

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vargatef 100 mg bløde kapsler

Vargatef 150 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Vargatef 100 mg bløde kapsler

Hver blød kapsel indeholder 100 mg nintedanib (som esilat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 1,2 mg sojalecithin.

Vargatef 150 mg bløde kapsler

Hver blød kapsel indeholder 150 mg nintedanib (som esilat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 1,8 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel (kapsel).

Vargatef 100 mg bløde kapsler

Ferskenfarvede, uigennemsigtige, aflange kapsler af blød gelatine (ca. 16 x 6 mm) præget med Boehringer Ingelheims logo og tallet "100" på den ene side.

Vargatef 150 mg bløde kapsler

Brun, uigennemsigtig, aflang kapsel af blød gelatine (ca. 18 x 7 mm) præget med Boehringer Ingelheims logo og tallet "150" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vargatef er indiceret i kombination med docetaxel til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden, metastatisk eller lokalt recidiverende ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med adenokarcinom-tumorchistologi efter førstelinje-kemoterapi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Vargatef skal initieres og superviseres af en læge med erfaring i anvendelse af kræftbehandlinger.

Dosering

Den anbefalede dosis nintedanib er 200 mg to gange dagligt administreret med ca. 12 timers mellemrum på dag 2 til 21 i en standard 21-dages behandlingscyklus med docetaxel.

Vargatef må ikke tages på den samme dag som administration af docetaxel-kemoterapi (= dag 1). Hvis en dosis nintedanib springes over, skal administrationen genoptages på det næste planlagte tidspunkt og med den anbefalede dosis. De individuelle daglige doser af nintedanib må ikke øges til over den anbefalede dosis som erstatning for glemte doser. Den anbefalede højeste daglige dosis på 400 mg må ikke overskrides.

Patienter kan fortsætte behandlingen med nintedanib efter seponering af docetaxel, så længe der ses en gavnlig klinisk virkning, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet.

For dosering, administration og dosisjustering af docetaxel henvises til produktinformationen for docetaxel.

Dosisjusteringer

Som første foranstaltning til håndtering af bivirkninger (se Tabel 1 og 2) skal behandlingen med nintedanib afbrydes midlertidigt, indtil den specifikke bivirkning er bedret til et niveau, der tillader fortsættelse af behandlingen (til grad 1 eller som niveauet ved *baseline*).

Behandlingen med nintedanib kan genoptages med en reduceret dosis. Det anbefales at justere dosis med trin på 100 mg per dag (dvs. en reduktion på 50 mg per dosering), baseret på sikkerheden og tolerabiliteten hos den enkelte patient, som beskrevet i Tabel 1 og Tabel 2.

Hvis en eller flere bivirkninger varer ved, dvs. hvis patienten ikke tåler 100 mg to gange dagligt, skal behandlingen med Vargatef seponeres permanent. I tilfælde af specifikt forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)/alaninaminotransferase (ALAT) til $> 3 \times$ øvre normalgrænse (ULN) ledsaget af total bilirubin forhøjet til $\geq 2 \times$ ULN og basisk fosfatase (ALP) på $< 2 \times$ ULN, se Tabel 2, skal behandlingen med Vargatef afbrydes. Medmindre der kan fastslås en anden årsag, skal Vargatef seponeres permanent (se også pkt. 4.4).

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer af Vargatef (nintedanib) i tilfælde af diarré, opkastning og andre ikke-hæmatologiske eller hæmatologiske bivirkninger

CTCAE* Bivirkning	Dosisjustering
Diarré $\geq$ grad 2 i flere end 7 dage i træk trods behandling mod diarré ELLER Diarré $\geq$ grad 3 trods behandling mod diarré	Efter afbrydelse af behandlingen og bedring til grad 1 eller som ved <i>baseline</i> , dosisreduktion fra 200 mg to gange dagligt til 150 mg to gange dagligt og – hvis endnu en dosisreduktion anses for nødvendig – fra 150 mg to gange dagligt til 100 mg to gange dagligt.
Opkastning $\geq$ grad 2 OG/ELLER Kvalme $\geq$ grad 3 trods antiemetisk behandling	
Andre ikke-hæmatologiske eller hæmatologiske bivirkninger $\geq$ grad 3	

* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabel 2: Anbefalede dosisjusteringer af Vargatef (nintedanib) i tilfælde af forhøjet ASAT og/eller ALAT og bilirubin

Forhøjet ASAT/ALAT og bilirubin	Dosisjustering
ASAT og/eller ALAT forhøjet til $> 2,5 \times$ ULN og total bilirubin forhøjet til $\geq 1,5 \times$ ULN ELLER ASAT og/eller ALAT forhøjet til $> 5 \times$ ULN	Efter afbrydelse af behandlingen og bedring af transaminase-værdierne til $\leq 2,5 \times$ ULN ledsaget af en normaliseret bilirubin, reduceres den daglige dosis fra 200 mg to gange dagligt til 150 mg to gange dagligt og – hvis endnu en dosisreduktion anses for nødvendig – fra 150 mg to gange dagligt til 100 mg to gange dagligt.
ASAT og/eller ALAT forhøjet til $> 3 \times$ ULN og total bilirubin forhøjet til $\geq 2 \times$ ULN og ALP $< 2 \times$ ULN	Medmindre der kan fastslås en anden årsag, skal Vargatef seponeres permanent.

ASAT: Aspartataminotransferase; ALAT: Alaninaminotransferase

ALP: Basisk fosfatase; ULN: Øvre normalgrænse

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Vargatefs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der var ingen overordnede forskelle i sikkerhed og virkning hos ældre patienter.

I det pivotale studie 1199.13 var 85 patienter (12,9 % af patienterne med adenokarcinom-histologi) ≥ 70 år (medianalder: 72 år, interval: 70-80 år) (se pkt. 5.1).

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Etnisk oprindelse og legemsvægt

Farmakokinetiske populationsanalyser har påvist, at *a priori* dosisjusteringer af Vargatef ikke er nødvendige (se pkt. 5.2). Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata for sorte og afroamerikanske patienter.

Nedsat nyrefunktion

Mindre end 1 % af en enkeltdosis nintedanib udskilles via nyrerne (se pkt. 5.2). Det er ikke nødvendigt at justere startdosis til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Nintedanibs sikkerhed, virkning og farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Nintedanib elimineres primært ved udskillelse via galde/fæces (> 90 %). Eksponeringen øgedes hos patienter med nedsat leverfunktion (Child Pugh A, Child Pugh B; se pkt. 5.2). Kliniske data har vist, at det ikke er nødvendigt at justere startdosis til patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A). Der findes begrænsede sikkerhedsdata fra ni patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B), hvilket er utilstrækkeligt til at karakterisere denne population. Nintedanibs sikkerhed, virkning og farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C). Behandling med Vargatef anbefales ikke til patienter med moderat (Child Pugh B) og svært (Child Pugh C) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Vargatef-kapsler skal tages oralt, helst sammen med mad. Kapslerne skal synkes hele sammen med vand og må ikke tygges. Kapslen må ikke åbnes eller knuses (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for nintedanib, jordnødder eller soja, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Mave-tarm-kanalen

Diarré var den hyppigst indberettede gastrointestinale bivirkning, og den forekom i en tæt tidsmæssig sammenhæng med administration af docetaxel (se pkt. 4.8). I det kliniske studie LUME-Lung 1 (se pkt. 5.1) havde de fleste af patienterne let til moderat diarré.

Der er rapporteret om alvorlige tilfælde af diarré, som har ført til dehydrering og elektrolytforstyrrelser, ved brug af nintedanib i perioden efter markedsføring. Ved de første tegn på diarré skal der iværksættes behandling i form af tilstrækkelig hydrering og lægemidler mod diarré, f.eks. loperamid. Afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen med Vargatef kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Kvalme og opkastning, for det meste af let til moderat sværhedsgrad, var hyppigt indberettede gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen med Vargatef (se pkt. 4.2) kan være nødvendig trods relevant understøttende behandling. Understøttende behandling mod kvalme og opkastning kan omfatte lægemidler med

antiemetiske egenskaber, f.eks. glukokortikoider, antihistaminer eller 5-HT₃-receptorantagonister, og tilstrækkelig hydrering.

I tilfælde af dehydrering er administration af elektrolytter og væske nødvendig. Hvis der forekommer relevante gastrointestinale bivirkninger, skal elektrolytniveauerne i plasma monitoreres. Afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen med Vargatef kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Neutropeni og sepsis

Neutropeni af CTC_{AE} grad ≥ 3 blev observeret hyppigere hos patienter, der blev behandlet med Vargatef i kombination med docetaxel, sammenlignet med behandling med docetaxel alene. Efterfølgende komplikationer som f.eks. sepsis eller febril neutropeni er observeret (herunder tilfælde med dødelig udgang).

Blodbilledet skal monitoreres under behandlingen, især under kombinationsbehandling med docetaxel. Der skal hyppigt tages et fuldstændigt blodbillede i starten af hver behandlingscyklus og omkring nadir for patienter, der får behandling med nintedanib i kombination med docetaxel, og som klinisk indiceret efter administration af den sidste kombinationscyklus.

Leverfunktion

Som følge af øget eksponering kan risikoen for bivirkninger være forøget hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A; se pkt. 4.2 og 5.2). Der findes begrænsede sikkerhedsdata fra ni patienter med hepatocellulært karcinom og moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child Pugh B). Selvom der ikke blev rapporteret uventede sikkerhedsrelaterede fund hos disse patienter, er dataene utilstrækkelige til at danne basis for, at man kan anbefale behandling af patienter med moderat nedsat leverfunktion. Nintedanibs virkning er ikke undersøgt hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B). Nintedanibs sikkerhed, virkning og farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C). Behandling med Vargatef anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Der er observeret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade under behandling med nintedanib, herunder svær leverskade med dødelig udgang. Forhøjelse af leverenzymen (ALAT, ASAT, ALP, gamma-glutamyltransferase (GGT)) og bilirubin var i de fleste tilfælde reversible ved dosisreduktion eller dosisafbrydelse.

Transaminase-, ALP- og bilirubin-niveauer bør undersøges før initiering af kombinationsbehandling med Vargatef plus docetaxel. Værdierne skal også monitoreres som klinisk indiceret eller regelmæssigt under behandlingen, dvs. i kombinationsfasen med docetaxel i starten af hver behandlingscyklus og hver måned, hvis Vargatef fortsættes som monoterapi efter seponering af docetaxel.

Afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen med Vargatef kan være nødvendig, hvis der måles relevante forhøjelser af leverenzymen (se pkt. 4.2). Andre årsager til de forhøjede leverenzymen skal undersøges, og der skal træffes relevante foranstaltninger efter behov. I tilfælde af specifikke ændringer i levertal (ASAT/ALAT $> 3 \times \text{ULN}$, total bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$ og ALP $< 2 \times \text{ULN}$) skal behandlingen med Vargatef afbrydes. Medmindre der kan fastslås en anden årsag, skal Vargatef seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Patienter med lav legemsvægt (< 65 kg), asiatiske og kvindelige patienter har en større risiko for forhøjede leverenzymen. Eksponeringen for nintedanib steg lineært med patienternes alder, hvilket også kan medføre en øget risiko for udviklingen af forhøjede leverenzymen (se pkt. 5.2). Tæt monitorering af patienter med disse risikofaktorer anbefales.

Nyrefunktion

Der er rapporteret om tilfælde af nedsat nyrefunktion/-svigt, hvoraf nogle havde dødelig udgang, under behandling med nintedanib (se pkt. 4.8).

Patienter bør monitoreres under behandlingen med nintedanib med særlig opmærksomhed på patienter med risikofaktorer for nedsat nyrefunktion/-svigt. Justering af behandlingen bør overvejes i tilfælde af

nedsat nyrefunktion/-svigt (se pkt. 4.2 Dosisjusteringer).

Blødning

VEGFR-hæmning kan være forbundet med en øget risiko for blødning. I det kliniske studie med Vargatef (LUME-Lung 1, se pkt. 5.1) var hyppigheden af blødninger sammenlignelige i de to behandlingsgrupper (se pkt. 4.8). Den hyppigste blødningshændelse var let til moderat epistaxis. De fleste af de fatale blødningshændelser var tumorrelaterede. Der var ingen ubalancer med hensyn til respiratoriske eller fatale blødninger, og der blev ikke indberettet nogen tilfælde af intracerebral blødning.

Patienter med nylig pulmonal blødning (> 2,5 ml rødt blod) samt patienter med centralt lokaliserede tumorer med radiologisk evidens for lokal invasion af større blodkar eller radiologisk evidens for kavernøse eller nekrotiske tumorer blev ekskluderet fra de kliniske studier. Derfor anbefales behandling med Vargatef ikke til disse patienter.

Efter markedsføringen er der rapporteret om ikke-alvorlige og alvorlige blødningshændelser, hvoraf nogle havde dødelig udgang, både hos patienter, der blev behandlet med antikoagulerende lægemidler eller andre lægemidler, der kan forårsage blødning, og hos patienter, der ikke blev behandlet med sådanne lægemidler (for kliniske studiedata, se også 'Terapeutisk antikoagulation' nedenfor). I tilfælde af blødning bør dosisjustering, afbrydelse eller seponering overvejes baseret på klinisk vurdering (se pkt. 4.2). Blødningshændelser set i perioden efter markedsføringen omfatter, men er ikke begrænset til, mave-tarm-kanalen, åndedrætsorganerne og centralnervesystemet, og hyppigst åndedrætsorganerne.

Terapeutisk antikoagulation

Der foreligger ingen data fra kliniske studier for patienter med arvelig disposition for blødning eller for patienter, der får en fuld dosis antikoagulerende behandling før initiering af behandling med Vargatef (for erfaring i perioden efter markedsføring, se 'Blødning' ovenfor). Der blev ikke observeret øget blødningshyppighed hos patienter i kronisk lavdosisbehandling med lavmolekylære hepariner eller acetylsalicylsyre. Patienter, der udviklede tromboemboliske hændelser under behandlingen, og som havde behov for antikoagulerende behandling, fik lov at fortsætte med Vargatef, og der var ikke nogen øget hyppighed af blødningshændelser. Patienter i samtidig behandling med antikoagulantia, som f.eks. warfarin eller phenprocoumon, skal monitoreres regelmæssigt for ændringer i protrombintid, international normaliseret ratio (INR) og kliniske blødningsepisoder.

Hjernemetastaser

Stabile hjernemetastaser

Der blev ikke observeret en øget hyppighed af cerebral blødning hos patienter med tilstrækkeligt forbehandlede hjernemetastaser, som var stabile i ≥ 4 uger før initiering af behandling med Vargatef. Sådanne patienter skal dog monitoreres tæt for tegn og symptomer på cerebral blødning.

Aktive hjernemetastaser

Patienter med aktive hjernemetastaser blev ekskluderet fra de kliniske studier, og behandling med Vargatef anbefales ikke.

Venøs tromboembolisme

Patienter i behandling med Vargatef har en øget risiko for venøs tromboembolisme, herunder lungeemboli og dyb venøs trombose. Patienterne skal monitoreres tæt for tromboemboliske hændelser. Der bør udvises forsigtighed, især hos patienter med yderligere risikofaktorer for tromboemboliske hændelser. Vargatef skal seponeres hos patienter med livstruende venøse tromboemboliske reaktioner.

Arterielle tromboemboliske hændelser

I fase 3-studiet 1199.13 (LUME-Lung 1) var hyppigheden af arterielle tromboemboliske hændelser sammenlignelig i de to behandlingsgrupper. Patienter med nyligt myokardieinfarkt eller slagtilfælde i anamnesen blev ekskluderet fra dette studie. Der sås dog en øget hyppighed af arterielle tromboemboliske hændelser hos patienter med idiopatisk lungefibrose (IPF), når de blev behandlet med nintedanib som monoterapi. Udvis forsigtighed ved behandling af patienter med en øget

kardiovaskulær risiko, herunder kendt koronararteriesygdom. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på akut myokardieiskæmi.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Denne risiko bør overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme inden initiering af behandling med Vargatef.

Gastrointestinale perforationer og iskæmisk colitis

I det kliniske studie var hyppigheden af gastrointestinal perforation sammenlignelig i behandlingsgrupperne. Som følge af virkningsmekanismen kan patienter i behandling med Vargatef dog have en øget risiko for gastrointestinale perforationer. Der er rapporteret om tilfælde med gastrointestinale perforationer og iskæmisk colitis, hvoraf nogle havde dødelig udgang, i perioden efter markedsføring af nintedanib. Der skal udvises særlig forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere abdominalkirurgi eller nylig perforation af et hulorgan i anamnesen. Efter et større kirurgisk indgreb bør der derfor gå mindst fire uger før initiering af behandling med Vargatef. Behandling med Vargatef skal seponeres permanent hos patienter, der udvikler gastrointestinal perforation. Vargatef skal seponeres hos patienter, der udvikler iskæmisk colitis. Vargatef kan undtagelsesvis blive genintroduceret efter fuldstændig ophør af iskæmisk colitis og omhyggelig vurdering af patientens tilstand og andre risikofaktorer.

Nefrotisk albuminuri

Der er kun indberettet meget få tilfælde af nefrotisk albuminuri efter markedsføring. Histologiske fund i individuelle tilfælde var i overensstemmelse med glomerulær mikroangiopati med eller uden nyretromber. Det er observeret, at symptomerne forsvandt efter Vargatef blev seponeret. Afbrydelse af behandlingen skal overvejes hos patienter, der udvikler tegn eller symptomer på nefrotisk syndrom.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Der er rapporteret nogle tilfælde af posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) efter markedsføring.

PRES er en neurologisk lidelse (bekræftet med magnetisk resonansscanning), som kan vise sig ved hovedpine, hypertension, synsforstyrrelser, krampeanfald, letargi, forvirring og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser, og det kan være dødeligt. PRES er blevet rapporteret med andre VEGF-hæmmere.

Hvis der er mistanke om PRES, skal behandlingen med nintedanib seponeres. Genoptagelse af behandling med nintedanib hos patienter der tidligere har oplevet PRES er ikke kendt og behandlingen bør kun genoptages efter lægens anbefaling.

Sårhelingskomplikationer

Som følge af virkningsmekanismen kan nintedanib hæmme sårhelingen. I LUME-Lung 1 studiet blev der ikke set nogen øget hyppighed af forringet sårheling. Der er ikke udført målrettede studier til undersøgelse af nintedanibs indvirkning på sårheling. Behandling med Vargatef bør derfor kun initieres eller – i tilfælde af perioperativ afbrydelse – genoptages baseret på en klinisk vurdering af, om sårhelingen er tilfredsstillende.

Virkning på QT-interval

I det kliniske studieprogram blev der ikke set tilfælde med QT-forlængelse ved behandling med nintedanib (se pkt. 5.1). Eftersom flere andre tyrosinkinasehæmmere vides at påvirke QT-intervallet, skal der udvises forsigtighed, når nintedanib administreres til patienter i risikogruppe for at udvikle QTc-forlængelse.

Allergisk reaktion

Indtagelse af soja med kosten vides at forårsage allergiske reaktioner, herunder svær anafylaksi, hos personer med sojaallergi. Patienter med kendt allergi over for jordnøddeprotein har en øget risiko for svære reaktioner på sojapræparater.

Særlige populationer

I studie 1199.13 (LUME-Lung 1) var hyppigheden af alvorlige hændelser (SAEs) hos de patienter, der blev behandlet med nintedanib plus docetaxel, større hos patienter, der vejede under 50 kg end hos patienter, der vejede ≥ 50 kg. Det var dog kun et lille antal af patienterne, der vejede under 50 kg. Derfor anbefales tæt monitorering af patienter, der vejer < 50 kg.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

P-glykoprotein (P-gp)

Nintedanib er et substrat for P-gp (se pkt. 5.2). Samtidig administration af den potente P-gp-hæmmer ketoconazol øgede eksponeringen for nintedanib 1,61 gange baseret på AUC og 1,83 gange baseret på $C_{\max}$ i et målrettet lægemiddel-interaktionsstudie. I et lægemiddel-interaktionsstudie med den potente P-gp-induktor rifampicin faldt eksponeringen for nintedanib til 50,3 % baseret på AUC og til 60,3 % baseret på $C_{\max}$ ved samtidig administration af rifampicin sammenlignet med administration af nintedanib alene. Potente P-gp-hæmmere (f.eks. ketoconazol eller erythromycin) kan øge eksponeringen for nintedanib ved samtidig administration. I sådanne tilfælde skal patienterne monitoreres tæt med hensyn til tolerabiliteten af nintedanib. Håndtering af bivirkninger kan kræve afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen med Vargatef (se pkt. 4.2).

Potente P-gp-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin og perikon) kan reducere eksponeringen for nintedanib. Samtidig administration af nintedanib skal overvejes nøje.

Cytokrom (CYP)-enzym

Biotransformationen af nintedanib omfatter kun i mindre grad CYP-metaboliseringsveje. Nintedanib og dets metabolitter, den frie syre-del BIBF 1202 og dens glukuronid, BIBF 1202-glukuronid, hverken hæmmede eller inducerede CYP-enzym i non-kliniske studier (se pkt. 5.2). Sandsynligheden for lægemiddel-interaktioner med nintedanib baseret på CYP-metabolisme anses derfor for at være lav.

Samtidig administration med andre lægemidler

Samtidig administration af nintedanib og docetaxel (75 mg/m²) ændrede ingen af lægemidternes farmakokinetik i relevant omfang.

Samtidig administration af nintedanib og orale hormonale kontrceptiva ændrede ikke de orale hormonale kontrceptivas farmakokinetik i et relevant omfang (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Nintedanib kan forårsage fosterskader hos mennesker (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de er i behandling med Vargatef, og bruge meget sikre kontrceptionsmetoder ved initieringen af, under behandlingen med og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af Vargatef. Nintedanib påvirker ikke ethinylestradiols og levonorgestrels plasmaeksponering i relevant grad (se pkt. 5.2). Virkningen af orale hormonale kontrceptiva kan blive kompromitteret på grund af opkastning og/eller diarré eller andre tilstande, hvor absorptionen kan blive påvirket. Kvinder, som tager orale hormonale kontrceptiva, og som oplever disse tilstande, skal rådes til at anvende en meget sikker alternativ kontrceptionsmetode.

Fertilitet

Non-kliniske undersøgelser har ikke givet evidens for nedsættelse af den mandlige fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data fra mennesker eller dyr om nintedanibs mulige virkninger på kvinders fertilitet.

Graviditet

Der er ingen information om anvendelse af Vargatef til gravide kvinder, men non-kliniske dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet af dette aktive stof (se pkt. 5.3). Da nintedanib måske også kan

forårsage fosterskader hos mennesker, bør det ikke anvendes under graviditeten, medmindre den kliniske tilstand kræver behandling. Der bør som minimum foretages en graviditetstest før behandling med Vargatef.

Kvindelige patienter skal rådes til at underrette deres læge eller apotekspersonalet, hvis de bliver gravide under behandling med Vargatef.

Hvis en patient bliver gravid under behandling med Vargatef, skal hun gøres opmærksom på den mulige risiko for fosteret. Ophør af behandlingen med Vargatef bør overvejes.

Amning

Der er ingen information om udskillelse af nintedanib og dets metabolitter i human mælk.

Non-kliniske studier påviste, at små mængder nintedanib og dets metabolitter ($\leq 0,5$ % af den administrerede dosis) blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Vargatef.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vargatef påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Vargatef.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De sikkerhedsdata, der beskrives i afsnittene nedenfor, er baseret på det globale, dobbeltblindede, randomiserede pivotale fase 3-studie 1199.13 (LUME-Lung 1), der sammenlignede behandling med nintedanib plus docetaxel mod placebo plus docetaxel hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk eller recidiverende NSCLC efter førstelinje-kemoterapi, og på data observeret i perioden efter markedsføring. De hyppigst indberettede bivirkninger, som var specifikke for nintedanib, var diarré, forhøjede leverenzymmer (ALAT og ASAT) og opkastning. I Tabel 3 er der et sammendrag af bivirkningerne i henhold til systemorganklasse. Vedrørende håndtering af udvalgte bivirkninger, se pkt. 4.4. Information om udvalgte bivirkninger observeret i LUME-Lung 1 studiet ses nedenfor.

Oversigt over bivirkninger, opstillet i tabelform

Tabel 3 opsummerer hyppighederne af de bivirkninger, der blev indberettet i det pivotale studie LUME-Lung 1 for patienter med NSCLC med adenokarcinom-tumorhistologi (n = 320) eller i perioden efter markedsføring. Følgende betegnelser anvendes til at rangordne bivirkningerne efter hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed inden for de enkelte hyppighedskategorier.

Tabel 3: Oversigt over bivirkninger efter hyppighedskategori

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100 < 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Febril neutropeni, bylder, sepsis		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (herunder febril neutropeni)	Trombocytopeni		
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit, elektrolytforstyrrelser	Dehydrering, vægtreduktion		
Nervesystemet	Perifer neuropati	Hovedpine ¹⁾		Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom
Hjerte			Myokardieinfarkt (se pkt. 4.4)	
Vaskulære sygdomme	Blødning ¹⁾ (se pkt. 4.4)	Venøs tromboembolisme ³⁾ , hypertension		Aneurismer og arterielle dissektioner
Mave-tarm-kanalen	Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter		Perforation ¹⁾ Pancreatitis ²⁾	Colitis
Lever og galdeveje	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet basisk fosfatase i blodet (ALP)	Hyperbilirubinæmi, forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)	Lægemiddelinduceret leverskade	
Hud og subkutane væv	Mucositis (herunder stomatitis), Udslæt, Alopeci ¹⁾	Pruritus		
Nyrer og urinveje		Proteinuri ¹⁾	Nyresvigt (se pkt. 4.4)	

¹⁾ I kliniske studier var hyppigheden ikke øget hos patienter, der blev behandlet med nintedanib plus docetaxel sammenlignet med placebo plus docetaxel.

²⁾ Der er rapporteret hændelser af pancreatitis hos patienter, der tager nintedanib til behandling af IPF og NSCLC. Størstedelen af disse hændelser blev rapporteret for patienter med IPF-indikationen.

³⁾ Der er rapporteret tilfælde af lungeemboli.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diarré

Diarré forekom hos 43,4 % ($\geq$ grad 3: 6,3 %) af adenokarcinom-patienterne i nintedanib-armen. De fleste af bivirkningerne forekom i en tæt tidsmæssig sammenhæng med administration af docetaxel. De fleste patienter kom sig over diarréen efter afbrydelse af behandlingen, behandling mod diarré og reduktion af dosis af nintedanib.

For anbefalede foranstaltninger og dosisjusteringer i tilfælde af diarré, se henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

Forhøjede leverenzymmer og hyperbilirubinæmi

Lever-relaterede bivirkninger forekom hos 42,8 % af de nintedanib-behandlede patienter. Cirka en tredjedel af disse patienter havde lever-relaterede bivirkninger af en sværhedsgrad $\geq$ grad 3. Hos patienter med forhøjede levertal var anvendelse af det fastlagte skema for trinvis dosisreduktion en passende foranstaltning, og seponering af behandlingen var kun nødvendig hos 2,2 % af patienterne. Hos de fleste patienter var de forhøjede levertal reversible.

For information om særlige populationer, anbefalede foranstaltninger og dosisjusteringer i tilfælde af forhøjede leverenzymmer og forhøjet bilirubin, se henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

Neutropeni, febril neutropeni og sepsis

Sepsis og febril neutropeni er blevet indberettet som efterfølgende komplikationer til neutropeni. Hyppigheden af sepsis (1,3 %) og febril neutropeni (7,5 %) var større under behandling med nintedanib sammenlignet med placeboarmen. Det er vigtigt, at patientens blodbillede monitoreres under behandlingen, især under kombinationsbehandling med docetaxel (se pkt. 4.4).

Blødning

Efter markedsføringen er der rapporteret om ikke-alvorlige og alvorlige blødningshændelser, hvoraf nogle havde dødelig udgang, både hos patienter, der blev behandlet med antikoagulerende lægemidler eller andre lægemidler, der kan forårsage blødning, og hos patienter, der ikke blev behandlet med sådanne lægemidler. Blødningshændelser set i perioden efter markedsføringen omfatter, men er ikke begrænset til, mave-tarm-kanalen, åndedrætsorganerne og centralnervesystemet, og hyppigst åndedrætsorganerne (se også pkt. 4.4).

Perforation

Som forventet ud fra nintedanibs virkningsmekanisme kan perforation forekomme hos patienter i behandling med nintedanib. Hyppigheden af patienter med gastrointestinal perforation var dog lav.

Perifer neuropati

Der kan også forekomme perifer neuropati ved behandling med docetaxel. Perifer neuropati blev indberettet hos 16,5 % af patienterne i placeboarmen og hos 19,1 % af patienterne i nintedanib-armen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot eller behandling efter overdosering med nintedanib. Den højeste enkelt-dosis nintedanib, der blev givet i fase I-studier, var 450 mg én gang dagligt. Derudover fik to patienter en overdosis på højst 600 mg to gange dagligt i op til otte dage. De observerede uønskede hændelser var forenelige med den kendte sikkerhedsprofil for nintedanib, dvs. forhøjede leverenzymmer og gastrointestinale symptomer. Begge patienter kom sig efter disse bivirkninger. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes, og generel understøttende behandling iværksættes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX09.

Virkningsmekanisme

Nintedanib er en trippel angiokinasehæmmer, som blokerer kinaseaktiviteten i vaskulær endotelial

vækstfaktor-receptorer (VEGFR 1-3), trombocytdriveret vækstfaktor-receptorer (PDGFR α og β) og fibroblast vækstfaktor-receptorer (FGFR 1-3). Nintedanib binder sig kompetitivt til disse receptorerers adenosintrifosfat (ATP)-bindende lommer og blokerer den intracellulære signalvej, som er afgørende for proliferation og overlevelse af både endotelceller og perivaskulære celler (pericytter og glatte muskelceller i blodkar). Desuden hæmmes Fms-lignende tyrosin-proteinkinase (Flt)-3, lymfocyt-specifik tyrosin-proteinkinase (Lck) og proto-onkogen tyrosin-proteinkinase Src (Src).

Farmakodynamisk virkning

Tumorangio-genese er en essentiel proces, som bidrager til tumorerens vækst, progression og metastasedannelse. Processen udløses hovedsagelig af frigivelse af pro-angiogene faktorer, som udskilles af tumorcellen (dvs. VEGF og bFGF) for at tiltrække værtens endotelceller og perivaskulære celler med henblik på at fremme oxygen- og næringstilførsel gennem værtens vaskulære system. I non-kliniske sygdomsmodeller forstyrrede nintedanib som enkeltstof effektivt dannelsen og vedligeholdelsen af tumorskarsystem, hvilket medførte hæmning af tumorvæksten og tumorstase. Behandling af tumor-xenografter med nintedanib medførte især hurtig reduktion af tumors mikrokardensitet, pericytters kardækningsgrad og tumorperfusion.

DCE-MRI-målinger (dynamisk MR-scanning forstærket med kontrast) påviste en anti-angiogen virkning af nintedanib hos mennesker. Den var ikke klart dosisafhængig, men respons blev for det meste set ved doser ≥ 200 mg. Logistisk regression påviste en statistisk signifikant sammenhæng mellem anti-angiogen virkning og eksponering for nintedanib. DCE-MRI-virkninger sås 24-48 timer efter den første indtagelse af lægemidlet og blev opretholdt eller sågar øget efter kontinuerlig behandling over flere uger. Der blev ikke fundet nogen korrelation mellem DCE-MRI-respons og efterfølgende klinisk signifikant reduktion af mållæsiensstørrelse, men DCE-MRI-respons var forbundet med sygdomsstabilisering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning i det pivotale fase 3-studie LUME-Lung 1

Vargatefs virkning og sikkerhed blev undersøgt hos 1 314 voksne patienter med lokalt fremskreden, metastatisk eller recidiverende NSCLC efter én tidligere kemoterapi-linje. 'Lokalt recidiverende' blev defineret som lokalt recidiv af tumor uden metastaser ved indgang i studiet. Studiet omfattede 658 patienter (50,1 %) med adenokarcinom, 555 patienter (42,2 %) med pladecellekarcinom og 101 patienter (7,7 %) med andre tumorhistologier.

Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få nintedanib 200 mg oralt to gange dagligt i kombination med 75 mg/m² docetaxel intravenøst hver 21. dag (n = 655) eller placebo oralt to gange dagligt i kombination med 75 mg/m² docetaxel hver 21. dag (n = 659). Randomiseringen var stratificeret i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus (0 versus 1), forudgående behandling med bevacizumab (ja versus nej), hjernemetastaser (ja versus nej) og tumorhistologi (pladecelle- versus ikke-pladecelle-tumorhistologi).

Patientkarakteristika blev balanceret mellem behandlingsgrupperne inden for den samlede population og inden for undergrupperne i henhold til histologi. I den samlede population var 72,7 % af patienterne mænd. De fleste patienter var ikke-asiatiske (81,6 %), medianalderen var 60,0 år, ECOG-funktionsstatus ved *baseline* var 0 (28,6 %) eller 1 (71,3 %), og en enkelt patient havde en ECOG-funktionsstatus på 2 ved *baseline*. Fem komma otte (5,8 %) af patienterne havde stabile hjernemetastaser ved indgang i studiet, og 3,8 % havde fået forudgående behandling med bevacizumab.

Sygdomsstadiet blev fastlagt på diagnosetidspunktet ved hjælp af 6. eller 7. udgave af Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC). I den samlede population havde 16,0 % af patienterne sygdomsstadium < IIIB/IV, 22,4 % havde sygdomsstadium IIIB, og 61,6 % havde sygdomsstadium IV. Ni komma to procent (9,2 %) af patienterne indgik i studiet med sygdomsstadiet 'lokalt recidiverende' vurderet ved *baseline*. Blandt de patienter, der havde tumorer med adenokarcinom-histologi, havde 15,8 % sygdomsstadium < IIIB/IV, 15,2 % havde sygdomsstadium IIIB, og 69,0 % havde sygdomsstadium IV. 5,8 % af adenokarcinom-patienterne indgik i studiet med sygdomsstadiet 'lokalt recidiverende' vurderet ved *baseline*.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) bedømt af en uafhængig bedømmelseskommité (IRC) og baseret på intent-to-treat (ITT)-populationen og i forhold til histologisk test. Samlet overlevelse (OS) var det vigtigste sekundære endepunkt. Andre virkningsresultater omfattede objektivt respons, sygdomskontrol, ændring i tumorstørrelse og helbredsrelateret livskvalitet.

Tillæg af nintedanib til docetaxel medførte en statistisk signifikant reduktion af risikoen for progression eller død på 21 % for den samlede population (hazard ratio (HR) 0,79; 95 % konfidensinterval (CI): 0,68-0,92; $p = 0,0019$) bestemt af den uafhængige bedømmelseskommité. Dette resultat blev bekræftet i den opfølgende PFS-analyse (HR 0,85; 95 % CI: 0,75-0,96; $p = 0,0070$), der omfattede alle registrerede hændelser på tidspunktet for den endelige OS-analyse. Analysen af overlevelse i den samlede population opnåede ikke statistisk signifikans (HR 0,94; 95 % CI: 0,83-1,05).

Det skal bemærkes, at de på forhånd planlagte analyser i henhold til histologi kun påviste en statistisk signifikant forskel i OS mellem behandlingsarmene i adenokarcinom-populationen (Tabel 4).

Som vist i Tabel 4 medførte tillæg af nintedanib til docetaxel en statistisk signifikant reduktion af risikoen for progression eller død på 23 % for adenokarcinom-populationen (HR 0,77; 95 % CI: 0,62-0,96). I tråd med disse observationer viste relaterede studieendepunkter, som f.eks. sygdomskontrol og ændring i tumorstørrelse, signifikante forbedringer.

Tabel 4: Virkningsresultater for LUME-Lung 1-studiet for patienter med adenokarcinom-tumorhistologi

	Vargatef + docetaxel	Placebo + docetaxel
Progressionsfri overlevelse (PFS)* – primær analyse		
Patienter, n	277	285
Antal dødsfald eller progressioner, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Median PFS [måneder]	4,0	2,8
HR (95 % CI)	0,77 (0,62; 0,96)	
Stratificeret log-rank-test, p-værdi**	0,0193	
Progressionsfri overlevelse (PFS)*** – opfølgende analyse		
Patienter, n	322	336
Antal dødsfald eller progressioner, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Median PFS [måneder]	4,2	2,8
HR (95 % CI)	0,84 (0,71; 1,00)	
Stratificeret log-rank-test, p-værdi**	0,0485	
Sygdomskontrol [%]	60,2	44,0
Odds ratio (95 % CI) ⁺	1,93 (1,42; 2,64)	
p-værdi ⁺	< 0,0001	
Objektivt respons [%]	4,7	3,6
Odds ratio (95 % CI) ⁺	1,32 (0,61; 2,93)	
p-værdi ⁺	0,4770	
Tumorreduktion [%] [°]	-7,76	-0,97
p-værdi [°]	0,0002	
Samlet overlevelse (OS)***		
Patienter, n	322	336
Antal dødsfald, n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Median OS [måneder]	12,6	10,3
HR (95 % CI)	0,83 (0,70; 0,99)	
Stratificeret log-rank-test, p-værdi*	0,0359	

HR: hazard ratio; CI: konfidensinterval

* Primær PFS-analyse udført efter forekomst af 713 PFS-hændelser i henhold til den uafhængige bedømmelseskommité's vurdering i den samlede ITT-population (332 hændelser hos adenokarcinom-patienter).

** Stratificeret i henhold til ECOG-funktionsstatus ved *baseline* (0 versus 1), hjernemetastaser ved *baseline* (ja

versus nej) og forudgående behandling med bevacizumab (ja versus nej).

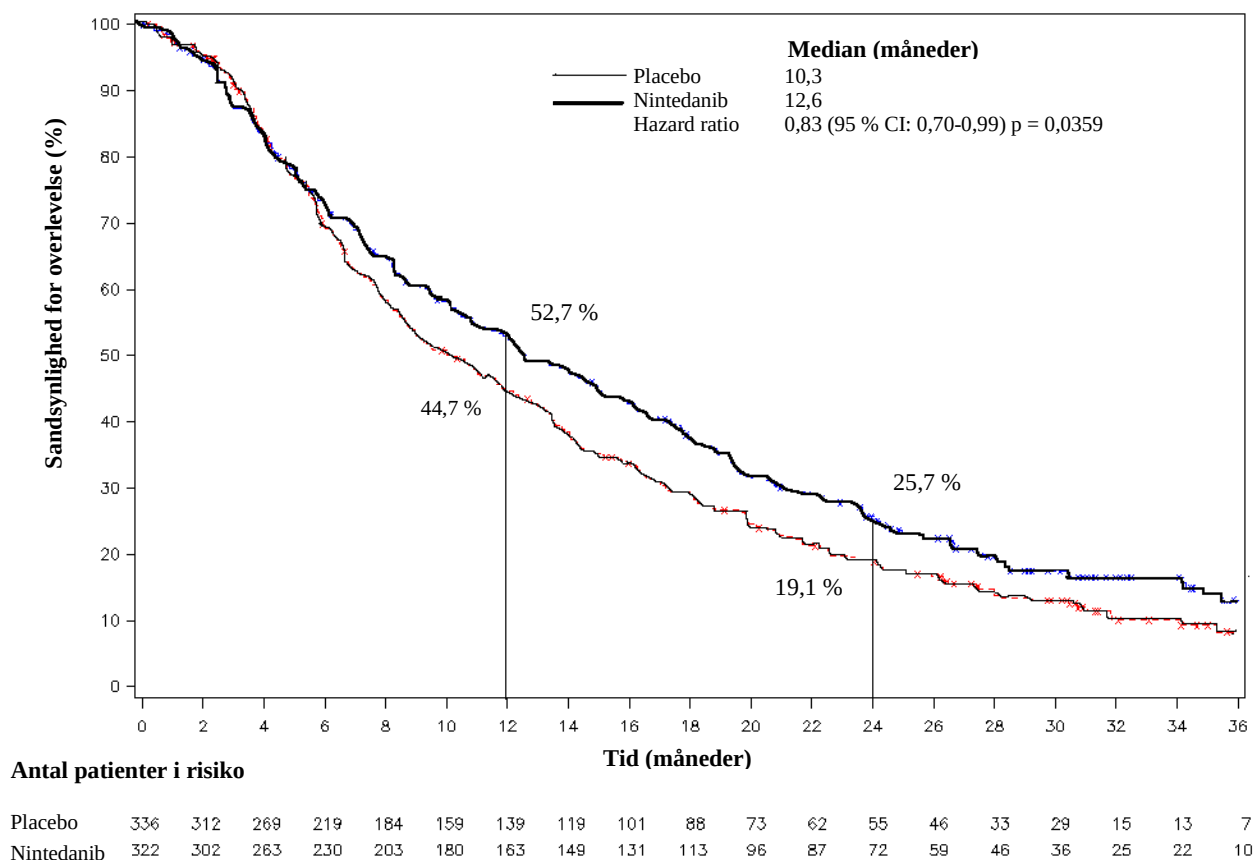
*** OS-analyse og opfølgende PFS-analyse udført, da der var observeret 1 121 dødsfald i den samlede ITT-population (535 hændelser hos adenokarcinom-patienter)

+ Odds ratio og p-værdi stammer fra en logistisk regressionsmodel korregeret for ECOG-funktionsstatus ved *baseline* (0 versus 1).

o Korregeret middelværdi af bedste procentvise ændring fra *baseline* og p-værdien stammer fra en ANOVA-model korregeret for ECOG-funktionsstatus ved *baseline* (0 versus 1), hjernemetastaser ved *baseline* (ja versus nej) og forudgående behandling med bevacizumab (ja versus nej).

En statistisk signifikant forbedring af OS til fordel for behandling med nintedanib plus docetaxel blev påvist hos patienter med adenokarcinom med en 17 % reduktion af risikoen for død (HR 0,83; $p = 0,0359$) og en median forbedring af OS på 2,3 måneder (10,3 versus 12,6 måneder, Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for patienter med adenokarcinom-tumorchistologi efter behandlingsgruppe i LUME-Lung 1 studiet



Der blev foretaget en forudspecificeret evaluering i den population af adenokarcinom-patienter, der ansås for at være indgået i studiet med en særlig dårlig behandlingsprognose, nemlig de patienter, der havde udvist progression under eller kort efter førstelinjebehandling før indgang i studiet. Denne population omfattede de adenokarcinom patienter, der ved *baseline* var blevet identificeret som havende udvist progression, og som var indgået i studiet mindre end ni måneder efter initiering af deres førstelinjebehandling. Behandling af disse patienter med nintedanib i kombination med docetaxel reducerede risikoen for død med 25 % sammenlignet med placebo plus docetaxel (HR 0,75; 95 % CI: 0,60-0,92; $p = 0,0073$). Median OS blev forbedret med tre måneder (nintedanib: 10,9 måneder; placebo: 7,9 måneder). I en post hoc-analyse blandt de adenokarcinom-patienter, der havde oplevet progression, og som var indgået i studiet ≥ 9 måneder efter initiering af deres førstelinjebehandling, var forskellen ikke statistisk signifikant (HR for OS: 0,89; 95 % CI: 0,66-1,19). Andelen af adenokarcinom-patienter med sygdomsstadium $< \text{IIIB/IV}$ på diagnosetidspunktet var lille og næsten den samme i begge behandlingsgrupper (placebo: 54 patienter (16,1 %); nintedanib: 50 patienter (15,5 %)). Disse patienters HR for PFS og OS var henholdsvis 1,24 (95 % CI: 0,68; 2,28) og 1,09 (95 % CI: 0,70; 1,70), selvom stikprøvestørrelsen var lille, der var ingen signifikant interaktion, og CI var bredt og omfattede HR for OS i den samlede adenokarcinom population.

Livskvalitet

Behandling med nintedanib medførte ikke en signifikant ændring i tiden til forværring af de forud specificerede symptomer, hoste, dyspnø og smerter, men medførte en signifikant forværring i symptomskalaen for diarré. Den overordnede behandlingsgevinst med nintedanib blev ikke desto mindre observeret uden negativ påvirkning af den selvrapporterede livskvalitet.

Virkning på QT-interval

QT/QTc-målinger blev registreret og analyseret i et målrettet studie, der sammenlignede nintedanib-monoterapi og sunitinib-monoterapi hos patienter med nyrecellekarcinom. Dette studie viste, at hverken orale enkeltdoser på 200 mg nintedanib eller gentagne orale doser på 200 mg nintedanib givet to gange dagligt i 15 dage forlængede QTcF-intervallet. Der er dog ikke udført grundige QT-studier med nintedanib i kombination med docetaxel.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Vargatef i alle undergrupper af den pædiatriske population ved ikke-småcellet lungekræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af nintedanib blev nået ca. 2-4 timer efter oral administration af en blød gelatinekapsel kort efter et måltid (interval 0,5-8 timer). Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 100 mg var 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078) hos raske frivillige. Absorption og biotilgængelighed nedsættes af transporter-virkninger og en betydelig førstepassage-metabolisme. Eksponeringen for nintedanib steg dosisproportionalt i dosisintervallet 50-450 mg én gang dagligt og 150-300 mg to gange dagligt. *Steady state*-plasmakoncentrationer blev opnået senest inden for en uge efter dosering.

Eksponeringen for nintedanib steg med ca. 20 % efter fødeindtagelse sammenlignet med administration under faste (CI: 95,3-152,5 %), og absorptionen blev forsinket (median t_{max} fastende: 2,00 timer; kort efter et måltid: 3,98 timer).

I et *in vitro*-studie påvirkede det ikke den farmaceutiske kvalitet at blande nintedanibkapslerne med en lille mængde æblemos eller chokoladebudding i en periode op til 15 minutter. Der blev observeret opsvulmen og deformation af kapslerne, som skyldtes, at gelatinekapslens skal absorberede vand efter længere tids kontakt med den bløde mad. Det forventes derfor ikke, at den kliniske virkning ændres, hvis kapslerne straks tages sammen med blød mad.

Fordeling

Nintedanib følger som minimum en bifasisk fordelingskinetik. Efter intravenøs infusion blev der observeret et højt fordelingsvolumen (V_{ss} : 1 050 l; 45,0 % gCV).

In vitro-proteinbindingen af nintedanib i humant plasma var høj med en bundet fraktion på 97,8 %. Serumalbumin anses for det vigtigste bindingsprotein. Nintedanib fordeles fortrinsvis i plasma med et blod/plasma-forhold på 0,869.

Biotransformation

Den dominerende metaboliske reaktion for nintedanib er hydrolytisk spaltning ved hjælp af esteraser, som resulterer i den frie syredel BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronideres efterfølgende til BIBF 1202-glukuronid af UGT-enzymen, nærmere bestemt UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 og UGT 1A10.

Biotransformationen af nintedanib omfatter kun i mindre grad CYP-metaboliseringsveje med CYP 3A4 som den dominerende af de involverede enzymer. Den vigtigste CYP-afhængige metabolit kunne ikke måles i plasma hos mennesker i ADME-studiet. *In vitro* kunne CYP-afhængig metabolisme tilskrives ca. 5 % sammenlignet med ca. 25 % ester-spaltning.

I non-kliniske eksperimenter *in vivo* udviste BIBF 1202 ingen virkning på trods af dets aktivitet ved

stoffets målreceptorer.

Elimination

Den totale plasmaclearance efter intravenøs infusion var høj (CL: 1 390 ml/min; 28,8 % gCV). Urinudskillelsen af uomdannet aktivt stof inden for 48 timer var ca. 0,05 % af dosis (31,5 % gCV) efter oral administration og ca. 1,4 % af dosis (24,2 % gCV) efter intravenøs administration. Den renale clearance var 20 ml/min (32,6 % gCV). Den vigtigste eliminationsvej for lægemiddelrelateret radioaktivitet efter oral administration af [14C] nintedanib var udskillelse med fæces/galde (93,4 % af dosis; 2,61 % gCV).

Bidraget fra renal udskillelse til den totale clearance var lavt (0,649 % af dosis; 26,3 % gCV).

Den samlede genfindning ansås for at være fuldstændig (over 90 %) inden for fire dage efter dosering. Nintedanibs terminale halveringstid var mellem 10 og 15 timer (gCV % ca. 50 %).

Linearitet/non-linearitet

Nintedanibs farmakokinetik kan anses for at være lineær med hensyn til tid (dvs. data for en enkelt-dosis kan ekstrapoleres til data for gentagne doser). Akkumuleringen efter gentagne administrationer var 1,04 gange for C_{max} og 1,38 gange for AUC_{τ} . Dalværdier for nintedanib-koncentrationen forblev stabile i mere end et år.

Andre oplysninger om lægemiddel-interaktioner

Metabolisme

Lægemiddel-interaktioner mellem nintedanib og CYP-substrater, CYP-hæmmere eller CYP-induktorer forventes ikke, da nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202-glukuronid hverken hæmmede eller inducerede CYP-enzymet i non-kliniske studier, ligesom nintedanib ikke metaboliseres af CYP-enzymet i relevant omfang.

Transport

Nintedanib er et substrat for P-gp. For nintedanibs potentiale for interaktion med denne transportør, se pkt. 4.5. Det er vist, at nintedanib hverken er et substrat for eller en hæmmer af OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eller MRP-2 *in vitro*. Nintedanib var heller ikke et substrat for BCRP. Der blev kun observeret potentiale for svag hæmning af OCT-1, BCRP og P-gp *in vitro*, hvilket anses for at have ringe klinisk relevans. Det samme gælder for nintedanibs rolle som substrat for OCT-1.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I eksplorative farmakokinetiske analyser af hændelser var der tendens til, at større eksponering for nintedanib var forbundet med forhøjede leverenzymet men ikke med gastrointestinale hændelser. Farmakokinetiske virkningsanalyser blev ikke udført for kliniske endepunkter. Logistisk regression viste en statistisk signifikant sammenhæng mellem eksponering for nintedanib og DCE-MRI-respons.

Populationsfarmakokinetiske analyser i særlige populationer

Nintedanibs farmakokinetiske egenskaber var de samme hos raske frivillige, kræftpatienter og patienter fra målgruppen. Eksponeringen for nintedanib blev ikke påvirket af køn (korrigeret for legemsvægt), let og moderat nedsat nyrefunktion (estimeret ved kreatininclearance), levermetastaser, ECOG-funktionsstatus, alkoholforbrug og P-gp-genotype.

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede, at alder, legemsvægt og etnisk oprindelse havde moderate virkninger på eksponeringen for nintedanib (se nedenfor). Som følge af den høje interindividuelle variabilitet i eksponeringen, der blev observeret i det kliniske studie LUME-Lung-1, anses disse virkninger ikke for klinisk relevante. Tæt monitorering af patienter med flere af disse risikofaktorer anbefales dog (se pkt. 4.4).

Alder

Eksponeringen for nintedanib steg lineært med alderen. $AUC_{\tau,ss}$ faldt med 16 % hos en 45-årig patient (5 % percentilen) og steg med 13 % hos en 76-årig patient (95 % percentilen) i forhold til en patient med en medianalder på 62 år. Analysen omfattede et aldersinterval fra 29 til 85 år; ca. 5 % af populationen var over 75 år.

Legemsvægt

Der blev observeret en omvendt korrelation mellem legemsvægt og nintedanib-eksponering. $AUC_{\tau,ss}$ steg med 25 % hos en patient på 50 kg (5 %-percentilen) og faldt med 19 % hos en patient på 100 kg (95 %-percentilen) i forhold til en patient med en medianvægt på 71,5 kg.

Etnisk oprindelse

Den gennemsnitlige eksponering for nintedanib var 33-50 % højere hos kinesiske, taiwanesiske og indiske patienter, og 16 % højere hos japanske patienter, mens den var 16-22 % lavere hos koreanere sammenlignet med kaukasiere (korrigeret for legemsvægt). Som følge af den høje interindividuelle variabilitet i eksponeringen anses disse virkninger ikke for klinisk relevante. Data fra sorte individer var meget begrænsede men i samme størrelsesorden som hos kaukasiere.

Nedsat leverfunktion

I et dedikeret fase 1-enkeltdosisstudie var eksponeringen for nintedanib baseret på C_{max} og AUC 2,2 gange højere hos frivillige med let nedsat leverfunktion (Child Pugh A) end hos raske frivillige (90 %-CI hhv. 1,3-3,7 for C_{max} og 1,2-3,8 for AUC). Hos frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) var eksponeringen henholdsvis 7,6 gange højere baseret på C_{max} (90 %-CI 4,4-13,2) og 8,7 gange højere (90 %-CI 5,7-13,1) baseret på AUC end hos raske frivillige. Der er ikke udført studier hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C).

Samtidig behandling med orale hormonale kontraceptiva

I et dedikeret farmakokinetisk studie fik kvindelige patienter med SSc-ILD en enkelt dosis af en kombination af 30 µg ethinylestradiol og 150 µg levonorgestrel før og efter dosering med 150 mg nintedanib to gange dagligt i mindst 10 dage. De justerede geometriske gennemsnitsratioer (90 % konfidensinterval (CI)) var hhv. 117 % (108 % - 127 %; C_{max}) og 101 % (93 % - 111 %; AUC_{0-tz}) for ethinylestradiol og 101 % (90 % - 113 %; C_{max}) og 96 % (91 % - 102 %; AUC_{0-tz}) for levonorgestrel ($n = 15$), hvilket indikerer, at samtidig administration af nintedanib ikke har nogen relevant virkning på ethinylestradiols og levonorgestrels plasmaeksponering.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Toksicitetsstudier med enkeltdoser til rotter og mus tydede på, at nintedanib har et lavt potentiale for akut toksicitet. I toksikologiske studier med gentagne doser til rotter var bivirkninger (f.eks. fortykkelse af epifyseskiver, læsioner på fortænder) for det meste relaterede til nintedanibs virkningsmekanisme (dvs. VEGFR-2-hæmning). Disse forandringer kendes fra andre VEGFR-2-hæmmere og kan anses for at være klassevirkninger.

Diarré og opkastning ledsaget af nedsat fødeindtagelse og vægttab blev observeret i toksicitetsstudier hos ikke-gnavere.

Der var ingen evidens for forhøjede leverenzymen hos rotter, hunde eller cynomolgusaber. Let forhøjede leverenzymen, der ikke skyldtes alvorlige bivirkninger, som f.eks. diarré, blev kun observeret hos rhesusaber.

Reproduktionstoksicitet

Et studie af fertiliteten hos hanner og tidlig fosterudvikling indtil implantation hos rotter påviste ingen virkninger på hannernes reproduktionsorganer eller fertilitet.

Hos rotter blev der observeret embryoføtal letalitet og teratogene virkninger ved en eksponering, der var lavere end den humane eksponering ved den højeste anbefalede dosis til mennesker (MRHD) på 200 mg to gange dagligt. Ved subterapeutisk eksponering blev der også registreret virkninger på udviklingen af det aksiale skelet og udviklingen af de store arterier.

Hos kaniner blev der observeret embryoføtal letalitet ved en eksponering, der var ca. otte gange større end eksponeringen ved MRHD. Der sås teratogene virkninger på aortabuerne samt hjertet og

urogenitalsystemet ved en eksponering, der var fire gange større end eksponeringen ved MRHD, og på den embryoføtale udvikling af det aksiale skelet ved en eksponering, der var tre gange større end eksponeringen ved MRHD.

Hos rotter blev små mængder radioaktivt mærket nintedanib og/eller dets metabolitter udskilt i mælken ($\leq 0,5$ % af den administrerede dosis).

Genotoksicitetsstudier tydede ikke på, at nintedanib har et mutagent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Triglycerider, mellemkædede

Hårdt fedt

Sojalecithin (E322)

Kapselskal

Gelatine

Glycerol (85 %)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumsblister, der indeholder 10 kapsler hver.

Vargatef 100 mg bløde kapsler

Pakningsstørrelser: 60 eller 120 kapsler eller multipakning med 120 (2 × 60) kapsler (2 æsker med 60 kapsler hver, sampakket i plastfolie).

Vargatef 150 mg bløde kapsler

Pakningsstørrelse: 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

I tilfælde af kontakt med kapselindholdet, skal hænderne straks vaskes med rigelige mængder vand (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Vargatef 100 mg bløde kapsler

EU/1/14/954/001

EU/1/14/954/002

EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg bløde kapsler

EU/1/14/954/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. november 2014

Dato for seneste fornyelse: 26. august 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og, alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE (100 MG)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 100 mg bløde kapsler
nintedanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 100 mg nintedanib (som esilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder soja. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 × 1 bløde kapsler
120 × 1 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vargatef 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (100 mg – 60 kapsler til multipakning – uden Blue Box-tekst)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vargatef 100 mg bløde kapsler
nintedanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 100 mg nintedanib (som esilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder soja. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 × 1 bløde kapsler. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/954/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Vargatef 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE INDPAKNING (100 mg – multipakning med 120 kapsler – indeholder Blue Box-tekst)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 100 mg bløde kapsler
nintedanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 100 mg nintedanib (som esilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 120 (2 pakninger med 60 × 1) bløde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/954/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Vargatef 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE (150 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 150 mg bløde kapsler
nintedanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 150 mg nintedanib (som esilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder soja. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 × 1 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/954/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Vargatef 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (100 MG)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 100 mg kapsler
nintedanib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (150 MG)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vargatef 150 mg kapsler
nintedanib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Må ikke åbnes før brug.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vargatef 100 mg bløde kapsler nintedanib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vargatef
3. Sådan skal du tage Vargatef
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vargatef kapsler indeholder det aktive stof nintedanib. Nintedanib blokerer aktiviteten af en gruppe proteiner, der har betydning for udviklingen af nye blodkar, som kræftcellerne skal bruge til at få næring og ilt. Nintedanib kan være med til at standse kræftens vækst og spredning ved at blokere aktiviteten af disse proteiner.

Dette lægemiddel bruges i kombination med en anden kræftmedicin (docetaxel) til behandling af en type kræft i lungerne, der kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Det er til voksne patienter, der har en bestemt type ikke-småcellet lungekræft ("*adenokarcinom*"), og som allerede har fået en behandling med et andet lægemiddel mod denne kræftform, men hvor kræftsvulsten er begyndt at vokse igen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vargatef

Tag ikke Vargatef

- hvis du er allergisk over for nintedanib, jordnødder eller soja, eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i Vargatef (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du har eller har haft problemer med leveren, hvis du har eller har haft problemer med blødning – især nylig blødning i lungerne
- hvis du har eller har haft problemer med nyrerne, eller hvis der er blevet målt en øget mængde protein i din urin
- hvis du tager blodfortyndende medicin (f.eks. warfarin, phenprocoumon, heparin eller acetylsalicylsyre) for at forebygge blodpropper. Behandling med Vargatef kan øge risikoen for blødning
- hvis du er blevet opereret for nylig, eller hvis du snart skal opereres. Nintedanib kan påvirke sårhelingen. Din behandling med Vargatef bliver derfor som regel afbrudt, hvis du skal

- opereres. Din læge afgør, hvornår din behandling med dette lægemiddel skal genoptages
- hvis du har kræft, der har bredt sig til hjernen
- hvis du har for højt blodtryk
- hvis du har eller har haft en aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.

Ud fra disse oplysninger tager din læge måske nogle blodprøver, f.eks. for at kontrollere din leverfunktion og for at måle, hvor hurtigt dit blod størkner. Din læge vil tale med dig om resultaterne af disse prøver og afgøre, om du kan få Vargatef.

Kontakt omgående din læge, mens du tager dette lægemiddel:

- hvis du får diarré. Det er vigtigt at behandle diarré, lige så snart den starter (se afsnit 4)
- hvis du kaster op eller har det dårligt (kvalme)
- hvis du oplever uforklarlige symptomer, såsom gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulst), mørk eller brun (tefarvet) urin, smerter i den øverste, højre side af maven (abdomen), større tendens til blødninger eller blå mærker end normalt, eller du føler dig træt. Dette kan være symptomer på alvorlige leverproblemer
- hvis du får feber, kulderystelser, hurtig vejrtrækning eller hurtig puls. Det kan være tegn på infektion eller blodforgiftning (sepsis) (se afsnit 4)
- hvis du får stærke smerter i maveområdet, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning eller hårdhed/oppustning af maven, da det kan være symptomer på et hul i tarmvæggen (gastrointestinal perforation)
- hvis du oplever en kombination af nogle eller alle følgende symptomer: pludselige, stærke smerter eller kramper i maven, rødt blod i din afføring, diarré eller forstoppelse, kvalme og opkastninger, da det kan være symptomer på tarmbetændelse på grund af nedsat blodgennemstrømning (iskæmisk colitis)
- hvis du oplever smerte, hævelse, rødme eller varme i en arm eller et ben, eller hvis du oplever brystsmerter og vejrtrækningsbesvær, da det kan være symptomer på en blodprop i en vene
- hvis du får en større blødning
- hvis du oplever trykken for brystet eller brystsmerter, typisk i venstre side af kroppen, smerter i halsen, kæben, skulderen eller armen, hurtig puls, åndenød, kvalme eller opkastning, da det kan være symptomer på et hjerteanfald
- hvis du oplever symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk. Dette kan være symptomer på en hjernelidelse kaldet posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
- hvis en eller flere af de bivirkninger, som du kan risikere at få (se afsnit 4), bliver alvorlig(e).

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos børn og unge til behandling af kræft i lungerne (NSCLC) og må derfor ikke tages af børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Vargatef

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også naturlægemidler og lægemidler, der er købt uden recept.

Vargatef kan interagere med visse andre lægemidler. Følgende lægemidler kan øge blodets indhold af nintedanib, der er det aktive stof i Vargatef, og kan derfor øge risikoen for bivirkninger (se afsnit 4):

- Ketoconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner)
- Erythromycin (bruges til behandling af bakterieinfektioner).

Følgende lægemidler kan nedsætte blodets indhold af nintedanib og kan derfor nedsætte virkningen af Vargatef:

- Rifampicin (et antibiotikum der bruges til behandling af tuberkulose)
- Carbamazepin, phenytoin (bruges til behandling af krampeanfald)
- Perikon (et naturlægemiddel til behandling af depression).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet, da det kan skade det ufødte barn og forårsage misdannelser.

Prævention

- Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende en meget sikker præventionsmetode for at undgå graviditet, når de begynder at tage Vargatef, mens de tager Vargatef og i mindst 3 måneder, efter behandlingen er stoppet.
- Tal med lægen om, hvilke præventionsmetoder der er de bedste for dig.
- Opkastning og/eller diarré eller andre tilstande i mave-tarm-kanalen kan påvirke optagelsen af oral hormonal prævention, såsom p-piller, og kan nedsætte deres virkning. Hvis du oplever disse tilstande, skal du kontakte lægen om en alternativ og mere hensigtsmæssig præventionsmetode.
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Vargatef eller har mistanke om, at du kan være gravid, skal du omgående fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

Amning

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i modermælk og kan skade det ammede barn. Derfor må kvinder ikke amme under behandling med Vargatef.

Frugtbarhed

Dette lægemiddels virkning på frugtbarheden hos mennesker er ikke undersøgt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vargatef påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du har det dårligt.

Vargatef indeholder soja

Kapslerne indeholder sojalecithin. Du må ikke bruge Vargatef, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

3. Sådan skal du tage Vargatef

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tag ikke Vargatef samme dag, som du får din kemoterapi med docetaxel.

Du skal synke kapslerne hele sammen med vand. De må ikke tygges. Det anbefales at tage kapslerne sammen med mad, dvs. under eller umiddelbart før eller efter et måltid.

Kapslen må ikke åbnes eller knuses (se afsnit 5).

Den anbefalede dosis er fire kapsler om dagen (i alt 400 mg Vargatef om dagen). Tag ikke mere end denne dosis.

Den daglige dosis skal opdeles i to doser på to kapsler, der skal tages med ca. 12 timers mellemrum, f.eks. to kapsler om morgenen og to kapsler om aftenen. Disse to doser skal tages på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Når lægemidlet tages på den måde, er man sikker på, at der hele tiden er en konstant mængde nintedanib i kroppen.

Nedsættelse af dosis

Hvis du ikke kan tåle den anbefalede dosis på 400 mg om dagen på grund af bivirkninger (se afsnit 4),

kan din læge nedsætte den daglige dosis Vargatef. Du må ikke selv nedsætte dosis eller stoppe behandlingen uden først at tale med din læge.

Din læge kan nedsætte din anbefalede dosis til 300 mg om dagen (to kapsler på 150 mg). I så fald vil din læge ordinere Vargatef 150 mg bløde kapsler til din behandling.

Hvis det er nødvendigt, kan din læge nedsætte din daglige dosis yderligere til 200 mg om dagen (to kapsler på 100 mg). I så fald vil din læge ordinere den relevante kapselstyrke til dig.

I begge tilfælde skal du tage én kapsel i den relevante styrke to gange daglig med 12 timers mellemrum sammen med mad (f.eks. om morgenen og om aftenen) på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Hvis din læge har stoppet din kemoterapi med docetaxel, skal du fortsætte med at tage Vargatef to gange daglig.

Hvis du har taget for meget Vargatef

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Vargatef

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag din næste dosis Vargatef efter planen på det næste fastlagte tidspunkt og med den dosis, som lægen eller apotekspersonalet har anbefalet.

Hvis du holder op med at tage Vargatef

Du må ikke holde op med at tage Vargatef uden at tale med lægen først. Det er vigtigt, at du tager dette lægemiddel hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Hvis du ikke tager dette lægemiddel efter lægens anvisninger, kan det være, at denne kræftbehandling ikke virker efter hensigten.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal være særlig opmærksom, hvis du får følgende bivirkninger under behandlingen med Vargatef:

- **Diarré** (*meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer*)

Diarré kan medføre tab af væske og vigtige salte (elektrolytter som f.eks. natrium eller kalium) i din krop. Ved de første tegn på diarré skal du drikke rigeligt med væske og omgående kontakte lægen. Begynd på en egnet behandling mod diarré, f.eks. loperamid, så hurtigt som muligt efter at du har talt med lægen.

- **Febril neutropeni og blodforgiftning** (*almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer*)

Behandling med Vargatef kan medføre et lavere antal af den type hvide blodlegemer (*neutropeni*), der er vigtige for kroppens reaktion på bakterie- og svampeinfektioner. Som følge af neutropeni kan der opstå feber (*febril neutropeni*) og blodforgiftning (*sepsis*). Hvis du får feber, kulderystelser, hurtig vejrtrækning eller hurtig puls, skal du omgående fortælle det til lægen. Under behandlingen med Vargatef vil din læge regelmæssigt overvåge dine blodceller og undersøge dig for tegn på infektion som f.eks. betændelse, feber eller træthed.

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med dette lægemiddel:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Diarré – se ovenfor

- Smerter, følelsesløshed og/eller en prikkende/snurrende fornemmelse i fingre og tæer (*perifer neuropati*)
- Kvalme
- Opkastning
- Mavesmerter
- Blødning
- Et nedsat antal hvide blodlegemer (*neutropeni*)
- Betændelse i fordøjelseskanalens slimhinder, herunder betændelse og sår i munden (*slimhindebetændelse, herunder mundbetændelse*)
- Udslæt
- Nedsat appetit
- Forstyrrelser i saltbalance
- Forhøjede leverenzymmer (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, basisk fosfatase) observeret i blodprøver
- Hårtab (alopeci).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blodforgiftning (*sepsis*) – se ovenfor
- Nedsat antal hvide blodlegemer ledsaget af feber (*febril neutropeni*)
- Blodpropper i venerne (*venøs tromboembolisme*), især i benene (symptomer omfatter smerte, rødme, hævelse og varme i en arm eller et ben), som via blodkarrene kan nå til lungerne og forårsage brystmerter og vejtrækningsbesvær (hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du straks søge lægehjælp)
- Højt blodtryk (*hypertension*)
- Væsketab (*dehydrering*)
- Bylder
- Lavt antal blodplader (*trombocytopeni*)
- Gulsot (*hyperbilirubinæmi*)
- Forhøjede leverenzymværdier (gammaglutamyltransferase) i blodet i henhold til blodprøver
- Vægttab
- Kløe
- Hovedpine
- Øget mængde protein i din urin (*proteinuri*).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Forekomst af huller i tarmvæggen (*gastrointestinal perforation*)
- Alvorlige leverproblemer
- Betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- Myokardieinfarkt (blodprop i hjertet)
- Nyresvigt.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Betændelse i tyktarmen
- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner)
- En hjernelidelse med symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, indpakningen og blisterne. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at blisteren, som indeholder kapslerne, er åbnet, eller hvis en kapsel er i stykker.

Hvis du kommer i kontakt med kapselindholdet, skal du straks vaske hænderne med rigelige mængder vand (se afsnit 3).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vargatef indeholder:

Aktivt stof: nintedanib. Hver blød kapsel indeholder 100 mg nintedanib (som esilat).

Hjælpesoffer:

Kapselindhold: Mellemkædede triglycerider, hårdt fedt, sojalecithin (E322)

Kapselskal: Gelatine, glycerol (85 %), titandioxid (E171), jernoxid, rød (E172), jernoxid, gul (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Vargatef 100 mg bløde kapsler (kapsler) er ferskenfarvede, uigennemsigtige, aflange kapsler (ca. 16 x 6 mm) præget med Boehringer Ingelheims logo og tallet "100" på den ene side.

Vargatef 100 mg bløde kapsler fås i tre pakningsstørrelser:

- En æske, der indeholder 60 kapsler (6 aluminiumsblister med 10 kapsler i hver).
- En æske, der indeholder 120 kapsler (12 aluminiumsblister med 10 kapsler i hver).
- En multipakning, der indeholder 120 kapsler (2 æsker med 60 kapsler i hver, sampakket i plastfolie).

Ikke alle pakningsstørrelser af Vargatef 100 mg bløde kapsler er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 89 00

Danmark

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

Malta

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

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 Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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 Portugal, 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 București
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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Vargatef 150 mg bløde kapsler nintedanib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vargatef
3. Sådan skal du tage Vargatef
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vargatef kapsler indeholder det aktive stof nintedanib. Nintedanib blokerer aktiviteten af en gruppe proteiner, der har betydning for udviklingen af nye blodkar, som kræftcellerne skal bruge til at få næring og ilt. Nintedanib kan være med til at standse kræftens vækst og spredning ved at blokere aktiviteten af disse proteiner.

Dette lægemiddel bruges i kombination med en anden kræftmedicin (docetaxel) til behandling af en type kræft i lungerne, der kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Det er til voksne patienter, der har en bestemt type ikke-småcellet lungekræft ("*adenokarcinom*"), og som allerede har fået en behandling med et andet lægemiddel mod denne kræftform, men hvor kræftsvulsten er begyndt at vokse igen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vargatef

Tag ikke Vargatef

- hvis du er allergisk over for nintedanib, jordnødder eller soja, eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i Vargatef (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel:

- hvis du har eller har haft problemer med leveren, hvis du har eller har haft problemer med blødning – især nylig blødning i lungerne
- hvis du har eller har haft problemer med nyrerne, eller hvis der er blevet målt en øget mængde protein i din urin
- hvis du tager blodfortyndende medicin (f.eks. warfarin, phenprocoumon, heparin eller acetylsalicylsyre) for at forebygge blodpropper. Behandling med Vargatef kan øge risikoen for blødning
- hvis du er blevet opereret for nylig, eller hvis du snart skal opereres. Nintedanib kan påvirke sårhelingen. Din behandling med Vargatef bliver derfor som regel afbrudt, hvis du skal

- opereres. Din læge afgør, hvornår din behandling med dette lægemiddel skal genoptages
- hvis du har kræft, der har bredt sig til hjernen
- hvis du har for højt blodtryk
- hvis du har eller har haft en aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.

Ud fra disse oplysninger tager din læge måske nogle blodprøver, f.eks. for at kontrollere din leverfunktion og for at måle, hvor hurtigt dit blod størkner. Din læge vil tale med dig om resultaterne af disse prøver og afgøre, om du kan få Vargatef.

Kontakt omgående din læge, mens du tager dette lægemiddel:

- hvis du får diarré. Det er vigtigt at behandle diarré, lige så snart den starter (se afsnit 4)
- hvis du kaster op eller har det dårligt (kvalme)
- hvis du oplever uforklarlige symptomer, såsom gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot), mørk eller brun (tefarvet) urin, smerter i den øverste, højre side af maven (abdomen), større tendens til blødninger eller blå mærker end normalt, eller du føler dig træt. Dette kan være symptomer på alvorlige leverproblemer
- hvis du får feber, kulderystelser, hurtig vejrtrækning eller hurtig puls. Det kan være tegn på infektion eller blodforgiftning (sepsis) (se afsnit 4)
- hvis du får stærke smerter i maveområdet, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning eller hårdhed/oppustning af maven, da det kan være symptomer på et hul i tarmvæggen (gastrointestinal perforation)
- hvis du oplever en kombination af nogle eller alle følgende symptomer: pludselige, stærke smerter eller kramper i maven, rødt blod i din afføring, diarré eller forstoppelse, kvalme og opkastninger, da det kan være symptomer på tarmbetændelse på grund af nedsat blodgennemstrømning (iskæmisk colitis)
- hvis du oplever smerte, hævelse, rødme eller varme i en arm eller et ben, eller hvis du oplever bryst smerter og vejrtrækningsbesvær, da det kan være symptomer på en blodprop i en vene
- hvis du får en større blødning
- hvis du oplever trykken for brystet eller bryst smerter, typisk i venstre side af kroppen, smerter i halsen, kæben, skulderen eller armen, hurtig puls, åndenød, kvalme eller opkastning, da det kan være symptomer på et hjerteanfald
- hvis du oplever symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk. Dette kan være symptomer på en hjernelidelse kaldet posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
- hvis en eller flere af de bivirkninger, som du kan risikere at få (se afsnit 4), bliver alvorlig(e).

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos børn og unge til behandling af kræft i lungerne (NSCLC) og må derfor ikke tages af børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Vargatef

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også naturlægemidler og lægemidler, der er købt uden recept.

Vargatef kan interagere med visse andre lægemidler. Følgende lægemidler kan øge blodets indhold af nintedanib, der er det aktive stof i Vargatef, og kan derfor øge risikoen for bivirkninger (se afsnit 4):

- Ketoconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner)
- Erythromycin (bruges til behandling af bakterieinfektioner).

Følgende lægemidler kan nedsætte blodets indhold af nintedanib og kan derfor nedsætte virkningen af Vargatef:

- Rifampicin (et antibiotikum der bruges til behandling af tuberkulose)
- Carbamazepin, phenytoin (bruges til behandling af krampeanfald)
- Perikon (et naturlægemiddel til behandling af depression).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet, da det kan skade det ufødte barn og forårsage misdannelser.

Prævention

- Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende en meget sikker præventionsmetode for at undgå graviditet, når de begynder at tage Vargatef, mens de tager Vargatef og i mindst 3 måneder, efter behandlingen er stoppet.
- Tal med lægen om, hvilke præventionsmetoder der er de bedste for dig.
- Opkastning og/eller diarré eller andre tilstande i mave-tarm-kanalen kan påvirke optagelsen af oral hormonal prævention, såsom p-piller, og kan nedsætte deres virkning. Hvis du oplever disse tilstande, skal du kontakte lægen om en alternativ og mere hensigtsmæssig præventionsmetode.
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Vargatef eller har mistanke om, at du kan være gravid, skal du omgående fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

Amning

Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i modermælk og kan skade det ammede barn. Derfor må kvinder ikke amme under behandling med Vargatef.

Frugtbarhed

Dette lægemiddels virkning på frugtbarheden hos mennesker er ikke undersøgt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vargatef påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du har det dårligt.

Vargatef indeholder soja

Kapslerne indeholder sojalecithin. Du må ikke bruge Vargatef, hvis du er overfølsom over for jordnødder eller soja.

3. Sådan skal du tage Vargatef

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tag ikke Vargatef samme dag, som du får din kemoterapi med docetaxel.

Du skal synke kapslerne hele sammen med vand. De må ikke tygges. Det anbefales at tage kapslen sammen med mad, dvs. under eller umiddelbart før eller efter et måltid. Kapslen må ikke åbnes eller knuses (se afsnit 5).

Den anbefalede dosis er to kapsler om dagen (i alt 300 mg Vargatef om dagen). Tag ikke mere end denne dosis.

Den daglige dosis skal opdeles i to doser på én kapsel, der skal tages med ca. 12 timers mellemrum, f.eks. én kapsel om morgenen og én kapsel om aftenen. De to doser skal tages på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Når lægemidlet tages på den måde, er man sikker på, at der hele tiden er en konstant mængde nintedanib i kroppen.

Nedsættelse af dosis

Hvis du ikke kan tåle den anbefalede dosis på 300 mg om dagen på grund af bivirkninger (se afsnit 4),

kan din læge nedsætte din anbefalede daglige dosis Vargatef til 200 mg om dagen (to kapsler på 100 mg). I så fald vil din læge ordinere Vargatef 100 mg bløde kapsler til din behandling. Du skal tage én kapsel af denne styrke to gange daglig med 12 timers mellemrum sammen med mad (f.eks. om morgenen og om aftenen) på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Du må ikke selv nedsætte dosis eller stoppe behandlingen uden først at tale med din læge.

Hvis din læge har stoppet din kemoterapi med docetaxel, skal du fortsætte med at tage Vargatef to gange daglig.

Hvis du har taget for meget Vargatef

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Vargatef

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag din næste dosis Vargatef efter planen på det næste fastlagte tidspunkt og med den dosis, som lægen eller apotekspersonalet har anbefalet.

Hvis du holder op med at tage Vargatef

Du må ikke holde op med at tage Vargatef uden at tale med lægen først. Det er vigtigt, at du tager dette lægemiddel hver dag, så længe lægen ordinerer det til dig. Hvis du ikke tager dette lægemiddel efter lægens anvisninger, kan det være, at denne kræftbehandling ikke virker efter hensigten.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal være særlig opmærksom, hvis du får følgende bivirkninger under behandlingen med Vargatef:

- ***Diarré (meget almindelig, kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)***

Diarré kan medføre tab af væske og vigtige salte (elektrolytter som f.eks. natrium eller kalium) i din krop. Ved de første tegn på diarré skal du drikke rigeligt med væske og omgående kontakte lægen. Begynd på en egnet behandling mod diarré, f.eks. loperamid, så hurtigt som muligt efter at du har talt med lægen.

- ***Febril neutropeni og blodforgiftning (almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)***

Behandling med Vargatef kan medføre et lavere antal af den type hvide blodlegemer (*neutropeni*), der er vigtige for kroppens reaktion på bakterie- og svampeinfektioner. Som følge af neutropeni kan der opstå feber (*febril neutropeni*) og blodforgiftning (*sepsis*). Hvis du får feber, kulderystelser, hurtig vejtrækning eller hurtig puls, skal du omgående fortælle det til lægen.

Under behandlingen med Vargatef vil din læge regelmæssigt overvåge dine blodceller og undersøge dig for tegn på infektion som f.eks. betændelse, feber eller træthed.

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med dette lægemiddel:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Diarré – se ovenfor
- Smerter, følelsesløshed og/eller en prikkende/snurrende fornemmelse i fingre og tæer (*perifer neuropati*)
- Kvalme
- Opkastning
- Mavesmerter
- Blødning

- Et nedsat antal hvide blodlegemer (*neutropeni*)
- Betændelse i fordøjelseskanaens slimhinder, herunder betændelse og sår i munden (*slimhindebetændelse, herunder mundbetændelse*)
- Udslæt
- Nedsat appetit
- Forstyrrelser i saltbalance
- Forhøjede leverenzymmer (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, basisk fosfatase) observeret i blodprøver
- Hårtab (alopeci).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blodforgiftning (*sepsis*) – se ovenfor
- Nedsat antal hvide blodlegemer ledsaget af feber (*febril neutropeni*)
- Blodpropper i venerne (*venøs tromboembolisme*), især i benene (symptomer omfatter smerte, rødme, hævelse og varme i en arm eller et ben), som via blodkarrene kan nå til lungerne og forårsage brystmerter og vejtrækningsbesvær (hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du straks søge lægehjælp)
- Højt blodtryk (*hypertension*)
- Væsketab (*dehydrering*)
- Bylder
- Lavt antal blodplader (*trombocytopeni*)
- Gulsot (*hyperbilirubinæmi*)
- Forhøjede leverenzymværdier (gammaglutamyltransferase) i blodet i henhold til blodprøver
- Vægttab
- Kløe
- Hovedpine
- Øget mængde protein i din urin (*proteinuri*).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Forekomst af huller i tarmvæggen (*gastrointestinal perforation*)
- Alvorlige leverproblemer
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- Myokardieinfarkt (blodprop i hjertet)
- Nyresvigt.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Betændelse i tyktarmen
- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner)
- En hjernelidelse med symptomer som hovedpine, synsændringer, forvirring, krampeanfald eller andre neurologiske forstyrrelser såsom svaghed i en arm eller et ben, med eller uden forhøjet blodtryk (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterne. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at blisteren, som indeholder kapslerne, er åbnet, eller hvis en kapsel er i stykker.

Hvis du kommer i kontakt med kapselindholdet, skal du straks vaske hænderne med rigelige mængder vand (se afsnit 3).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vargatef indeholder:

Aktivt stof: nintedanib. Hver blød kapsel indeholder 150 mg nintedanib (som esilat).

Hjælpestoffer:

Kapselindhold: Mellemkædede triglycerider, hårdt fedt, sojalecithin (E322)

Kapselskal: Gelatine, glycerol (85 %), titandioxid (E171), jernoxid, rød (E172), jernoxid, gul (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Vargatef 150 mg bløde kapsler (kapsler) er brune, uigennemsigtige, aflange kapsler (ca. 18 x 7 mm) præget med Boehringer Ingelheims logo og tallet "150" på den ene side.

En æske indeholder 60 kapsler (6 aluminiumsblister med 10 kapsler i hver).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

Fremstiller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France

75013 Paris

Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 89 00

Danmark

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

Malta

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

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 Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

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 Portugal, 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 București
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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.