utgjorde användning av den fastställda stegvisa dosreduceringsplanen en lämplig åtgärd och behandlingen behövde endast sättas ut hos 2,2 % av patienterna. Hos majoriteten av patienterna var de förhöjda levervärdena reversibla.

För information om särskilda patientgrupper, rekommenderade åtgärder och dosjusteringar i händelse av förhöjda leverenzym- och bilirubinvärden, se avsnitt 4.4 respektive 4.2.

Neutropeni, febril neutropeni och sepsis

Sepsis och febril neutropeni har rapporterats som efterföljande komplikationer till neutropeni. Frekvenserna av sepsis (1,3 %) och febril neutropeni (7,5 %) var förhöjda under behandling med

nintedanib jämfört med placeboarmen. Det är viktigt att patientens blodstatus övervakas under behandlingen, särskilt vid kombinationsbehandling med docetaxel (se avsnitt 4.4).

Blödning

Icke-allvarliga och allvarliga blödningshändelser, varav vissa var dödliga, har rapporterats efter att produkten introducerats på marknaden, inklusive patienter med eller utan behandling med blodförtunnande medel eller andra läkemedel som kan orsaka blödning. Blödningshändelser efter marknadsintroduktionen inkluderar, men är inte begränsade till, organsystemen magtarmkanalen, andningsvägarna och centrala nervsystemet, och de flesta har drabbat andningsvägarna (se även avsnitt 4.4).

Perforation

Som kan förväntas av verkningsmekanismen för nintedanib kan perforation förekomma hos patienter behandlade med nintedanib. Frekvensen av patienter med gastrointestinal perforation var dock låg.

Perifer neuropati

Det är även känt att perifer neuropati förekommer vid docetaxel-behandling. Perifer neuropati rapporterades hos 16,5 % av patienterna i placeboarmen och hos 19,1 % av patienterna i nintedanib-armen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot eller behandling mot överdosering av nintedanib. Den högsta singeldos av nintedanib som administrerades i fas I-studierna var 450 mg en gång dagligen. Dessutom fick 2 patienter en överdos på maximalt 600 mg två gånger dagligen under upp till åtta dagar. De observerade biverkningarna var i linje med den kända säkerhetsprofilen för nintedanib, d.v.s. förhöjda leverenzymmer och gastrointestinala symtom. Båda patienterna återhämtade sig från dessa biverkningar. I händelse av överdosering ska behandlingen avbrytas och allmänna understödande åtgärder sättas in efter behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX09.

Verkningsmekanism

Nintedanib är en trippelverkande angiokinashämmare som blockerar kinasaktiviteten hos receptorer för vaskulär endotelcellstillväxtfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGFR 1-3), receptorer för trombocytdriverad tillväxtfaktor (platelet-derived growth factor, PDGFR α och β) och receptorer för

fibroblasttillväxtfaktor (fibroblast growth factor, FGFR 1-3). Nintedanib binder kompetitivt till bindningsfickan för adenosintrifosfat (ATP) hos dessa receptorer och blockerar det intracellulära signalsystem som är avgörande för proliferationen och överlevnaden av både endotelceller och perivaskulära celler (pericyter och vaskulära glatta muskelceller). Dessutom hämmas fms-liknande tyrosinproteinkinaser (Flt)-3, lymfocyt-specifikt tyrosinproteinkinaser (Lck) och protoonkogen-tyrosinproteinkinaser Src (Src).

Farmakodynamisk effekt

Tumörangiogenes är ett viktigt fenomen som bidrar till tumörers tillväxt, progression och metastasering och som främst utlöses av frisättningen av proangiogena faktorer som utsöndras av tumörcellen (d.v.s. VEGF och bFGF) för att locka till sig värdceller i form av både endotelceller och perivaskulära celler för att underlätta syre- och näringstillförsel genom värdkärlsystemet. I prekliniska sjukdomsmodeller störde nintedanib som monoterapi på ett effektivt sätt bildningen och upprätthållandet av tumörkärlsystemet vilket ledde till hämrad tumörtillväxt och tumörstas. I synnerhet ledde behandling av tumörxenografter med nintedanib till en snabb reduktion av tumörens mikrokärltäthet, pericyttäckningen av kärlen och tumörperfusionen.

Mätningar med dynamisk kontrastmedelsförstärkt magnetresonanstomografi (DCE-MRI) visade en antiangiogen effekt av nintedanib hos människor. Den var inte tydligt dosberoende, men de flesta svaren sågs vid doser på ≥ 200 mg. Logistisk regression visade ett statistiskt signifikant samband mellan den antiangiogena effekten och nintedanibexponeringen. DCE-MRI-effekterna sågs 24-48 timmar efter det första intaget av

läkemedlet och kvarstod, eller till och med ökade, efter kontinuerlig behandling under flera veckor. Ingen korrelation sågs mellan DCE-MRI-svaret och efterföljande kliniskt signifikant reduktion av mållesionens storlek, men DCE-MRI-svaret var associerat med stabilisering av sjukdomen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt i den pivotala fas 3-studien LUME-Lung 1

Effekt och säkerhet för Vargatef undersöktes på 1 314 vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller recidiverande NSCLC efter en tidigare linje med kemoterapi.

”Lokalt recidiverande” definierades som ett lokalt återuppträdande av tumören utan metastaser vid studiestart. Studien omfattade 658 patienter (50,1 %) med adenocarcinom, 555 patienter (42,2 %) med skivepitelcancer och 101 patienter (7,7 %) med andra tumörhistologier.

Patienterna randomiserades (1:1) till att få nintedanib 200 mg oralt två gånger dagligen i kombination med 75 mg/m² intravenöst docetaxel var 21:e dag (n = 655) eller placebo oralt två gånger dagligen i kombination med 75 mg/m² docetaxel var 21:e dag (n = 659). Randomiseringen stratifierades efter status enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 kontra 1), förbehandling med bevacizumab (ja kontra nej), hjärnmetastaser (ja kontra nej) och tumörhistologi (skivepitel- kontra icke-skivepitelhistologi).

Patientkaraktäristika var jämförbara mellan behandlingsarmarna, både i den totala populationen och i subgrupperna baserade på histologi. I den totala populationen var 72,7 % av patienterna män. Majoriteten av patienterna var icke-asiater (81,6 %), medianåldern

var 60,0 år, ECOG funktionsstatus vid baslinjen var 0 (28,6 %) eller 1 (71,3 %); en patient hade ett ECOG funktionsstatus vid baslinjen på 2. Vid studiestart hade 5,8 % av patienterna stabila hjärnmetastaser och 3,8 % hade tidigare fått bevacizumab-behandling.

Sjukdomsstadiet fastställdes vid tidpunkten för diagnosen med hjälp av Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC), upplaga 6 eller 7. I den totala populationen hade 16,0 % av patienterna sjukdomsstadium < IIIB/IV; 22,4 % hade sjukdomsstadium IIIB och 61,6 % hade sjukdomsstadium IV. 9,2 % av patienterna rekryterades till studien med lokalt recidiverande sjukdom i ett stadium som hade utvärderats vid baslinjen. Av patienterna med tumörhistologi av typen adenocarcinom hade 15,8 % av patienterna sjukdomsstadium < IIIB/IV; 15,2 % hade sjukdomsstadium IIIB och 69,0 % hade sjukdomsstadium IV.

5,8 % av adenocarcinompatienterna rekryterades till studien med lokalt recidiverande sjukdom i ett stadium som hade utvärderats vid baslinjen.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning av en oberoende granskningskommitté baserad på intent-to-treat (ITT)-populationen och testad genom histologi. Total överlevnad var det viktigaste sekundära effektmåttet. Andra effektmått inkluderade objektiv respons, sjukdomskontroll, förändringar av tumörstorlek och hälsorelaterad livskvalitet.

Tillägg av nintedanib till docetaxel ledde till en statistiskt signifikant minskning på 21 % av risken för progression eller död för den totala populationen (riskkvot (HR) 0,79; 95 % konfidensintervall (KI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$) enligt den

oberoende granskningskommitténs bedömning. Detta resultat bekräftades i den uppföljande PFS-analysen (HR 0,85; 95 % KI: 0,75-0,96; $p = 0,0070$), som inkluderade alla händelser som samlats in fram till tidpunkten för slutlig analys av totalöverlevnad. Analysen av total överlevnad i den totala populationen nådde inte statistisk signifikans (HR 0,94; 95 % KI: 0,83-1,05).

Det är värt att notera att de förplanerade analyserna baserade på histologi visade en statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan behandlingsarmarna endast i adenocarcinom-populationen (tabell 4).

Som framgår av tabell 4 ledde tillägget av nintedanib till docetaxel till en statistiskt signifikant minskning på 23 % av risken för progression eller död för adenocarcinompopulationen (HR 0,77; 95 % KI: 0,62-0,96). I linje med dessa observationer uppvisade relaterade effektmått i studien, såsom sjukdomskontroll och förändring av tumörstorlek, signifikanta förbättringar.

Tabell 4: Effektdata för studien LUME-Lung 1 för patienter med tumörhistologi av typen adenocarcinom

	Vargatef + docetaxel	Placebo + docetaxel
Progressionsfri överlevnad (PFS)* - primär analys		
Patienter, n	277	285
Antal dödsfall eller progressioner, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Median-PFS [månader]	4,0	2,8
HR (95% KI)	0,77 (0,62; 0,96)	
	0,0193	

	Vargatef + docetaxel	Placebo + docetaxel
Stratifierat p-värde enligt log-rank-test**		
Progressionsfri överlevnad (PFS)*** - uppföljningsanalys		
Patienter, n	322	336
Antal dödsfall eller progressioner, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Median-PFS [månader]	4,2	2,8
HR (95% KI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratifierat p-värde enligt log-rank-test**	0,0485	
Sjukdomskontroll [%]	60,2	44,0
Oddsquot (95 % KI)+	1,93 (1,42; 2,64)	
p-värde+	< 0,0001	
Objektivt svar [%]	4,7	3,6
Oddsquot (95 % KI)+	1,32 (0,61; 2,93)	
p-värde+	0,4770	
Tumörkrympning [%]°	-7,76	-0,97
p-värde °	0,0002	
Total överlevnad (OS)***		
Patienter, n	322	336
Antal dödsfall, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Medianöverlevnad [månader]	12,6	10,3
HR (95% KI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratifierat p-värde enligt log-rank-test*	0,0359	

HR: riskkvot; KI: konfidensintervall

* Primär PFS-analys utförd när 713 PFS-händelser hade observerats baserat på IRC-bedömning i den totala ITT-populationen (332 händelser hos adenocarcinompatienter).

** Stratifierat efter ECOG PS vid baslinjen (0 kontra 1), hjärnmetastaser vid baslinjen (ja kontra nej) och tidigare behandling med bevacizumab (ja kontra nej).

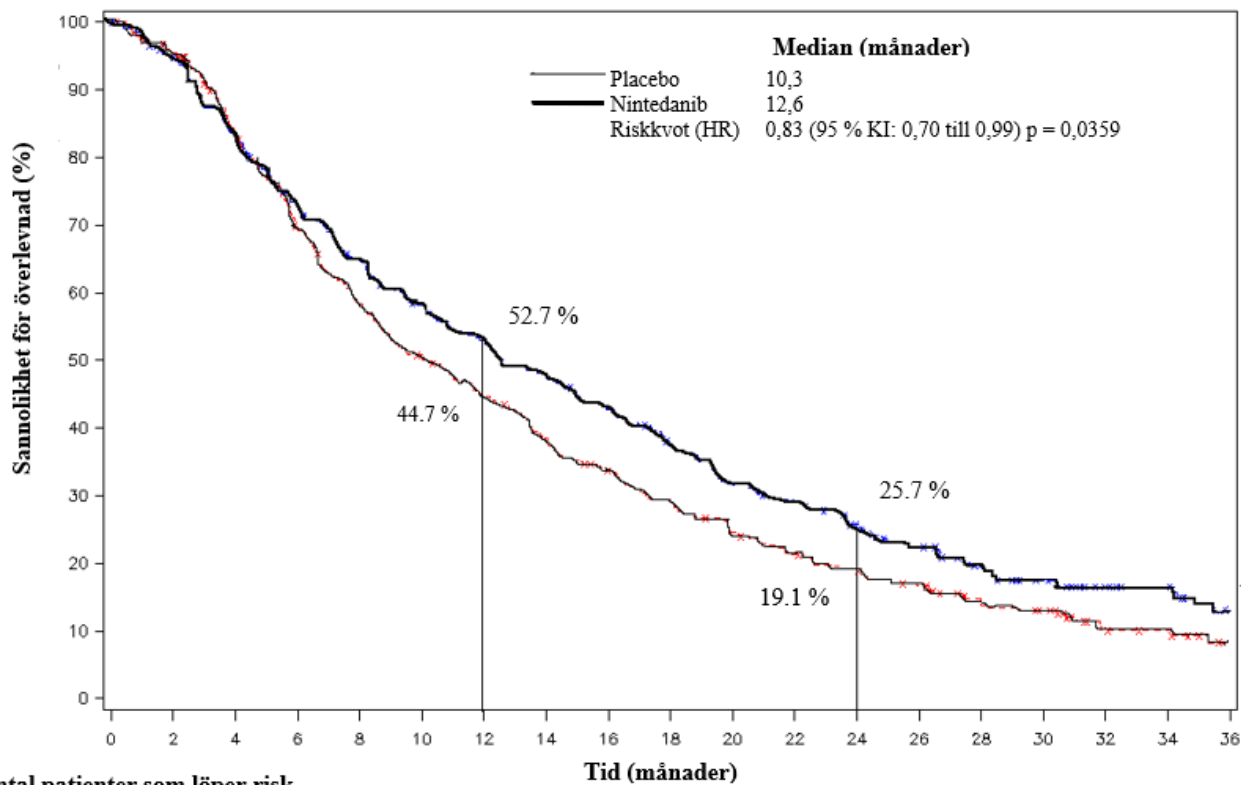
*** OS-analys och uppföljande PFS-analys utförd när 1 121 dödsfall hade observerats i den totala ITT-populationen (535 händelser hos adenocarcinompatienter).

+ Oddskvot och p-värde erhöles från en logistisk regressionsmodell justerad för ECOG funktionsstatus vid baslinjen (0 kontra 1).

° Det justerade medelvärdet av bästa procentuella förändring från baslinjen och p-värdet har genererats från en justering enligt ANOVA-modellen för ECOG PS vid baslinjen (0 kontra 1), hjärnmetastaser vid baslinjen (ja kontra nej) och tidigare behandling med bevacizumab (ja kontra nej).

En statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad som talar för behandling med nintedanib plus docetaxel visades hos patienter med adenocarcinom, med en minskning på 17 % av risken för död (HR 0,83; $p = 0,0359$) och en förbättring av medianöverlevnad på 2,3 månader (10,3 kontra 12,6 månader, Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad för patienter med en tumörhistologi av typen adenocarcinom per behandlingsgrupp i studien LUME-Lung 1



Antal patienter som löper risk

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

En fördefinierad utvärdering utfördes i populationen med adenocarcinompatienter som ansågs ha rekryterats till studien med en särskilt dålig behandlingsprognos, d.v.s. patienter vilkas sjukdom progredierade under eller strax efter första linjens behandling, innan de rekryterades till studien. Denna population omfattade de cancerpatienter som vid baslinjen identifierades genom att deras sjukdom hade progredierat och att de rekryterades till studien mindre än 9 månader efter att de hade påbörjat första linjens behandling. Behandling av dessa patienter med nintedanib i kombination med docetaxel minskade risken för död med 25 %, jämfört med placebo plus docetaxel (HR 0,75; 95 % KI: 0,60-0,92; p = 0,0073). Medianöverlevnaden förbättrades med 3 månader (nintedanib: 10,9 månader; placebo: 7,9 månader). I en post-hoc-analys på cancerpatienter vilkas sjukdom hade

progredierat och som rekryterades till studien ≥ 9 månader efter att de hade påbörjat första linjens behandling nådde skillnaden inte statistisk signifikans (HR för OS: 0,89, 95 % KI: 0,66-1,19).

Andelen adenocarcinompatienter med stadium < IIIB/IV vid diagnos var liten och balanserad mellan behandlingsarmarna (placebo: 54 patienter (16,1 %), nintedanib: 50 patienter (15,5 %)). HR för dessa patienter för PFS och OS var 1,24 (95 % KI: 0,68; 2,28) respektive 1,09 (95 % KI: 0,70; 1,70). Storleken på urvalet var dock liten, det förelåg ingen signifikant interaktion och KI var brett och täckte in HR för OS för den totala adenocarcinom-populationen.

Livskvalitet

Behandling med nintedanib ändrade inte signifikant tiden till försämring av de prespecificerade symtomen hosta, dyspné och smärta, men ledde till en signifikant försämring av symtomskalan för diarré. Trots detta observerades en total behandlingsvinst med nintedanib, utan någon negativ inverkan på självrapporterad livskvalitet.

Effekt på QT-intervallet

QT/QTc-mätningar registrerades och analyserades från en specifik studie som jämförde nintedanib i monoterapi med sunitinib i monoterapi till patienter med njurcellscancer. I denna studie gav varken orala singeldoser på 200 mg nintedanib eller multipla orala doser på 200 mg nintedanib givna två gånger dagligen under 15 dagar någon förlängning av QTcF-intervallet. Någon grundlig QT-studie av nintedanib givet i kombination med docetaxel har dock ej genomförts.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Vargatef för alla grupper av den pediatrika populationen för icke-småcellig lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Nintedanib nådde maximala plasmakoncentrationer cirka 2-4 timmar efter oral administrering som mjuka gelatinkapslar tillsammans med mat (intervall 0,5-8 timmar). Den absoluta biotillgängligheten för en 100 mg-dos var hos friska frivilliga 4,69 % (90 % KI: 3,615-6,078). Absorptionen och biotillgängligheten minskas av transportöreffekter och omfattande första-passage-metabolism. Exponeringen för nintedanib ökade dosproportionellt i dosintervallen 50-450 mg en gång dagligen och 150-300 mg två gånger dagligen. Steady state-plasmakoncentrationer uppnåddes som senast inom en vecka efter intaget.

Efter födointag ökade exponeringen av nintedanib med cirka 20 % jämfört med administrering under fastebetingelser (KI: 95,3-152,5 %) och absorptionen fördröjdes (median- t_{\max} fastande: 2,00 timmar; med föda: 3,98 timmar).

I en in vitro-studie blandades nintedanib-kapslar med en liten mängd äppelmos eller chokladpudding i upp till 15 minuter och detta påverkade inte den farmaceutiska kvaliteten. Expansion och deformation av kapslarna på grund av vattenupptag i gelatinkapselns hölje observerades vid långvarig exponering för mjuk mat. Att ta kapslarna med mjuk mat förväntas därför inte ändra den kliniska effekten om intaget sker omedelbart.

Distribution

Nintedanib följer en dispositionskinetik som åtminstone är bifasisk. Efter intravenös infusion observerades en stor distributionsvolym (V_{ss} : 1 050 l; 45,0 % gCV).

Proteinbindningen av nintedanib i human plasma *in vitro* var hög, med en bunden fraktion på 97,8 %. Serumalbumin anses vara det huvudsakliga bindande proteinet. Nintedanib distribueras företrädesvis i plasma med en blod/plasmakvot på 0,869.

Metabolism

Den dominerande metaboliseringsreaktionen för nintedanib är hydrolytisk klyvning med esteraser som leder till den fria syramolekylen BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronideras därefter av olika UGT-enzymmer (UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 och UGT 1A10) till BIBF 1202-glukuronid.

Endast en mindre del av metaboliseringen av nintedanib utgjordes av CYP-reaktionsvägar, med CYP 3A4 som det dominerande involverade enzymet. Den huvudsakliga CYP-beroende metaboliten kunde inte påvisas i plasma i den humana ADME-studien. *In vitro* stod CYP-beroende metabolisering för cirka 5 % jämfört med cirka 25 % esterhydrolytisk klyvning.

I prekliniska *in vivo*-experiment uppvisade BIBF 1202 ingen effekt trots dess aktivitet vid målreceptorerna för substansen.

Eliminering

Total plasmaclearance efter intravenös infusion var hög (CL: 1 390 ml/min; 28,8 % gCV). Urinutsöndringen av den oförändrade aktiva substansen inom 48 timmar var cirka 0,05 % av dosen (31,5 % gCV) efter oral och cirka 1,4 % av dosen (24,2 % gCV) efter intravenös administrering; renal clearance var 20 ml/min (32,6 % gCV). Den huvudsakliga elimineringsvägen för den läkemedelsrelaterade radioaktiviteten efter oral administrering av

[14C]-nintedanib var utsöndring med galla/faeces (93,4 % av dosen, 2,61 % gCV).

Bidraget från renal utsöndring till totalclearance var lågt (0,649 % av dosen, 26,3 % gCV).

Radioaktiviteten ansågs helt utsöndrad (över 90 %) inom 4 dygn efter dosering. Den terminala halveringstiden för nintedanib var mellan 10 och 15 timmar (gCV% cirka 50 %).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för nintedanib kan betraktas som linjär med avseende på tiden (d.v.s. singeldosdata kan extrapoleras till multipeldosdata). Ackumuleringen efter upprepade administrering var 1,04-faldig för C_{max} och 1,38-faldig för AUC_{τ} .

Dalkoncentrationerna av nintedanib förblev stabila under mer än ett år.

Övrig information om interaktioner med andra läkemedel

Metabolism

Läkemedelsinteraktioner mellan nintedanib och CYP-substrat, CYP-hämmare eller CYP-inducerare förväntas inte, eftersom nintedanib, BIBF 1202 och BIBF 1202-glukuronid inte hämmade eller inducerade CYP-enzymerna i de prekliniska studierna, och inte heller metaboliserades nintedanib av CYP-enzymerna i någon relevant utsträckning.

Transport

Nintedanib är ett substrat för P-gp. För interaktionspotentialen för nintedanib med denna transportör, se avsnitt 4.5. Nintedanib visade sig inte vara ett substrat för eller en hämmare av OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller inte ett substrat för BCRP. Endast en svag hämmande

potential på OCT-1, BCRP och P-gp observerades *in vitro*, vilken anses ha låg klinisk relevans. Detsamma gäller för det faktum att nintedanib är ett substrat för OCT-1.

Farmakokinetiska/ farmakodynamiska förhållanden

I undersökande farmakokinetiska biverkningsanalyser tenderade högre exponering för nintedanib att vara associerad med leverenzymstegringar, men inte med gastrointestinala biverkningar. Farmakokinetiska effektanalyser utfördes inte för kliniska effektmått. Logistisk regression visade ett statistiskt signifikant samband mellan nintedanibexponering och DCE-MRI-svar.

Populationsfarmakokinetiska analyser i särskilda patientgrupper

De farmakokinetiska egenskaperna för nintedanib var jämförbara hos friska försökspersoner, cancerpatienter och patienter i målpopulationen. Exponeringen för nintedanib påverkades inte av kön (kroppsviktskorrigerad), lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattat genom kreatininclearance), levermetastaser, ECOG funktionsstatus, alkoholkonsumtion eller P-gp-genotyp.

Populationsfarmakokinetiska analyser indikerade måttliga effekter på exponeringen för nintedanib beroende på ålder, kroppsvikt och etnicitet (se nedan). Baserat på den höga interindividuella variabiliteten i exponeringen som observerades i den kliniska LUME-Lung 1-studien anses dessa effekter inte vara kliniskt relevanta. Dock rekommenderas noggrann övervakning för patienter med flera av dessa riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Ålder

Exponeringen för nintedanib ökade linjärt med åldern. $AUC_{\tau,ss}$ minskade med 16 % för en 45-årig patient (5:e percentilen) och ökade med 13 % för en 76-årig patient (95:e percentilen) jämfört med en patient med medianåldern på 62 år. Den åldersgrupp som omfattas av analysen var 29-85 år; cirka 5 % av populationen var äldre än 75 år.

Kroppsvikt

En omvänd korrelation sågs mellan kroppsvikt och exponering för nintedanib. $AUC_{\tau,ss}$ ökade med 25 % för en 50 kg patient (5:e percentilen) och minskade med 19 % för en 100 kg patient (95:e percentilen) jämfört med en patient med medianvikten på 71,5 kg.

Etnicitet

Populationsmedelvärdet för exponeringen för nintedanib var 33-50 % högre för kinesiska, taiwanesiska och indiska patienter och 16 % högre hos japanska patienter, medan det var 16-22 % lägre för koreaner jämfört med kaukasier (korrigerat för kroppsvikt). Baserat på den höga interindividuella variabiliteten i exponeringen anses dessa effekter inte vara kliniskt relevanta. Data från svarta personer var mycket begränsade, men i samma storleksordning som för kaukasier.

Nedsatt leverfunktion

I en fas I-studie av engångsdoser var exponeringen för nintedanib, baserat på C_{max} och AUC, 2,2 gånger högre hos frivilliga försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A; 90 % KI 1,3-3,7 för C_{max} respektive 1,2-3,8 för AUC) jämfört med friska försökspersoner. Hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) var exponeringen 7,6 gånger

högre baserat på C_{\max} (90 % KI 4,4-13,2) respektive 8,7 gånger högre (90 % KI 5,7-13,1) baserat på AUC, jämfört med friska försökspersoner. Försökspersoner med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C) har inte studerats.

Samtidig behandling med orala hormonella preventivmedel

I en riktad farmakokinetisk studie fick kvinnliga patienter med SSc-ILD en engångsdos av 30 µg etinylöstradiol kombinerat med 150 µg levonorgestrel före och efter en dos på 150 mg nintedanib två gånger dagligen under minst 10 dagar. De justerade geometriska medelvärdeskvoterna (90 % konfidensintervall [KI]) var 117 % (108-127 %; C_{\max}) och 101 % (93-111 %; AUC_{0-tz}) för etinylöstradiol respektive 101 % (90-113 %; C_{\max}) och 96 % (91-102 %; AUC_{0-tz}) för levonorgestrel (n = 15), vilket tyder på att samtidig administrering av nintedanib inte har någon relevant effekt på plasmaexponering av etinylöstradiol och levonorgestrel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

Studier av toxicitet vid singeldos på råttor och möss visade en låg akut toxisk potential för nintedanib. I toxicitetsstudier vid upprepad dosering på råttor var biverkningarna (t.ex. förtjockning av epifysplattor, lesioner på framtänderna) främst relaterade till verkningsmekanismen för nintedanib (d.v.s. VEGFR-2-hämning). Dessa förändringar är kända från andra VEGFR-2-hämmare och kan betraktas som klasseffekter.

Diarré och kräkningar åtföljt av minskat födointag och förlust av kroppsvikt observerades i toxicitetsstudier på icke-gnagare.

Det fanns inga tecken på leverenzymstegringar hos råttor, hundar och cynomolgusapor. Lindriga leverenzymstegringar, som inte orsakades av allvarliga biverkningar som diarré, sågs endast hos rhesusapor.

Reproduktionstoxicitet

En studie av hanlig fertilitet och tidig embryonal utveckling fram till implantation hos råttor visade inga effekter på hanliga genitalia och hanlig fertilitet.

Hos råttor sågs embryofetal mortalitet och teratogena effekter vid exponeringsnivåer som låg under den humana exponeringen vid den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) på 200 mg två gånger dagligen. Effekter på utvecklingen av det axiella skelettet och på utvecklingen av de stora artärerna noterades också vid subterapeutiska exponeringsnivåer.

Hos kaniner sågs embryofetal mortalitet vid en exponering som var ungefär 8 gånger högre än vid MRHD. Teratogena effekter på aortabågarna i kombination med hjärtat och det urogenitala systemet noterades vid en exponering som var 4 gånger högre än vid MRHD och på den embryofetala utvecklingen av det axiella skelettet vid en exponering som var 3 gånger högre än vid MRHD.

Hos råttor utsöndrades små mängder av radioaktivt märkt nintedanib och/eller dess metaboliter i mjölken ($\leq 0,5$ % av den administrerade dosen).

Gentoxicitetsstudier visade ingen mutagen potential för nintedanib.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Triglycerider, medellånga kedjor

Hårt fett

Sojalecitin (E322)

Kapselhölje

Gelatin

Glycerol (85 %)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblistor som var och en innehåller 10 kapslar.

Vargatef 100 mg mjuka kapslar

Förpackningsstorlekar:

60 eller 120 kapslar, eller multiförpackning med 120 (2 × 60)

kapslar (2 kartonger med 60 kapslar vardera, inslagna i plastfolie).

Vargatef 150 mg mjuka kapslar

Förpackningsstorlek:

60 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid kontakt med innehållet i kapseln ska händerna omedelbart tvättas med rikligt med vatten (se avsnitt 4.2).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vargatef 100 mg mjuka kapslar

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg mjuka kapslar

EU/1/14/954/004

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 21 november 2014

Förnyat godkännande: 26 augusti 2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/>